

Fetus Hastalıkları



Prof. Dr. Rıza MADAZLI



Istanbul
Tıp Kitabevleri



Fetus Hastalıkları

Prof. Dr. Rıza Madazlı

İSTANBUL TIP KİTABEVLERİ

Yasalar uyarınca, bu yapıtın yayın hakları İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti'ye aittir. Yazılı izin alınmadan ve kaynak olarak gösterilmeden, elektronik, mekanik ve diğer yöntemlerle kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan her ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.



Yayına Hazırlayan: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti

Yayıncı Sertifika Numarası: 12643

Yayın Koordinatörü: Seda Şahin

Dizgi ve Mizanpaj: İstanbul Tıp Kitabevleri

Baskı ve Cilt:

Şubelerimiz

Merkez Turgut Özal Caddesi Börekçi Veli Sokak No: 4/A

Çapa-İstanbul Tel: 0212.584 20 58 (pbx)

Kadıköy Rasimpaşa Mahallesi Rıhtım Caddesi Derya İş Merkezi No: 28/16-17

Kadıköy-İstanbul Tel: 0216.336 20 60



Online Alışveriş

www.istanbultip.com.tr



Satış Hattı

0506 866 97 04

*Annem Serpin ve babam Nuri MADAZLI'ya
minnet ve sevgilerimle...*

Yazarlar Kurulu

Prof. Dr. Rıza MADAZLI

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ebru ALICI DAVUTOĞLU

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ayşegül ÖZEL

İstanbul SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bölümü, İstanbul

Uzm. Dr. Didem KAYMAK

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Verda ALPAY

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Funda ÖZTUNÇ

İstanbul Üniversitesi –Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji

Prof. Dr. İbrahim ADALETLİ

İstanbul Üniversitesi –Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Radyoloji Anabilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı

Uz. Dr. Ayşe KALYONCU UÇAR

İstanbul Üniversitesi –Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Radyoloji Anabilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Rahşan ÖZCAN

İstanbul Üniversitesi –Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Öğr.Gör.Dr. Ali Ekber HAKALMAZ

İstanbul Üniversitesi –Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

İçindekiler

Genetik	1
Bölüm 1 Fetusun Genetik Hastalıkları.....	2
<i>Rıza Madazlı • Didem Kaymak</i>	
Bölüm 2 Genetik Danışmanlık, Yenidoğan ve Ebeveynlerde Genetik Hastalık Taraması	15
<i>Didem Kaymak • Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 3 Prenatal Tanı Testleri ve Laboratuvar Tanı Metodları	26
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 4 Fetal Anöploidi Taraması.....	41
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 5 Maternal Kanda Hücre Dışı Fetal DNA- Noninvaziv Prenatal Test (NIPT).....	61
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 6 Fetusun Genetik Hastalıkları ve Ultrasonografi Bulguları	83
<i>Rıza Madazlı</i>	
Yapısal Anomaliler	99
Bölüm 7 Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri	100
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 8 Yüz ve Boyun Anomalileri	153
<i>Verda Alpay • Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 9 Konjenital Kalp Hastalıkları	181
<i>Ebru Alıcı Davutoğlu</i>	
Bölüm 10 Fetal Kalpte Ritim Bozuklukları.....	227
<i>Funda Öztunç • Ebru Alıcı Davutoğlu</i>	
Bölüm 11 Venöz Dolaşım Sistemi Anomalileri	237
<i>Rıza Madazlı</i>	

Bölüm 12 Solunum Sistemi Anomalileri	253
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 13 Konjenital Diyafram Hernisi.....	268
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 14 Abdomen ve Gastrointestinal Sistem Anomalileri	282
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 15 Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri	305
<i>Didem Kaymak • Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 16 Genital Organ Anomalileri ve Cinsel Gelişim Bozuklukları.....	342
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 17 İskelet Sistemi Anomalileri	354
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 18 Nonimmün Hidrops Fetalis.....	385
<i>Ayşegül Özel</i>	
Bölüm 19 Fetal Tümörler	403
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 20 Fetal Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	415
<i>Ayşe Kalyoncu Uçar • İbrahim Adaletli</i>	
Bölüm 21 Konjenital Yapısal Anomalilere Cerrahi Yaklaşım.....	453
<i>Rahşan Özcan • Ali Ekber Hakalmaz</i>	
Bölüm 22 Gebelik Tahliyesi ve Postmortem İnceleme	484
<i>Verda Alpay • Rıza Madazlı</i>	
Diğer Hastalıklar	497
Bölüm 23 Fetal Gelişim Kısıtlılığı	498
<i>Rıza Madazlı</i>	



Bölüm 24 Fetus ve Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı	532
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 25 Fetusta Trombositopeni	551
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 26 Fetus Enfeksiyonları	559
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 27 Monokoryonik İkiz Gebelikler	584
<i>Rıza Madazlı</i>	
Bölüm 28 Amniyon Sıvı Anormallikleri	607
<i>Didem Kaymak • Rıza Madazlı</i>	
Dizin	623

Genetik

Bölüm 1 Fetusun Genetik Hastalıkları

Bölüm 2 Genetik Danışmanlık, Yenidoğan ve Ebeveynlerde Genetik Hastalık Taraması

Bölüm 3 Prenatal Tanı Testleri ve Laboratuvar Tanı Metodları

Bölüm 4 Fetal Anöploidi Taraması

Bölüm 5 Maternal Kanda Hücre Dışı Fetal DNA- Noninvaziv Prenatal Test (NIPT)

Bölüm 6 Fetusun Genetik Hastalıkları ve Ultrasonografi Bulguları

Bölüm 1 | Fetusun Genetik Hastalıkları

Rıza Madazlı • Didem Kaymak

Genetik hastalıklar, DNA dizilimindeki değişimler sonucu oluşan hastalıklardır. Genetik hastalıklara, tek veya birden fazla gendeki mutasyonlar (tek gen hastalıkları, multigenik hastalıklar), genetik mutasyon ve çevresel faktörlerin birlikteliği (multifaktöriyel hastalıklar), kromozom sayısında artış/ azalış veya kromozom yapısındaki değişiklikler neden olur.¹

İnsan Genomu

İnsan genomunda genetik bilgiyi taşıyan yaklaşık 3 milyar baz çifti deoksiribonükleik asit (DNA) bulunur.² DNA'nın büyük bir kısmı nükleus içerisinde (nüklear DNA), daha az bir kısmı ise mitokondride (mitokondrial DNA) yer alır. DNA 3 üniteden oluşur; beş karbon şekeri-deoksiriboz, azot içeren bir baz ve bir fosfat grubu. Bazlar pürin ve pirimidinlerdir, pürin bazları adenin ve guanin, pirimidin bazları ise timin ve sitozindir.² James Watson ve Francis Crick tarafından tanımlanmış olan DNA'nın yapısı çift sarmal şeklindedir ve histon proteinleri ile sarılıdır.^{2,3} DNA ve histon proteinleri birlikte kromatin adını alır. Kromatin, nükleozom adı verilen temel yapısal birimlerden oluşur. Nükleozomlar kromatinin daha yoğun olarak paketlenmesine olanak sağlar.² Kromatinin daha da yoğunlaşmış ve mitozun profaz ve metafaz evresinde görülen formuna kromozom adı verilir.^{1,2} Kromozomların kısa (p) ve uzun kolu (q) mevcuttur. Kısa ve uzun kollar alfa satellit DNA dizileri içeren sentromerler ile birbirlerine bağlıdır.^{4,5} En uç noktalarında telomer adı verilen tekrar dizileri bulunur. Kromozomlar mitoz sırasında proteolitik enzimler ile muamele edildikten sonra Giemsa ile boyandığında, açık ve koyu renkli spesifik bantlanmalar gözlenir. Bu bantlanma özelliği her bir kromozom için farklıdır.⁵ Açık renkte boyanan bölgeler ökromatin (guanin ve sitozinden zengin) koyu renkte boyanan bölgeler ise heterokromatin (adenin ve timinden zengin) bölgeleridir.⁵ Ökromatin bölgeleri transkripsiyonel olarak aktif, heterokromatin bölgeleri ise inaktiftir ve tekrar dizileri içerir.⁵ Kromozomlar büyükten küçüğe göre 1 ile 22 arasında sıralanır ve 7 gruba ayrılır.⁶ Kromozomlar ayrıca sentromer pozisyonuna göre de adlandırılır.⁶ Kromozomların sınıflandırılması (Denver sınıflaması) Tablo 1'de gösterildi.⁶

**Tablo 1: Kromozomların sınıflandırılması**

Grup	Kromozom	Sentromer yerleşimi
A	1-3	Metasentrik
B	4-5	Submetasentrik
C	6-12, X	Submetasentrik
D	13-15	Akrosentrik
E	16-18	Submetasentrik
F	19-20	Metasentrik, submetasentrik
G	21-22, Y	Akrosentrik

Genler kalıtımın en küçük işlevsel birimidir ve fenotipe veya fonksiyona katkıda bulunan DNA parçalarıdır.⁷ Genlerde aminoasit dizilerini kodlayan fonksiyonel ekzon bölgeleri ve fonksiyonel olmayan dizilerin yer aldığı intron bölgeleri bulunur.⁷ Transkripsiyonun başlatılmasından sorumlu dizilerin yer aldığı bölüme ise promotor bölgeler denir.^{7,8} Genler belirli kromozomların belirli bölgelerinde kümelenme eğilimi gösterirler.⁹ İnsan genomunun %1.5'i fonksiyonel (kodlayan) genlerden oluşmaktadır.⁷ Protein kodlayan gen sayısının 20.000 kadar olduğu düşünülmektedir.⁹ Genomun geriye kalan büyük kısmın tekrarlayan diziler, psödogenler ve transkripsiyona katılmayan bölgelerden oluşmaktadır.

Mutasyon ve Varyasyon

Mutasyon, genetik bilginin yapısında (kromozom sayısında, yapısında veya DNA dizisinde değişiklik) ortaya çıkan kalıcı değişikliklerin hastalık yapmasıdır.⁸ Toplumda sıklığı %1'den azdır.⁸ Varyasyon ise popülasyonda %1'den daha fazla oranda gözlenen DNA değişimleridir.^{8,9} İnsanda görülen varyasyonların çoğu tek nükleotid değişimleridir (SNP).⁹ SNP'ler genom boyunca yaygın olarak görülürler ve genellikle genin kodlamayan bölgelerinde veya intronlarında yer alırlar.⁹ Kodlayan bölgelerde yer alan SNP'ler ise genellikle aminoasit diziliminde değişikliğe neden olmazlar.⁹ Bu nedenle SNP'ler hastalıklarla nadiren ilişkililerdir.⁸ Diğer yapısal varyasyonlar ise tekrar dizileri, kopya sayısı değişiklikleri, delesyon-insersiyon varyantları ve inversiyon varyantlarıdır.^{8,9}

Genetik Hastalıkların Sınıflandırılması

- 1- Kromozom Hastalıkları
 - a-Sayısal
 - b-Yapısal
- 2- Tek Gen Hastalıkları
 - a-Otozomal dominant
 - b-Otozomal resesif
 - c-X-linked
 - d-Mitokondriyal
 - e-İmpirinting
- 3- Multifaktöriyel Hastalıklar (Diyabetes mellitus vb)
- 4- Edinilmiş somatik anomaliler (Kanser)

Kromozom Hastalıkları

Kromozomların sayı ve yapısındaki değişikliklere kromozom hastalıkları adı verilir.¹⁰ Kromozom anormallikleri, konjenital malformasyonlar, abortuslar ve mental retardasyonun çok önemli bir kısmından sorumludur.¹⁰ Kromozom anormallikleri klinik olarak dengeli veya dengesiz, sitogenetik olarak da sayısal ve yapısal kromozom anormallikleri olarak sınıflandırılabilir. Anormallik, bir veya daha fazla otozom veya cinsiyet kromozomunu veya her ikisini birden eş zamanlı olarak içerebilir. Canlı doğumlarda kromozom hastalıklarının sıklığı yaklaşık olarak 1/154 oranında bildirilmektedir.¹¹ Sayısal kromozom anomalilerinin sıklığı yenidoğan döneminde 1/263, yapısal kromozom anomalilerinin sıklığı ise 1/375'tir.¹¹ Prenatal dönemde bu oranlar daha fazladır. Tüm gebeliklerin %5'inden fazlasında kromozom anomalisi mevcuttur.¹² Abortuslarda kromozom anomalisi sıklığı %50 dolayındadır ve sıklık anne yaşı ile birlikte artar.¹² Ölü doğumlarda kromozom anomalisi sıklığı %6-13 arasında bildirilmektedir.¹³ Kromozom hastalıklarında genlerin kantitatif (nicel) yönü önem kazanır.¹⁰ Ortaya çıkan klinik sonuçlar, genom parçalarının dengesizliğine, etkilenen genlere ve sonraki kuşağa geçme olasılığına bağlıdır.¹⁰

Sayısal Kromozom Anomalileri

Kromozom sayısının 46'dan farklı olmasına heteroploid adı verilir. Yirmi üç (n) kromozomun katlarının bulunması durumuna öploid denir. Yirmi üç kromozoma haploid (n), iki katına diploid (2n), üç katına triploid (3n), dört katına ise tetraploid (4n) denilmektedir. İki katından daha fazla n kromozomun bulunması durumuna poliploid adı verilir.⁵

Anöploidi

Anöploidi, 46 kromozomdan 1 fazla ($2n+1$, trizomi) veya 1 eksik ($2n-1$, monozomi) kromozom bulunmasıdır. İnsanda en sık rastlanan kromozom hastalığı anöploididir.⁵ Anöploidiler en sık mayotik ayrılmama (non-disjunction) ve nadiren de anafazda geç kalma sonucu oluşur.¹ Mayotik ayrılmama, mayoz 1'de homolog kromozomların ya da mayoz 2'de kardeş kromatitlerin gametlere eşit biçimde ayrılamaması olarak tanımlanır. Eşit ayrılmama sonucunda, gametlerde ilgili kromozomun fazlalığı ya da eksikliği olur. Ayrılmama mitotik evrede olursa (postzigotik) ilgili kromozomun mozaizmi ortaya çıkar ve mozaizmin en sık nedeni postzigotik non-disjunction'dur.⁵ Trizomi ve monozomiler otozomal ve cinsiyet kromozomlarında olabilir. X kromozomunun monozomisi (45 XO, Turner sendromu) dışında herhangi başka bir kromozomun monozomisi yaşamla bağdaşmaz, trizomilerin ise çok azı yaşamla bağdaşmaktadır.⁵ Canlı doğumlarda en sık görülen trizomi, yaklaşık 850 doğumda 1 gözlenen trizomi 21'dir.⁵ Trizomi 13 ve trizomi 18'de canlı doğabilirler fakat uzun süre yaşamazlar.⁵ Kromozom 13,18 ve 21'in üzerinde az sayıda gen vardır ve bu nedenle trizomileri yaşamla bağdaşır, diğer otozomal trizomiler ise yaşamla bağdaşmaz.⁵ Sık görülen otozomal anöploidiler ve tekrar riskleri Tablo 2'de özetlendi.^{5,14} Cinsiyet kromozom anöploidileri yaklaşık olarak 400-650 canlı doğumda bir görülür.⁵ En sık trizomik formda cinsiyet kromozom anöploidileri (XXY, XXX ve XYY) gözlenir.¹⁵ Sık görülen cinsiyet kromozom anöploidileri Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 2: Sık görülen otozomal anöploidiler

Otozomal Anöploidi	Sıklık	Kromozomal yapı	Tekrar riski
Trizomi 21	1/850	Serbest trizomi	%1.4
		Translokasyon tip	Anne: %10-15 Baba: %1-3 t(21q21q): %100
		Mozaik	%1.4
Trizomi 18	1/3000	Serbest trizomi	%1.4
		Translokasyon tip	Anne: %10-15 Baba: %1-3
		Mozaik	%1.4
Trizomi 13	1/6000	Serbest trizomi	%1.4
		Translokasyon tip	Anne: %10-15 Baba: %1-3
		Mozaik	%1.4

%1.4 tekrar riski gonadal mozaizm için verilen ampirik risktir.

Tablo 3: Sık görülen cinsiyet kromozom anöploidileri

Anöploidi	Karyotip	Sıklık	Varyant karyotipler
Klinifelter sendromu	47,XXY	1/600 erkek doğum	47,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXYY, mozaik
47, XYY	47, XYY	1/1000 erkek doğum	
Trizomi X	47,XXX	1/1000 dişi doğum	48,XXXX, 49,XXXXX
Turner sendromu	45,X	1/2500-4000 dişi doğum	46, Xi(Xq), 45X/46XX, 45,X/46,X,i(Xq), Xq ve Xp delesyonları

Poliploidi

Kromozom sayısının haploid genomun ($n:23$) katları olmasıdır. İnsanlarda triploidi ($3n$) ve tetraploidi ($4n$) olabilir. Konsepsiyonların %1-3'ünde triploidi olur.¹⁶ Triploidinin bilinen 3 oluşum mekanizması vardır.¹⁶ Spermatogonezde mayoz 1 veya mayoz 2'de meydana gelen nondisjunction sonucunda ilave paternal kromozom setinin bulunması (diandry), oogenezde mayoz 1 veya mayoz 2'de meydana gelen nondisjunction sonucunda ilave paternal kromozom setinin bulunması ve bir oositin iki sperm tarafından döllenmesi sonucunda ilave paternal kromozom setinin bulunması (dispermi).¹⁶ Triploidide fenotip ekstra kromozom setinin kaynağına bağlıdır. Ekstra maternal kromozom setinin bulunması durumunda gebelik erken döneminde spontan abortusla sonuçlanırken, ekstra paternal kromozom seti bulunanlarda anormal dejeneratif plasenta ve fetal gelişme kısıtlılığı oluşur (parsiyel hidatiform gebelik)¹⁶. Tetraploidiler çok nadirdir, cinsiyet kromozomlarını içerirler (92, XXXX veya 92, XXYY) ve döllenmeyi takiben zigotun olgunlaşma bölünmelerindeki hatalar sonucu oluşurlar.^{5,16}

Yapısal Kromozom Anomalileri

Yapısal kromozom anomalilerinin sıklığı sayısal kromozom anomalilerine göre daha azdır ve 375 doğumda 1 oranında bildirilmektedir.⁵ Yapısal kromozom anomalileri, genlerde kayıp veya artış olmaması durumunda dengeli, olduğu durumlarda ise dengesiz olarak adlandırılır. Klasik karyotip analizi ile dengeli kabul edilen bazı yapısal kromozom anomalilerinin, kromozomal mikroarray veya DNA dizi analizi ile dengesiz oldukları gösterilmiştir.^{4,5}

Dengeli Yapısal Kromozom Anomalileri

Dengeli yapısal kromozom anomalisi sıklığı 1/500 oranında bildirilmektedir ve genellikle fenotipte değişime neden olmazlar.¹⁷ Sitogenetik olarak dengeli gözükken yapısal anoma-

lilerin moleküler düzeyde de dengeli olup olmadığını belirlemek gerekir. Kırık noktası bir genin yapısını bozarsa veya translokasyon yeni bir kimerik proteinin oluşmasına yol açarsa fenotip etkilenebilir.⁵ Sitogenetik ve moleküler düzeyde dengeli yapısal kromozom anomaliler fenotipte değişime yol açmaz, hastalık oluşturmazlar. Ancak döllenme sırasında gametlerde %1-20 arasında değişen oranlarda dengesiz yapısal kromozom anomalisi oluşumuna neden olabilirler.⁵ Prenatal dönemde saptanan dengeli kromozom anomalilerinde yapısal anomali oranlarının arttığı bildirilmektedir.¹⁸ Prenatal tanı uygulanan 370.000 fetusta, resiprokal translokasyon, Robertsonian translokasyon ve inversiyon saptananlar olgularda sırasıyla %6.1, %3.7 ve %9.4 oranlarında yapısal konjenital anomali saptandığı bildirilmektedir.¹⁸

Translokasyon, iki kromozom arasında kromozom segmentlerinin yer değiştirmesidir.⁵ Resiprokal (karşılıklı) veya nonresiprokal (karşılıklı olmayan) olmak üzere iki tipidir. Nonresiprokal translokasyonlar arasında Robertsonian translokasyon ve insersiyonel translokasyon bulunur.⁵ Resiprokal translokasyon 2 homolog olmayan kromozom arasında kırılma ve kopan parçaların karşılıklı yer değiştirmesidir.⁵ Genellikle iki kromozom söz konusudur ve karşılıklı değişim olduğu için toplam kromozom sayısı değişmez ve fenotipik değişiklik oluşmaz.⁵ Translokasyon taşıyıcılarında dengesiz gamet oluşturma, spontan abortus, konjenital anomalili çocuk sıklığı yükselir.⁴ İki veya daha fazla spontan abortusu olanlarda ve infertil çiftlerde görülme sıklığı artar.⁴ Amniyosentez uygulanan 16.749 fetal karyotipin değerlendirildiği bir çalışmada resiprokal translokasyon sıklığı %0.44 olarak bildirildi.¹⁹ Maternal yaş nedeniyle amniyosentez yapılanlarda resiprokal translokasyon oranı %0.36 iken, ebeveynlerde kromozom anomalisi varlığı nedeniyle yapılanlarda bu oran %5.1 olarak saptandı.¹⁹

Robertsonian translokasyon nonresiprokal tipte bir translokasyondur. En sık görülen yapısal kromozomal anomalisidir.⁴ Bu tip translokasyonun özelliği iki tane akrosentrik kromozomu içermesidir.⁴ İki akrosentrik kromozomun kısa kollarını kaybederek sentromere yakın bir konumda füzyonu ile oluşur. Ortaya çıkan kromozom iki akrosentrik kromozomun uzun kolunu içerir ve kromozom sayısı 45'tir.^{4,5} Akrosentrik kromozomlar 13, 14, 15, 21 ve 22. kromozomlardır.⁴ Bu kromozomların kısa kolunda genellikle satellit DNA ve ribozomal RNA genlerinin kopyaları bulunur. Bu nedenle fenotipik etki beklenmez.⁵ Genel popülasyonda görülme sıklığı 1/1000'dir.⁴ En sık görülen tipleri rob(13;14) (q10;q10) ve rob(14;21)(q10;q10)'dur.^{4,5} Robertsonian translokasyon taşıyıcılarının dengesiz gamet oluşturma olasılığı yüksektir.⁴ Oluşan gametler monozomik veya trizomik yapıda olabilir. Dengesiz gamet riski translokasyon tipine ve translokasyon taşıyan kişinin cinsiyetine göre değişiklik gösterir. Maternal Robertsonian translokasyon taşıyıcılarda tekrarlama riski %10-15 iken paternal taşıyıcılarda %1-3'tür.⁴ Bu durum dengesiz spermatozoanın fertilizasyon yeteneğinin az olmasıyla açıklanabilir.^{4,5}

İnversiyonel translokasyon nonresiprokal tipte bir translokasyondur. Bir kromozomda iki kırık oluşması sonrasında kopan kromozom segmentinin başka bir kromozomdaki

kırık bölgesine aynı şekilde veya ters dönerek eklenmesidir.⁴ Üç adet kromozom kırığı gerektiği için nadir olarak görülür. Dengesiz gametler insersiyona uğramış bölgenin duplikasyonu ya da delesyonu şeklinde ortaya çıkar.^{4,5} Dengesiz gamet oranı %50 gibi yüksek oranlarda görülebilir.⁴

İnversiyon tek bir kromozomda meydana gelir. Kromozom üzerinde 2 kırığın oluşmasıyla ortaya çıkan kromozom segmentinin ters dönerek aynı yere eklenmesidir.⁵ Parasentrik ve perisentrik olmak üzere 2 tip inversiyon vardır. Parasentrik inversiyonda her iki kırık aynı kolda meydana gelmiştir. Perisentrik inversiyonda ise kısa ve uzun kolda ayrı birer kırık mevcuttur.⁵ Diğer bir tanımlada, sentromeri içeren inversiyon perisentrik olarak adlandırılırken, sentromeri içermeyen inversiyon parasentrik olarak adlandırılır.⁵ İnversiyonlar dengeli yapısal kromozomal anomalileri olduğu için genelde fenotipte etkilenmeye neden olmazlar.⁴ Taşıyıcıların anormal gamet oluşturma riskleri yüksektir.^{4,5}

Dengesiz Yapısal Kromozom Anomalileri

Dengesiz yapısal kromozom anomalilerinde kayıp, kazanç ya da her ikisinin birden olması söz konusudur. Klinik tablo kromozom bölgesinin büyüklüğü ve içerdiği fonksiyonel genlerle ilişkilidir.⁵ Görülme sıklığı canlı doğumlarda 1/1600'dür.⁵ Kromozom parçasındaki kayıp o bölgedeki genler için parsiyel monozomiye, kazanç ise parsiyel trizomiye neden olur. Dengesiz yapısal kromozom anomalileri, delesyonlar, duplikasyonlar, marker kromozom, ring kromozom, izokromozom ve disentrik kromozomlardır.^{4,5}

Delesyon kromozom parçasının kaybı ile parsiyel monozomi oluşmasıdır.⁵ Klinik sonuçlar haployetersizlik (genetik materyalin tek bir kopyasının, iki kopyanın yaptığı fonksiyonları yerine getirememesi), delesyonun büyüklüğü ve delesyonun içerdiği genlerin sayısı ve işlevi ile ilişkilidir.⁵ Kromozomdaki yerlerine göre interstisyel veya terminal delesyon olarak adlandırılabilirler. Yenidoğanda sıklığı 1/7000'dir.⁵ Prenatal dönemde bu oranlar daha yüksektir. Prenatal tanı uygulanan 33.305 fetusun değerlendirildiği bir çalışmada delesyon sıklığı 1/1110 olarak bildirildi.²⁰ Delesyon bildirilen fetusların %62'sinde yapısal anomali gösterildi.²⁰ Yüksek çözünürlüklü karyotip analizi ile tespit edilemeyen 5 Mb'den daha küçük delesyonlar mikrolelesyon olarak adlandırılır.⁵ Mikrolelesyonlar, kromozoma özgü florasın in situ hibridizasyon (FISH) veya kromozomal mikroarray (CMA) teknikleri ile saptanır. Duplikasyonlar delesyona göre daha az görülür ve fenotipe etkisi daha düşüktür. Kromozomda belirli bir bölgenin tekrarı sonucu oluşurlar ve o bölgedeki genler için parsiyel trizomiye yol açarlar.⁵

Marker kromozomlar genellikle normal kromozom setine ilave olarak bulunan, yapısal kökeni belirlenemeyen küçük boyutta kromozom parçalarıdır.²¹ Normal kromozom yapısına ek olarak bulundukları için extra marker kromozom veya small structural extra chromosome (sSMC) olarak adlandırılırlar.²¹ Ekstra marker kromozomlar, herhangi bir kromozomdan köken alabilirler (otozomal veya cinsiyet kromozomları) ve satellitli, satel-

litsiz veya halka şeklinde görülebilirler.^{21,22} Genellikle mozaik formda bulunurlar. Normal 46 kromozom seti içerisinde bulunan (ekstra olarak bulunmayan) ve genellikle X veya Y kromozomundan köken alan marker kromozomlar da tanımlanmıştır.^{21,22} Yapılan çalışmalarda marker kromozomların %86'sının akrosentrik (13, 14, 15, 21, 22) kromozomlardan köken aldığı, çoğunluğunun ise 15.kromozom kökenli olduğu gösterilmektedir.^{23,24} Prenatal dönemdeki sıklığı %0.075, ultrasonda patoloji saptanan olgularda ise %0.204 oranında bildirilmektedir.²³ Öğrenme güçlüğü olanlarda ve infertil olgularda genel popülasyona göre daha sık görülür.²³ Fenotipik etkiye yol açabilirler. Bu durum içerdikleri gen sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Sitogenetik bulgulara göre sentromer veya satellitten oluşan marker kromozomların fenotipe etki yaratması beklenmezken, ökromatin materyal içeren marker kromozomların patolojik sorunlar yaratabilir.¹⁸ Klinik etki marker kromozomdaki genlerin işlevi, ökromatin materyalin büyüklüğü ve mozaiklik oranına bağlıdır. Marker kromozomların %70'i denova, %30'u ailesel oluşur ve çoğunluğu maternal kalıtılır.¹⁸ Ailesel olan marker kromozomların genellikle fenotipe etki etmesi beklenmese de, taşıyıcılarda gametogenezde yeni mutasyon veya uniparental dizomiye (UPD) bağlı fenotipik etkilenme olabilir.²³ Prenatal tanıda marker kromozomu yorumlamak zordur. Kromozom kökeni, kalıtım şekli ve gen içeriği belirlenmelidir ve genetik danışma önerilmelidir.²³ Marker kromozomların bir kısmı telomer içermez.⁵ Kromozomun her iki ucunda kırık oluşup tekrar birleşmesiyle ring (halka) kromozomlar oluşur. Tüm kromozomların halka kromozomu bildirilmiştir.⁵ Halka kromozom otozom kromozomlardan kaynaklanırsa klinik bulgular ağır, cinsiyet kromozomlarından kaynaklanırsa klinik bulgular daha hafif görülür.¹⁸ Halka kromozom en sık X kromozomunda görülür.¹⁸ Telomer içermedikleri için mitoz aktiviteleri kısıtlıdır. Genellikle mozaik formda görülürler.⁵

İzokromozom, kromozomun bir kolunun kaybı ve diğer kolunun duplikasyonu ile oluşur. Normal kromozom sayısına sahip biri, izokromozom taşıması durumunda, kromozom kollarından birindeki genetik materyal için tek kopya (parsiyel monozomi) diğer koldaki genetik materyal için ise üç kopya (parsiyel trizomi) söz konusudur. Normal iki homolog kromozoma ek olarak izokromozom olması durumunda ise izokromozomda bulunan kromozom kolu için tetrazomi oluşur.⁵ En sık X kromozomunun uzun kolunun izokromozomu i(Xq) rastlanır. Turner sendromu vakalarının %15'inde i(Xq) görülür.^{8,15} Otozomal kromozomlarda da (örneğin i(5p), i(8p), i(9p), i(10p), i(12p), i(18p), i(18q) ve (20p)) izokromozom olabilir. İzokromozom yapısında bulunan marker kromozomların neden olduğu bazı spesifik sendromlar i(12p) Pallister-Killian sendromu ve i(22q) Cat eye sendromudur.²³ Disentrik kromozom, sentromeri bulunan iki kromozom segmentinin uç uca füzyona uğramasıyla oluşur ve çok nadirdir.⁵ Disentrik kromozomlar iki sentromerden birinin epigenetik olarak inaktif hale getirilmesiyle dengeli hale gelebilir ve bu duruma psödodisentrik adı verilir.⁵ Psödodisentrik kromozom cinsiyet ve akrosentrik kromozomlarda görülür.^{4,5}

Mozaisizm ve Kimerizm

Bir organizmada aynı zigottan kaynaklanan fakat kromozom yapıları farklı olan hücrelerin bulunmasına mozaisizm denilmektedir.⁵ Mozaisizm, zigotun geçirdiği ilk mitoz bölünmeden (postzigotik) itibaren herhangi bir aşamada mayotik non-disjunction ve trizomik konsepsusta trizomiden kaçış (fazla kromozomun mitotik kaybı) nedeniyle oluşur.⁵ Prenatal dönemde tespit edilen mozaisizimler genellikle anöploidiye sahip hücrelerdir ve trizomi formundadır.²⁵ Koryonik villus örneğinde mozaisizm ise 3 ana başlığa ayrılır. Bunlar yalancı mozaisizm, plasentaya sınırlı mozaisizm (Confined placental mosaicism CPM) ve gerçek fetal mozaisizmdir (True fetal mosaicism TFM).¹⁴ Yalancı mozaisizmde, embriyonik ve ekstremitaryonik dokular 46 kromozoma sahiptir ve bu durum kültür sırasında ortaya çıkar (hücre kültürü hatası).¹⁴ CPM ise anormal hücre dizisinin hangi plasenta hücresinde yer aldığına göre 3'e ayrılır. Tip 1 CPM sitotrofoblasta, tip 2 CPM koryonik stromaya, tip 3 CPM ise sitotrofoblast ve koryonik stromaya sınırlı anormal hücre dizisidir.²⁶ CPM'de gerçek fetal mozaisizmi saptamak için amniyosentez veya kordosentez yapılmalıdır. Fetal karyotip normal olsa da, bu fetuslar saptanamayan mozaisizm taşıyıcısı olabilirler. Amniyosentez veya kordosentezde karyotipi normal olup koryon villus biyopsisinde mozaisizm tespit edilenlerde UPD riski artar.²⁷ UPD riskinin arttığı kromozomlar 2, 6, 7, 11, 14, 15, 16 ve 20'dir.²⁷ CPM tespit edilen gebeliklerde ayrıca fetal gelişim kısıtlılığı, fetal ölüm, spontan abortus, yetersiz plasantasyon bildirilmektedir.²⁸ Bu komplikasyonların riski CPM tipine, mozaiklik oranına ve kromozom anomali tipine göre değişmektedir.²⁸ Gerçek fetal mozaisizm, mevcut anomalinin amniyosit veya kan lenfosit hücrelerinde doğrulanmasıdır. Sitotrofoblastlar anormal, mezenşim hücreleri normal TFM tip 4, sitotrofoblastlar normal, mezenşim hücreleri anormal TFM tip 5, her ikisinin de anormal olduğu durum ise TFM tip 6 olarak adlandırılır.²⁷ Plasentaya sınırlı ve gerçek fetal mozaisizm sıklıkları ve özellikleri Tablo 4'te özetlendi.²⁷

Amniyosentez kültüründe saptanan mozaisizmde, kültür sayısı önem taşır. Tek bir hücre kültüründe bir anormal hücre varlığı düzey 1 mozaisizm olarak adlandırılır ve kültür artefaktı, yalancı mozaisizm olarak değerlendirilir. 13, 18, 21 ve 2, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 20, 22 kromozomlarının tek hücrede mozaisizmi görülse dahi ek sitogenetik ve moleküler tetkikler önerilmektedir.¹⁴ Düzey 2 mozaisizm ise, tek hücre kültüründe iki anormal hücre varlığı olarak isimlendirilir. Bağımsız kültürler ile doğrulanamazsa yalancı mozaisizm olarak değerlendirilir.¹⁴ Fetal ultrason takibi önerilir.¹⁴ İki veya daha fazla kültürde ikiden fazla anormal hücre varlığı düzey 3 mozaisizmdir.¹⁸ Gerçek mozaisizm olarak adlandırılır.¹⁸ 2, 6, 7, 11, 14, 15, 16 ve 20. kromozomların mozaisizmi görülürse UPD açısından tetkik edilmelidir.²⁷

Kimerizm bir organizmada farklı zigottan kaynaklanan hücrelerin bulunmasıdır.⁵ Yapay ve doğal olabilir. Yapay kimerizme organ nakli ve kemik iliği transplantasyonu gösterilebilir. Doğal kimerizm ise iki embriyonun birleşmesi (tetragametik) veya ikizler

arası plasental geçiş (transfüzyonel) ile olur.^{4,5} Plasental kimerizmin ise erken dönemde plasentaların füzyonu ile oluştuğu düşünülmektedir.⁵ Son yıllarda artan anne kanında serbest fetal DNA testlerinin yaygınlaşmasıyla tanı oranları artmıştır.²⁹

Tablo 4: Plasentaya sınırlı (CPM) ve gerçek fetal mozaik (TFM) sınıflandırması

Tip	CPM/TFM	Direkt preperasyon (Sitotrofoblast)	Kültür (Mezenşim)	Amniyosentez	Sıklık (%)
1	CPM	Anormal	Normal	Normal	35.6
2	CPM	Normal	Anormal	Normal	41.2
3	CPM	Anormal	Anormal	Normal	10
4	TFM	Anormal	Normal	Anormal	1.4
5	TFM	Normal	Anormal	Anormal	5.6
6	TFM	Anormal	Anormal	Anormal	6

Uniparental Dizomi

Uniparental dizomi (UPD), homolog kromozom çiftinin her ikisinin de aynı ebeveynden gelmesidir.⁵ Trizomi olarak başlayan bir zigotta trizomik rescue (trizomik kurtarma) ile erken postzigotik dönemde meydana gelen non-disjunction sonucu UPD oluştuğu kabul edilmektedir.¹⁴ UPD etkilenen kromozoma göre bazı iyi bilinen sendromlarla neden olabilir. Beckwith- Wiedemann sendromu UPD 11, Prader-Willi ve Angelman sendromu UPD 15 ve Russel Silver sendromu UPD 7 ile ilişkilidir.⁵ Buna karşın maternal UPD 10, paternal UPD 21 ve maternal UPD 22 fenotipte değişikliğe yol açmaz.¹⁴ UPD’de en önemli nokta, ilgili kromozom bölgelerinde otozomal resesif hastalıklar için homozigot durum meydana gelmesi ve buna bağlı olarak da hastalık oluşmasıdır.¹⁴

Tek Gen Hastalıkları

Tek gen hastalıkları Mendel kurallarına göre kalıtım gösteren ve tek bir gendeki mutasyona bağlı olarak oluşan hastalıklardır. Tek gen hastalıklarının kalıtımı 2 faktöre bağlıdır; genin otozom veya cinsiyet kromozomunda yer alması ve fenotipin dominant veya resesif olması. Bu nedenle tek gen hastalıklarında kalıtım modelleri; otozomal dominant, otozomal resesif, X’e bağlı dominant, X’e bağlı resesif ve Y bağlantılı kalıttır.⁴ İmpirinting ve üçlü tekrar hastalıkları Mendel kalıtım modeline uymazlar.⁴ Bugüne kadar 7000’den fazla tek gen hastalığı tanımlanmıştır.⁴ Mendel kurallarına göre kalıtım aile ağacı çizimi ile ortaya konulur. Aile ağacı çizimi, söz konusu lokusun otozom veya cinsiyet kromozomunda bulunduğunu ve dominant veya resesif olduğunu ortaya çıkarır.³⁰

Otozomal genler anneden ve babadan kalıtılan iki kopyayı (alel) taşır. Aynı alelin iki kopyasını taşıyan bir kişi homozigot, iki farklı alel taşıyan kişi ise heterozigottur. Basın bir alel tek başına hastalığa yol açar, resesif alelde ise hastalık için homozigot olunması gerekir. Bileşik homozigotluk belirli bir gen lokusunda iki veya daha fazla sayıda farklı mutasyona uğramış alellerin bulunması durumudur.³⁰ Hemizigot kavramı, bir bir gen için yalnızca bir alele sahip olma durumudur. (Örneğin X kromozomunda yer alan bir gen için erkekler hemizigottur.)³⁰ Penetrans, mutant bir alelin hastalığa neden olma olasılığıdır. Hastalık yaptığı bilinen genotipe sahip olan kişide fenotipte etkilenme gözlenmiyorsa, bu durum penetrasyon eksikliği (inkomplet penetrans) olarak adlandırılır. Ekspresivite ise aynı genotipi taşıyan bireyler arasında fenotipin değişkenlik (hastalık şiddeti) göstermesidir. Bu durumlar daha çok otozomal dominant kalıtımda gözlenir.³⁰

Otozomal Dominant Kalıtım

Tek bir mutant alelin fenotipik etkilenmeye (hastalığın ortaya çıkması) neden olduğu duruma dominant kalıtım denir. Tek gen hastalıklarının yarısından fazlasını otozomal dominant (OD) hastalıklar oluşturur.⁴ Mutant aleli heterozigot ve homozigot taşıyanlar arasında fenotipik etkilenme açısından fark vardır.⁴ Homozigot taşıyanlarda fenotipik etkilenme daha şiddetlidir. OD hastalıklar her kuşakta görülür, dikey ilerler ve cinsiyetler arasında değişim göstermez.³⁰ Etkilenmiş bir bireyin genellikle etkilenmiş ebeveyni vardır. Bu durumun istisnaları; de nova mutasyon, penetrasyon eksikliği veya ekspresivite farklılığıdır.³⁰ Etkilenmiş kişinin hastalıklı çocuk sahibi olma riski %50'dir. De nova mutasyonlarda tekrarlama riski düşüktür.³⁰

Otozomal Resesif Kalıtım

Her iki alelin mutasyona uğradığında fenotipik etkilenmeye neden olduğu duruma resesif kalıtım denir.⁴ Otozomal resesif (OR) hastalıklarda mutasyona uğrayan aleler, o alel için heterozigot olan ebeveynlerden kalıtılır.⁴ Ebeveynler sağlıklı fakat taşıyıcıdır. Hastalık yatay olarak ilerler, cinsiyetler arasında değişim göstermez ve hastalık ortaya çıkmadan nesiller boyunca taşıyıcı olarak kalıtılabilir.⁴ Hastalığın tekrarlama riski etkilenmiş ebeveynlerde her çocukta %25'tir.⁴ Akraba evliliği hastalık riskini artırır. Kapalı toplumlarda OR hastalık riski daha yüksektir.⁴ Otozomal resesif hastalıklarda iki alelde de mutasyon görüldüğü için genellikle gen fonksiyonunda azalma veya kaybolma söz konusudur.³⁰

X'e bağlı Dominant Kalıtım

X kromozomu üzerinde bulunan dominant bir genin kalıtımına X'e bağlı dominant kalıtım adı verilir.³⁰ X'e bağlı dominant kalıtım gösteren hastalıklarda baba etkilenmiş ise kız çocuklar mutlaka etkilenir, erkek çocuklar ise sağlıklıdır.³⁰ Erkekten erkeğe geçiş olmaması ile aile ağacı çizimiyle otozomal dominant kalıtım gösteren hastalıklardan ayrımı

yapılabilir. Kadınlardan çocuklara geçiş %50'dir.³⁰ Kız çocuklarda iki kat daha fazla görülür ancak klinik erkeklerden daha hafif seyreder.^{4,30}

X'e bağlı Resesif Kalıtım

X kromozomu üzerinde bulunan resesif bir genin kalıtımına X'e bağlı resesif kalıtım adı verilir.⁴ X'e bağlı resesif bir mutasyon bu mutasyonu taşıyan tüm erkeklerde hastalık oluşturur.³⁰ Kadınlar ise taşıyıcıdır. Hasta babadan tüm kız çocuklarına geçer. Taşıyıcı kadınların ise %50 olasılıkla erkek çocuklarında kalıtım gözlenir.⁴ Babadan erkek çocuklara kalıtım olmaz. Hastalığın nesilden nesile aktarılması kadın taşıyıcılar ile olur.⁴ Etkilenmiş kadınlarda fenotip hafiftir.³⁰

İmprinting

İmprinting, genetik materyalin anne veya babadan kalıtılmasına bağlı olarak farklı ekspresyon göstermesidir.³⁰ Genellikle bir ebeveyninden gelen aleller epigenetik olarak sesileştirilir.³⁰ İnsan genomunda bilinen bazı imprinting bölgeleri vardır.⁴ Bu bölgelerde uniparental dizomi, kromozom delesyon veya duplikasyonu, nokta mutasyonları ve imprinting bozuklukları (epigenetik olarak inaktifleştirememeye metilasyon defekti gibi) hastalıkların oluşmasına yol açar.⁴ Beckwith Wideman, Prader Willi ve Angelman sendromu oluşum nedenlerinden biri de imprinting bozukluklarıdır.⁴

Tekrar Dizi Hastalıkları

Üçlü nükleotid tekrarlarının genel popülasyondan fazla olduğu ve bu tekrarların kuşaklar boyunca arttığı, dinamik mutasyonlarla seyreden hastalıklardır.⁴ Gen kodlamayan bölgelerdeki CGG, GCC, GAA, CAG ve CTG sayılarındaki artışlar örnek gösterilebilir.³⁰ Tekrar sayılarındaki artışlar ne kadar fazlaysa hastalığın ortaya çıkma yaşı da o kadar küçülür.³¹ Üçlü tekrar hastalıklarında, hastalık bir sonraki kuşakta daha erken ortaya çıkar ve daha ağır seyreder.³¹ Spinal bulbar kaslar atrofi, Huntington hastalığı, Friedreich ataksisi, miyotonik distrofi ve fragil X sendromu tekrar dizi hastalıklarına örnek gösterilebilir.³¹

Mitokondriyal Kalıtım

İnsan hücresinde DNA, nükleus dışında mitokondride bulunmaktadır.³³ Mitokondriyal DNA halka şeklindedir ve basit bölünme ile bölünür. Mitokondriyal DNA üzerinde 37 gen 100 den fazla nokta mutasyonu bildirilmiştir.³³ Mitokondriyal kalıtım ile seyreden hastalıklar genellikle santral sinir sistemi, kas ve iskelet sistem hastalıklarıdır.³⁰ Kalıtımın en belirgin özelliği maternal geçiş olması ve kız ve erkek çocukların eşit oranda etkilenmesidir.^{30,33} Mitokondriyal kalıtımda replikatif segregasyon, homoplazmi ve heteroplazmi kavramları kullanılır.⁴ Replikatif segregasyon replike olan mitokondriyal DNA'nın hücre-

lere rastgele dağılımıdır.³⁰ Homoplazmi, aynı hücrede mutant veya normal mitokondriyal DNA'lardan birinin olması, heteroplazmi ise aynı hücrede mutant ve normal mitokondriyal DNA'nın birlikte olması olarak tanımlanır.⁴ Fenotipe yansımada hücredeki mutant DNA oranı önem taşımaktadır.^{4,30} Leber'in hereditör optik nöropatisi, Kearn-Sayre sendromu, mitokondriyal sağırılık bu hastalıklara örnek olarak verilebilir.

Kaynaklar

- 1- Nussbaum RM, McInnes RR, Willard HF (2016) Introduction to the Human Genome. In Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds) Thompson & Thompson Genetics in Medicine eight edition, Philadelphia, Elsevier, pp 3-20.
- 2- Read AP (2018). Basic principles of nucleic acid structure and gene expression. Garland Science. In Human Molecular Genetics pp. 3-40
- 3- Watson JD, Crick FH (1953). Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737-738.
- 4- Jackson M, Marks L, May GH et al. (2018). The genetic basis of disease. *Essays in Biochemistry*, 62(5): 643-723.
- 5- Nussbaum RM, McInnes RR, Willard HF. (2016) Principles of Clinical Cytogenetics and Genome Analyses. In Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds) Thompson & Thompson Genetics in Medicine eight edition, Philadelphia, Elsevier, pp 57-74.
- 6- Denver Conference. (1960) A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes", *Lancet*, vol. 1, pp. 1063-1065
- 7- Olson MV (2012) Human genetic individuality, *Ann Rev Genomics Hum Genet* 13:1-27
- 8- Alkan C, Coe BP, Eichler EE (2011) Genome structural variation discovery and genotyping, *Nature Rev Genet* 12:363-376,
- 9- The 1000 Genomes Project Consortium (2012) An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes, *Nature* 491:56-65
- 10- Firth HV, Richards SM, Bevan AP et al (2009) DECIPHER: database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using Ensembl resources, *Am J Hum Genet* 84:524-533.
- 11- Witters G, Van Robays J, Willekes C et al. (2011) Trisomy 13, 18, 21, Triploidy and turner syndrome: The 5T's. Look at the hands. *Facts Views Vis Obgyn* 1: 15-21.
- 12- Nagaishi M, Yamamoto T, Iinuma K et al (2004) Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* ,30: 237-241.
- 13- Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ et al. (2008) Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol*. 111:865-874.
- 14- McKinlay Gardner RJ, Sutherland GR, Shaffer LG (2012). Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling fourth edition. New York: Oxford University Press. p.442-580.
- 15- Baxter R, Vilain (2013) Translational genetics for diagnosis of human disorders of sex development, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 14:371-392,
- 16- Kang HJ, Rosenwaks Z. (2008). Triploidy--the breakdown of monogamy between sperm and egg. *Int J Develop Biol*, 52(5-6), 449-454.
- 17- Blake J, Riddell A, Theiss S et al. (2014). Sequencing of a patient with balanced chromosome abnormalities and neurodevelopmental disease identifies disruption of multiple high risk loci by structural variation. *PLoS ONE* 9:e90894.

- 18- Warburton, D. (1991). De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet.* 49, 995-1013.
- 19- Chang YW, Wang PH, Li WH et al. (2013) Balanced and unbalanced reciprocal translocation: an overview of a 30-year experience in a single tertiary medical center in Taiwan. *J Chin Med Assoc.* 76(3):153-157.
- 20- Lin CJ, Chen CP, Chien SC et al. (2014) Chromosomal deletions detected at amniocentesis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 53(1):62-67
- 21- Lasan Trčić R, Hitrec V, Letica L et al (2003) Small supernumerary marker chromosome derived from proximal p-arm of chromosome 2: identification by fluorescent in situ hybridization. *Croat Med J.* 44(4):477-479.
- 22- Karaman B Diagnostic Approach to the Marker Chromosome in the Prenatal Diagnosis. *Türkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics* 3(1) 53-7
- 23- Karaman B, Aytan M, Yılmaz K et al. (2006) The identification of small supernumerary marker chromosomes; the experiences of 15,792 fetal karyotyping from Turkey. *Eur J Med Genet.* 49(3):207-14
- 24- Chen CP, Lin SP, Chern SR, et al. (2016) Molecular cytogenetic characterization of an inv dup(15) chromosome presenting as a small supernumerary marker chromosome associated with the inv dup(15) syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 55(5):728-32.
- 25- Malvestiti F, Agrati C, Grimi B et al. (2015) Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn* 35(11): 1117-27.
- 26- Kalousek DK, Vekemans M. (1996) Confined placental mosaicism. *J Med Genet* 33(7): 529-33.
- 27- Grati FR. (2014) Chromosomal mosaicism in human fetoplacental development: implications for prenatal diagnosis. *J Clin Med* 3(3):809- 37.
- 28- Breed AS, Mantingh A, Vosters R et al (1991) Follow-up and pregnancy outcome after a diagnosis of mosaicism in CVS. *Prenat Diagn* 11(8):577- 80.
- 29- Yu FNY, Li EYY, Kong MCW et al. (2021) Increasing prenatal diagnosis of chimeras with the use of noninvasive prenatal screening: Report of two cases. *Prenatal Diagnosis.* 2021;1-4.
- 30- Nussbaum RM, McInnes RR, Willard HF (2016). Patterns of single-gene inheritance. In Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds) *Thompson & Thompson Genetics in Medicine* eight edition, Philadelphia, Elsevier, pp 107-122.
- 31- Ersoy N, Pirkevi C. (2004) Trinükleotid tekrar hastalıkları ve nörodejenerasyonun moleküler temeli. *Parkinson Hast Harek Boz Derg.* 27:34-62.
- 32- Coffee B, Keith K, Albizua I, et al. (2009). "Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMRI DNA". *Am J Hum Genet*, 85, 503-514.
- 33- Andersson SG, Karlberg O, Canbäck B et al. (2003) On the origin of mitochondria: a genomics perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1429):165-79.

Genetik Danışmanlık, Yenidoğan ve Ebeveynlerde Genetik Hastalık Taraması

Didem Kaymak • Rıza Madazlı

Genetik Danışmanlık

Genetik danışmanlık, insanların genetik hastalıkların tıbbi, psikolojik ve ailesel etkilerini anlamalarına ve bunlara uyum sağlamalarına yardımcı olma sürecidir. Bu süreç, kalıtsal hastalıklarda aile ve tıbbi öykülerin yorumlanması ile hastalığın kalıtım modelinin belirlenmesi, ortaya çıkma ve tekrarlama risklerinin değerlendirilmesi, olası risklerin anlaşılması ve hastalığa uyum için danışmanlığı içerir.¹ Günümüzde gelişen moleküller teknoloji ile beraber 5000'in üzerinde kalıtsal hastalık için sorumlu mutasyonlar belirlenerek preimplantasyon ve prenatal tanı için olanak sağlanmıştır.² Genetik hastalıkların tanısından kullanılan testlerdeki gelişmeler, testlere kolay ulaşabilme ve tanı oranlarının artması pek çok klinik bilim dalında genetik danışmanın önemini arttırmaktadır. Genetik danışmanlıkta risk değerlendirmesi, genetik test seçimi, test öncesi ve sonrası danışma izlenilmesi gereken basamaklardır.

Risk değerlendirmesi, uygun test seçimi ve danışmanlık verilmesi için önem arz etmektedir.³ Risk değerlendirmesinde hastanın yaşı, tıbbi durumu, etnik kökeni, aile öyküsü geçirdiği gebelikler ve ilaç maruziyeti sorgulanmalıdır.³ Aile öyküsü alınırken en az 3 kuşak alınmalı ve aile ağacı çizilmelidir.³ Öykü alınırken hastalıkların başlangıç yaşı, genetik test sonuçları ve patoloji sonuçları gibi ayrıntılar da not edilmelidir.^{3,4} Böylelikle konjenital anomaliler, kalıtsal kanser sendromları ve mental retardasyon gibi genetik yatkınlık açısından yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenmesi sağlanır.^{3,4} Hastalığın kalıtım paterni, tekrar riski ve risk altındaki diğer aile üyeleri belirlenebilir.⁵ Risk değerlendirmesi sonrasında uygun genetik test seçimi gelir.⁵ Günümüzde çok sayıda kullanıma hazır genetik test ürünü ve bunları uygulayan laboratuvarlar bulunmaktadır.⁵ Testin yapılacağı laboratuvar seçiminde, test performansı (sensivite, spesifite, pozitif ve negatif belirleyici değer, başarısızlık oranı gibi), lojistik (transport, test dönüş süresi), test sonucu (rapora dahil edilenler, sonuçların netliği, klinisyene iletim şekli), genetik danışmanlık ve ücretlendirme değerlendirilmeli ve test istenecek kişiyle birlikte karar verilmelidir.^{5,6}

Test öncesi danışmada ise testin amacı, nasıl yapıldığı, doğruluğu, yararları, riskleri ve sınırlamaları, olası sonuçlar ve bu sonuçların etkileri anlatılmalıdır.⁴ Aynı zamanda yapılan testlerde ortaya çıkan sekonder sonuçlar (tesadüfi bulgular) ve bu sonuçların yönetiminde yapılması gerekenler belirtilmelidir.⁴ Genetik testler isteğe bağlı olarak yapılır.

Test yaptırmayı kabul etmeyen hastalar için hasta dosyasına testi yaptırmak istemediğine dair not düşülmelidir.⁴ Test öncesi genetik danışmanlık, hastanın kültürüne, eğitim düzeyine, değerlerine duyarlı ve yönlendirici olmadan yapılmalıdır.^{4,5} Hastanın testin amacını ve içeriğini anlamasına yardımcı olunmalı ve gerekirse test öncesi tekrar danışmanlık verilmelidir. Yapılacak olan genetik testlerin hastanın sağlık sigortasından karşılanıp karşılanmadığı yine bu aşamada anlatılmalıdır. Test sonrası verilecek olan genetik danışma ise yapılan teste ve çıkan sonuca göre değişkenlik göstermektedir.⁴ Genetik tarama ve tanı testlerinin yapılan tekniklere bağlı olarak bulundurduğu bir rezidüel risk mevcuttur. Örneğin panel testler içerdikleri genlerin mutasyonlarını tararken diğer genler hakkında bilgi vermez veya tüm ekzom dizilime intronik mutasyonları saptayamaz. Bu durum test sonrası genetik danışmada hastaya anlatılmalıdır.⁵ Anormal test sonucu durumunda, bu sonucun ne anlama geldiği detaylı olarak anlatılmalıdır. Anormal test sonucu sonrasında hastalığın seyri, mevcut tedaviler, gebelik yönetimi hakkında güncel bilgiler paylaşılmalıdır.⁴ Tekrarlama riski ve risk altındaki aile üyeleri ile ilgili bilgiler de yine test sonrası genetik danışmada anlatılmalıdır.⁴

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları reproduktif dönemde primer amenore, infertilite gibi sebeplerle veya gebelik öncesi ve prenatal dönemde genetik testlerle karşılaşır.

Tablo 1: Genetik danışma verilmesi gereken başlıca durumlar

- Ailede bilinen veya şüphelenilen genetik hastalık öyküsü
- Bazı genetik hastalıklar için etnik yatkınlık (Örn: Aşkenazi Yahudilerinde Tay-Sach hastalığı gibi)
- Akraba evliliği
- Teratojen maruziyeti
- Aynı veya benzer hastalıktan etkilenen birden çok aile bireyi olması
- Hastalığın beklenen yaştan erken görülmesi
- Gelişim geriliği ve mental retardasyonlu çocuk veya aile bireyi
- Bir veya daha fazla major malformasyonlu çocuk veya aile bireyi
- 2 veya daha fazla gebelik kaybı
- Prenatal tarama testlerinde risk yüksekliği ve ultrasonografide anomali görülmesi

Preimplantasyon Genetik Danışma

Preimplantasyon genetik test yardımcı üreme teknikleri ile elde edilmiş embriyolardan erken dönemde alınan biyopsilerde genetik inceleme yapılmasıdır.⁸ Preimplantasyon genetik tanı (PGD) ebeveynlerin bilinen herhangi bir mutasyon ve kromozom anormallliği taşımaları durumunda o gene ya da kromozoma yönelik yapılan incelemedir.⁸ Preimplantasyon genetik tarama ise (PGS) genellikle ileri anne yaşı, tekrarlayan in-vitro fertilizasyon başarısızlığı veya tekrarlayan abortuslarda uygulanan anöploidi taramasıdır.⁸ Embriyodan biyopsi polar body, blastomer (bölünme aşamasında) ve blastokistten (tro-

foektoderm) alınabilir.⁹ Elde edilen DNA ile PCR, FISH, mikroarray ve yeni nesil dizileme teknikler kullanılabilir. Polar body biyopsisi yalnızca maternal kaynaklı genlerin ya da kromozomların genetik analiz için kullanılabilir. Tek hücreden elde edilen materyal azdır ve yaygın olarak kullanılmaz. Blastomer biyopsisi polar body biyopsisine göre avantajlı olsa da (maternal+paternal) yüksek mozaiklik oranları, blastosist aşamasına gidişin yavaşlaması (6-8 hücreli embriyodan 1-2 hücre biyopsi yapılı), implantasyon başarısızlığı gibi nedenlerle günümüzde pek tercih edilmemektedir. Blastokist biyopsisi ise en çok tercih edilen yöntemdir. Trofoektoderm tabakasından birden fazla hücrenin biyopsisinin alınmasıyla amplifikasyon hataları azaltılabilir ve blastomer biyopsisine göre mozaiklik oranı daha düşüktür. Trofoektoderm tabakası plasentaya farklılaşacağından buraya sınırli mozaikler ve varyasyonlar hatalı sonuçlara (yanlış pozitif) neden olabilir.^{8,9}

Tek gen hastalığına yönelik PGD yapılacak olan kişilerde taşıyan mutasyon mutlaka bilinmelidir. PGD yapılırken genellikle kullanılan PCR tabanlı genetik analizlerin primer oluşturma ve bunun gibi işlemler için 2-4 ay süren hazırlık süreci gereklidir.¹⁰ Son zamanlarda kullanılan karyomapping yönteminde (SNP genotipleme) bu hazırlık sürecine gerek olmadan her bir embriyo için tüm SNP bölgeleri taranarak genetik bozukluğun hangi ebeveyninden ve hangi alelden kaynaklandığını belirlenebilmektedir.¹¹ Sağlıklı veya taşıyıcı olarak transfer edilen embriyoların prenatal dönemde invaziv işlemlerle konfirmasyonu gereklidir (PCR tabanlı teknolojilerde alel drop out riski %1).¹¹ PGS'de ise PCR, mikroarray ve yeni nesil dizileme teknikleri kullanılabilir. PCR ve array tekniklerinin mozaizmi tespit edemeyeceği akılda bulundurulmalıdır.⁸ PGS yapılan gebeliklerde fetusta antenatal tarama testlerine devam edilmeli olası patolojik ultrasonografi veya pozitif tarama testi sonucunda kesin tanı için invaziv işlemler önerilmelidir.⁸

Prenatal Genetik Danışma

Prenatal dönemde genetik hastalıkların tespiti için tarama ve tanı testleri uygulanmaktadır.¹² Tarama testleri anne kanında serbest fetal DNA, 1.trimester tarama testi, 2. trimester tarama testi ve 18-22. gebelik haftasında yapılan fetal anatomik değerlendirmedir.¹² Fetal hücre elde etmeye yönelik tanı testleri için gebelik haftasına göre koryon villus biyopsisi, amniyosentez veya kordosentez uygulanır.¹² Tarama testleri öncesinde yapılan testin spesifitesi, sensivitesi sonuçların pozitif çıkması durumunda tanı testleriyle kesin tanının konulabileceği anlatılmalıdır. Prenatal dönemde genetik danışmanlık gerektiren en sık endikasyonlar; ileri anne yaşı, patolojik fetal ultrasonografik bulgu, maternal serum taramasında yüksek risk, aile öyküsü (anomalili çocuk hikayesi), ebeveyn taşıyıcı taramasında pozitiflik ve akraba evliliğidir.¹³ İleri anne yaşı prenatal dönemde tanı testi önerilen en sık endikasyondur.¹⁴ İleri anne yaşı mayozda hata nedeniyle anöploidi riskini arttırmaktadır.¹⁴ Trizomi 21 için 35 ve 40 yaşında anne yaşına bağlı risk sırasıyla 1/400 ve 1/100'dür.¹⁴ Patolojik fetal ultrasonografik bulgu varlığında, izole olup olmaması, neden

olacağı fonksiyon kaybı ve hangi organı kapsadığı belirlenmelidir.¹² Bazı tipik bulgular belirli bir sendromun habercisi olabilir. Anomalili çocuk öyküsünde hastalığa neden olan genetik mutasyon ya da kromozomal anomali tespit edilmişse tekrar riski hesaplanır ve aileye prenatal tanı önerilir.¹² Ebeveyn taşıyıcı tarama testinde pozitiflik olanlara hastalığın kalıtım paternine göre fetusta hastalık riski hesaplanır ve prenatal tanı önerilir. Akra-ba evliliğinde nadir görülen otozomal resesif hastalıkların ve özellikle kuzen evliliğinde major konjenital anomali riskinin arttığı konusunda aile bilgilendirilmelidir.^{12,13}

Prenatal dönemde tarama testi pozitifliği, ebeveyn taşıyıcılığı ya da patolojik ultrasonografi varlığında bile fetustaki genetik hastalığın 'ihtimal' olduğu aileye anlatılmalıdır.¹³ Önerilen invaziv işlemlerin taşıdığı fetal riskler hakkında bilgi verilmelidir.¹² Yapılan genetik analizlerin kısıtlı yönleri hakkında bilgi verilmeli, ek girişim veya ek testler gerekebileceği anlatılmalıdır. Fetusta saptanan patojenik mutasyon veya kromozomal anomali varlığında ailenin bilgilendirilmesi ve iyi anlamalarını sağlamak gereklidir.¹² Verilen danışmanlık hastalığı seyri (gerektiğinde ilgili branşlardan konsültasyon istenebilir), kalıtım paterni, tekrar riski ve risk altındaki bireyleri içermelidir. Danışmanlığın bu aşamasında tıbbi genetik uzmanından konsültasyon istenmelidir.¹⁵

Yenidoğanda Genetik Hastalık Taraması

Tarama, bir toplumda test ve muayenelerde semptomu olmayan, belirli bir hastalık için risk altında olduğu değerlendirilen bireylere uygulanan, hastalıkları ortaya çıkarma sürecidir.¹⁶ Amaç şüpheli olanları hızlıca tespit ederek bu kişileri tanısal testlere yönlendirmek ve belirtiler ortaya çıkmadan erken tanı ve tedavilerini sağlamaktır.¹⁶ Tarama testi uygulanacak hastalıklar toplumda nispeten sık görülmeli, seyri kontrol altında tutulabilmeli veya tedavi edilebilir olmalıdır.¹⁶ Tarama testleri kesin tanı koymaz riski artmış bireyleri tespit etmek için kullanılır.¹⁶ Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen taramada olması gereken kriterler Tablo 2'de özetlendi.¹⁷

Ülkemizde tarama programları Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi başkanlığınca yürütülmektedir. Yapılan taramalar: Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı, Yenidoğan İşitme Taraması Programı, Gelişimsel Kalça Displazisi, Görme Taraması, Okul Çağı Çocuklarda İşitme Taraması, Hemoglobino-pati Kontrol Programı ve Spinal Musküler Atrofi Taşıyıcı Tarama Programı'dır. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı'nda güncel olarak fenilketonüri, konjenital hipotiroidi, biyotinidaz eksikliği, kistik fibrozis ve konjenital adrenal hiperplazi taranmaktadır.¹⁸ Ülkemizde tarama programında yer almayan fakat bazı ülkelerde taranan diğer hastalıklar organik asit bozuklukları, yağ asit oksidasyon bozuklukları, aminoasit bozuklukları ve klasik galaktozemi gibi hastalıklardır. Taranan hastalıklar genelde genetik kökenli hastalıklardır ve uygun tedavi ile hastalık seyri hafifletilebilir. Tarama yöntemi olarak en sık metabolit düzeyinde taranma kullanılır. Kullanılan diğer yöntemler ise protein/enzim düzeyinde tarama ve DNA düzeyinde taramadır.¹⁶

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen taramada olması gereken kriterler

- Önemli bir sağlık problemi olmalı
- Tanısı konulmuş hastalar için kabul edilmiş bir tedavisi olmalı
- Kesin teşhis için doğrulayıcı testler olmalı
- Tanınabilir latent veya erken semptomatik evresi olmalı
- Uygun bir test veya muayene ile saptanabilmeli
- Popülasyona uygulanabilir olmalı
- Tüm doğal seyri yeterince anlaşılmış ve bilinmiş olmalı
- Kimlerin hasta olarak kabul edilip tedavi edileceğine dair karşılaştırılmış bir politika olmalı
- Maliyeti uygun olmalı
- Sürekliliği olmalı

Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, solunum epiteli, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve genital sistem gibi pek çok sistemde bulunan CFTR proteinini sentezleyen gende ortaya çıkan mutasyon sonucu oluşur.¹⁹ En sık görülen otozomal resesif hastalıklardan biridir. Türkiye’de sıklığı yaklaşık olarak 1/3000’dir, ancak akraba evliliği oranlarının yüksek olması nedeniyle sıklığın daha da fazla olabileceği düşünülmektedir.²⁰ Avrupa’da taşıyıcı sıklığı 1/25’tir.¹⁹ CFTR geni 7. kromozomun uzun kolunda yer alan ve 27 ekzondan oluşan büyük bir gendir.¹⁹ Gen üzerinde 2000’in üzerinde mutasyon saptanmıştır.¹⁹ En sık saptanan mutasyon $\Delta F508$ (F508del)’dir ve bu mutasyonda üç bazın delesyonu nedeniyle fenilalanin aminoasidi eksik kodlanır. Kistik fibrozis hastalığında, saptanan genotipe göre hastalığın seyri değişkenlik gösterir.¹⁹ Yenidoğanda tarama, kandaki immün reaktif tripsinojen (IRT) seviyesi ile yapılır ve seviye yüksek çıkarsa test tekrarlanır. Çıkan sonuç, terdeki klor miktarının kantitatif olarak ölçüldüğü ter testi ile de doğrulanmalıdır. Bazı yenidoğan merkezlerinde IRT yüksekliği durumunda direk gen analizi de yapılmaktadır.²⁰ CFTR genindeki mutasyonu saptamak için öncelikle genin dizilenmesi önerilmektedir.¹⁹ Dizileme ile patojenik varyant saptama ihtimali %97-98’dir.¹² Dizileme sonrasında mutasyon tespit edilemezse CFTR genine yönelik delesyon duplikasyon testleri (kantitatif PCR, MLPA, mikroarray) yapılabilir ve bu testlerde patolojik varyant saptanma oranı %2-3 dolayındadır.¹⁶

Kistik fibrozis’de taşıyıcı taraması yaygın olarak uygulanmamaktadır. Bazı obstetri ve genetik dernekleri taşıyıcı tarama uygulamasını önermektedir.^{21,22} Taşıyıcı tarama testlerinin amacı preimplantasyon genetik tanıya olanak sağlamaktır.²² Ülkemizde kistik fibrozis hastalığı için taşıyıcı tarama testi rutin olarak uygulanmamaktadır.¹⁸

Fenilketonüri

Fenilketonüri fenilalanin hidrosilaz (PAH) enzimini kodlayan gendeki (PAH geni) mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtım gösteren bir metabolik hastalık-

tır.²³ PAH enzimi fenilalanin aminoasidinin tirozine dönüşümünü katalize eder.²⁴ PAH geni 12.kromozomun uzun kolunda bulunur ve 13 ekzondan oluşur.²⁴ PAH geni ile ilgili 950'nin üzerinde mutasyon bildirilmiştir.²³ Türkiye'de canlı doğanlarda sıklığı 1/3500 taşıyıcı sıklığı 1/25'tir.²⁵ PAH enzim yokluğu nedeniyle vücutta biriken fenilalanin mikrosesali, ağır mental retardasyon ve nöbetlere neden olur.²⁴ Fenilalanin hafif yüksekliği bile nörokognitif bozulma ve öğrenme güçlüğüne yol açar.²⁶ Tedavisi diyetle ve çoğu ülkenin yenidoğan tarama programında fenilketonüri taraması vardır.²³ Tanı kan fenilalanin seviyesinin yüksekliği ile konulur.²³ Kesin tanı için genotipleme zorunlu değildir ancak protein disfonksiyonunun derecesini belirlemede, rezidüel PAH aktivitesini ölçmede ve hastanın tetrahidrobiopterinden fayda görüp göremeyeceğini belirlemede yararlı olabilir.^{23,27} PAH genindeki mutasyonları tespit için öncelikli yöntem DNA dizilemesidir.²³ Mutasyon saptanmaz ise gene özgü delesyon duplikasyon testleri (kantitatif PCR, MLPA, mikroyarray) uygulanabilir.

Biyotinidaz eksikliği

Biyotin vücutta karboksilaz enzimlerin çalışmasında görevli önemli bir vitamindir.²⁸ Biyotinidaz enzim eksikliği, biyotin bağımlı karboksilazların işlevlerinde azalma ve organik asitlerin üriner atılımında artma ile seyrederek. Enzim eksikliği sonucunda biotin tekrar kullanımı bozulur ve seviyesi azalır.²⁸ Buna bağlı olarak hipotoni, nöbet, cilt bulguları, alopesi, işitme kaybı, görme sorunları ve metabolik asidoz gelişir.²⁸ Türkiye'de sıklığı 1/14800'dür ve dünya geneline göre oldukça yüksektir.²⁹ Üçüncü kromozomun kısa kolunda yer alan biyotinidaz genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşur ve otozomal resesif kalıtım paterni gösterir.²⁹ Biotin vitamin replasmanı ile semptomların ve kalıcı sekellerin önüne geçilir.³⁰ Mutasyon tespitinde öncelikle DNA dizilime teknikleri önerilmektedir.²¹

Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), kortizol sentez yollarındaki bozuklukların tümünü kapsayan, otozomal resesif geçişli hastalık grubudur. En sık 21 hidroksilaz enzim eksikliğinde görülür.³¹ Daha az sıklıkta 11 β -Hidroksilaz, 3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 α -Hidroksilaz/17,20-Liyaz eksikliği, Konjenital Lipoid Adrenal Hiperplazi ve yeni tanımlanan sitokrom P450 oksidoredüktaz eksikliği görülür. Enzim eksikliğinin yer aldığı steroidegenез basamağına göre hastanın laboratuvar ve klinik sonuçları değişkenlik gösterir.³¹ Yenidoğan taramasıyla birlikte erken tanısı morbidite ve mortaliteyi önemli miktarda önler (Tuz kaybettirici tipte erken tedavi, ağır virilize olmuş kız bebeklerin erken tespiti). Tarama kanda 17 OH progesteron seviyesi ile yapılır ve kosintropin stimülasyon testi ile doğrulanır. KAH'da en sık görülen mutasyon 6.kromozomun kısa kolunda bulunan CYP21A2 gen mutasyonudur.³² 2017'de yapılan pilot çalışmada Türkiye'de yenidoğanlarda KAH sıklığı 1:7787 olarak bildirilmiş olup 2022' de tüm şehirlerde yenidoğan tarama programına alınmıştır.¹⁸

Ebeveynlerde Genetik Hastalık Taşıyıcılığı Taraması

Hemoglobinopatiler

Hemoglobinopatiler alfa, beta, gama ve delta globulin genlerindeki mutasyonlar sonucu hemoglobin yapısındaki anormallikler ve hemoglobin sentez azalması/yokluğu sonucu oluşan talasemi sendromlarını kapsamaktadır.³³ Dünyada en sık görülen otozomal resesif tek gen hastalığıdır ve etkilenen bireylerde tedavisi zor maliyeti yüksek tedavi edilmezse yaşam süresini belirgin kısaltan önemli bir halk sağlığı sorunudur.²⁶ En sık beta talasemiler görülür.³³ Dünya nüfusunun %3'ü beta talasemi taşıyıcısıdır.³³ Türkiye'de coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekle beraber taşıyıcılık sıklığı genel popülasyonda %2, güney sahil bölgelerinde %10'dur.³⁴ Hemoglobinopati taşıyıcı taraması tam kan sayımı, yayma ve elektroforez ile yapılmaktadır.³⁴ Taşıyıcı tanısı koymak için genotipleme zorunlu değildir. Türkiye'de taşıyıcı tarama sıklığının artmasıyla hasta doğan çocuk sayısı son 10 yılda %90 azalmıştır.³⁴ Alfa talasemide delesyonel mutasyonlar daha çok klinikten sorumlu iken beta talasemide klinik daha çok nokta mutasyonları nedeniyle oluşmaktadır.³⁵ Türk popülasyonunda sıklıkla beta talasemi IVSI-110G>A mutasyonu bildirilmektedir.³⁶ Genotipleme preimplantasyon ve prenatal tanı için önemlidir. Her iki ebeveynin taşıyıcı olduğu durumlarda, prenatal ve preimplantasyon tanı öncesinde her iki ebeveyninde de genotipleme yapılarak mutasyonlar belirlenmelidir.

Spinal Muskuler Atrofi

Spinal mskuler atrofi (SMA), spinal kanaldaki alfa motor nöronların kaybı ve buna bağlı olarak ekstremiteler, gövde ve interkostal kaslarda ilerleyici simetrik atrofi ile seyreden otozomal resesif geçişli kas-sinir hastalığıdır.³⁷ Dünya genelinde sıklığı 1/10.000, Türkiye 'de 1/6000'dir.^{18,37} Taşıyıcılık oranı ise 1/50'dir.³⁷ Hastalığın %98'i SMN1 genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır.³⁷ En sık nedeni ekzon 7 delesyonudur.³⁸ Daha az oranda birleşik heterozigot mutasyon ve nokta mutasyonları nedeniyle oluşur.³⁸ SMN2 geni ise sadece insanlarda bulunan SMN1 geninin duplikasyon sonucu ortaya çıkan kopyasıdır (SMN2 geninde splicing sonucu ekzon 7 atlandığı için çabuk parçalanarak kısa ömürlü protein üretimi olur). SMA hastalığında SMN2 kopya sayısı hastalığın şiddetiyle ilişkilidir.³⁸ SMN genleri 5.kromozomun uzun kolunda bulunur ve tanıda öncelikle gene özgü delesyon duplikasyon testleri uygulanır (%95-98 patojenik varyant saptanır).³⁸ SMA hastalığı için çeşitli tedavi seçenekleri bulunur. Bunlardan bazıları, SMN proteininin daha fazla üretimini sağlayan Spinraza (Nusinersen), SMN2 genin ekzon 7'nin korunmasını hedefleyen Evrysdi (Risdiplam), SMN geninin fonksiyonel bir kopyasını hastaların motor nöron hücrelerine iletmek için tasarlanmış adeno ile ilişkili viral vektör tabanlı gen terapisi (Zolgensma, Onasemnogene APOBEC3X-IOI).³⁹

SMA hastalarının %98'inde anne ve baba taşıyıcıdır, %2'sinde de nova mutasyon görülür.³⁷ Bu nedenle taşıyıcı tarama programlarına dahil edilmesi SMA'lı çocuk doğma

olasılığını önemli ölçüde azaltacaktır. Taşıyıcı taramasında ideal olanı gebelik öncesi çiftlerden birine yapılan tarama testidir. Taşıyıcılık yoksa ek test yapılmasına gerek yoktur. Taşıyıcı çıkması durumunda ise diğer çifte tarama yapılır. Çiftlerden birinin taşıyıcı çıkması durumunda doğacak bebek %50 oranında taşıyıcı %50 oranında ise sağlıklı olacaktır. Çiftlerden ikisinin taşıyıcı çıkması durumunda ise %25 oranda hasta bebek ihtimali olduğu için preimplantasyon genetik tanı önerilir.³⁸ Gebelik sırasında başvuran taşıyıcı çiftlere ise prenatal tanı önerilmelidir.³⁸ Taşıyıcı tarama testleri SMN1 geni ekzon 7'nin homozigot delesyonlarını saptamaya yöneliktir (Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu-doza testi). Bazı taşıyıcıların 2 adet SMN1 geni aynı kromozom üzerindedir ya da normal allel+ nokta mutasyonuna sahiptir. Bu taşıyıcılar tarama programlarında saptanamayabilir.³⁸ Eşin taşıyıcı olduğu durumda ya da de nova mutasyonda bu kişilerin SMA'lı çocuk doğurma ihtimalleri artacaktır.²⁸ Türkiye'de 2021 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından isteyen kişilere evlilik öncesi veya evli ise gebelik öncesi SMA taşıyıcı tarama testi uygulanmaktayken, 2022 yılından itibaren evlilik öncesi ebeveynlerde SMA taşıyıcılığı tarama testleri zorunlu hale getirilmiştir.¹⁸ SMA taraması 2022 yılı Mayıs ayında yenidoğan tarama programına eklenmiştir.¹⁸

Duchenne Muskuler Distrofi

Duchenne muskuler distrofi (DMD), muskuler distrofilerin en sık görülen pediatrik formudur.⁴⁰ Distrofin genindeki mutasyon sonucunda oluşur ve X'e bağlı resesif (az sıklıkla dominant) kalıtım gösterir. Sıklığı 1/3500-5000 erkek canlı doğumdur.⁴⁰ Alt ekstremit ve pelvik kuşaktan başlayıp progresif olarak ilerler, solunum ve kardiyak problemlere neden olur. Distrofin genindeki mutasyonların 1/3'ü de nova, 2/3'ü anneden kalıtılan mutasyondur. DMD hastalığı %65 delesyon duplikasyon, %35 nokta mutasyonu nedeniyle oluşur.⁴⁰ Tanı için öncelikle gene özgü delesyon duplikasyon testleri sonuç alınamazsa dizileme kullanılır.⁴⁰ DMD'de %30'lara varan oranlarda gonadal mozaizm bildiren yayınlar mevcuttur.^{41,42} Taşıyıcı tarama testleri tartışmalıdır. Aile öyküsü olanlara önerilmektedir.⁴⁰ Bu yüzden DMD'li çocuk hikayesi olan çifte preimplantasyon veya prenatal tanı için danışmanlık verilmelidir. Çocuklarda tarama kanda kreatinin kinaz ile yapılır, klinik ve moleküler testlerle tanı doğrulanır.

Frajile X Sendromu

Frajil X sendromu, en sık kalıtsal mental retardasyon nedenidir.⁴³ X kromozomunun uzun kolunda yer alan FMR 1 geninin 5' translasiona uğramayan bölgesinde yer alan CGG üçlü nükleotid tekrar sayısının artışı ile ortaya çıkar. 6-44 tekrar normal, 45-54 ara form, 55-200 premutasyon, 200 üstü tekrar ise hastalık ile ilişkilidir.⁴³ Sıklığı erkeklerde 1/3600 kadınlarda 1/4000-6000'dir.⁴³ Premutasyon sıklığı ise erkeklerde 1/250-450, kadınlarda 1/130-200'dür.⁴³ Klinik cinsiyete, CGG sayısına, metilasyon derecesine bağlı ola-

rak üretilen FMR protein miktarına göre (CGG miktarı arttıkça metilasyon artar ve gen inaktifleşir) değişiklik gösterir. Premutasyonsa sahip olanlar Frajil X ile ilişkili prematür ovaryan yetmezlik ve Frajil X ile ilişkili tremor/ataksi sendromu riski taşırlar. Genellikle PCR temelli moleküler testler ve elektroforez ile (Metilasyon spesifik PCR, Üçlü tekrarlı Primer PCR) tanı konulur.⁴⁴ Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 40 yaşından önce açıklanamayan over yetmezliği veya yüksek FSH seviyesi olan, ailesinde Frajil X sendromu ile ilgili bozukluklar veya Frajil X sendromunu düşündürten mental retardasyonlu kişiler olan kadınlara premutasyon taşıyıcılığı için tarama testi önermektedir.⁴⁵

Kaynaklar

- 1- Resta R, Biesecker BB, Bennett RL et al. (2006). A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' task force report. *J Genet Counsel*, 15(2): 77-83
- 2- Amberger J, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. (2009). McKusick's online Mendelian inheritance in man (OMIM®). *Nucleic acids research*, 37(suppl_1): D793-D796.
- 3- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. (2011) Committee opinion no. 478: Family history as a Risk Assessment Tool. *Obstet Gynecol* 117(3):747-50.
- 4- Hoskovec JM, Stevens BK (2018). Genetic counseling overview for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol Clin*, 45(1): 1-12.
- 5- Wu RR, Myers RA, Sperber N, et al. (2019) Implementation, adoption, and utility of family health history risk assessment in diverse care settings: evaluating implementation processes and impact with an implementation framework. *Genet Med*. 21(2):331-338
- 6- Middleton A, Mendes Á, Benjamin CM, et al (2017) Direct-to-consumer genetic testing: where and how does genetic counseling fit? *Per Med*, 14(3):249-257.
- 7- Miller CE, Krautscheid P, Baldwin EE, et al. (2014) Genetic counselor review of genetic test orders in a reference laboratory reduces unnecessary testing. *Am J Med Genet, A* 164A(5):1094-101.
- 8- Sullivan-Pyke C, Dokras A. (2018) Preimplantation Genetic Screening and Preimplantation Genetic Diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 45(1):113-125
- 9- Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology (2008) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 90(5): S136-43.
- 10- Natesan SA, Bladon AJ, Coskun S, et al.(2014) Genome-wide karyomapping accurately identifies the inheritance of single-gene defects in human preimplantation embryos in vitro. *Genet Med*.16(11):838-45.
- 11- Handyside AH, Harton GL, Mariani B, et al.(2010) Karyomapping: a universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping crossovers between parental haplotypes. *J Med Genet*. 47(10):651-8.
- 12- Dukhovny S, Norton ME. (2018) What are the goals of prenatal genetic testing? *Semin Perinatol*. (5):270-274.
- 13- Ruhi HI (2018) Prenatal genetic counseing. *Türkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics* 3(1):121-5
- 14- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (2016) Prenatal diagnosis and screening, Thompson &Thompson Genetics in Medicine, 8th ed, Canada, Elsevier, p. 333-66

- 15- Committee On Bioethics, Committee On Genetics, and American College Of Medical Genetics and Genomics Ethical and Legal Issues Committee. (2013) Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics* 131:620–622.
- 16- Karakaya T, Silan F, Özdemir Ö. (2020) Tedaviyi etkileyen tarama testleri. *Güncel Genetik Tabanlı Tarama Testleri. Türkiye Klinikleri*; p.16-24.
- 17- Europe WHO (2020). Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- 18- TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi available: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste>
- 19- Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F et al. (2013) Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet* 45: 1160–1167.
- 20- Tuğ E, Tuğ T (2003) Kistik Fibrozis ve Moleküler-Genetik Yaklaşımlar. *Toraks Dergisi*. 4(2):198-204.
- 21- Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al. (2004) Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med*. 6: 387–391.
- 22- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. (2011) ACOG Committee Opinion No. 486: update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. 117: 1028–1031.
- 23- National Institutes of Health Consensus Development Panel. (2001) National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Phenylketonuria: Screening and management *Pediatrics* 108: 972.
- 24- Blau N, van Spronsen F, Levy HL. (2010) Phenylketonuria. *Lancet*, 376:1417–1427.
- 25- Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü (2009) Nadir Hastalıklar Raporu, available: https://www.tuseb.gov.tr/uploads/nadir_hastaliklar_raporu.pdf Erişim:18.05.2020.
- 26- Singh RH, Rohr F, Frazier D et al. (2014) Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet. Med* 16: 121–131.
- 27- Center for Drug Research and Evaluation. (2007) Approval Letter. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022181s000_Approv.pdf
- 28- Hymes J, Stanley CM, Wolf B (2001) Mutations in BTB causing biotinidase deficiency. *Hum Mutat* 200:375–381.
- 29- Baykal T, Huner G, Sarbat G, et al. (1998) Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Acta Paediatr* 87(10):1102-1103.
- 30- Wolf B (2002) Children with profound biotinidase deficiency should be treated with biotin regardless of their residual enzyme activity. *Eur. J. Pediatr* 161: 167–168.
- 31- Nimkarn S, Lin-Su K, New MI (2011) Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am*. 58(5): 1281-300.
- 32- Speiser PW, Dupont J, Zhu D et al. (1992) Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest*. 90(2): 584-95
- 33- Flint J, Harding RM, Boyce AJ et al. (1998) The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol*. 11(1):1-51
- 34- TC. Sağlık Bakanlığı Hemoglobinopati Tanı Rehberi 2016 Sayfa 5-15 available: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuketici-guvenligi-halk-sagligi-lab-db/Rehberler/Hemoglobinopati_Tani_Rehberi.pdf
- 35- Ş Tüzmen, A N Schechter (2001) Genetic diseases of hemoglobin: Diagnostic methods for elucidating β -thalassemia mutations, *Blood Reviews* 15: 19-29

- 36- Tadmouri GO, Başak AN. (2001) Beta-thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. *Hemoglobin*. 25(2):227-239.
- 37- Mercuri E, Pera MC, Scoto M et al. (2020) Spinal Muscular Atrophy- insights and challenges in the treatment era. *Nature Reviews Neurology*. 16:706-715
- 38- Brandsema JF, Gross BN, Matesanz SE. (2020) Diagnosing Testing for patients with spinal muscular atrophy. *Clin Lab Med*. 20(3):357-367.
- 39- Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. (2020) European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 28:38-43
- 40- Lee T, Takeshima Y, Kusunoki N, et al. (2014). Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet*, 59:46–50.
- 41- Mukherjee M, Chaturvedi LS, Srivastava S et al. (2003) De novo mutations in sporadic deletional Duchenne muscular dystrophy (DMD) cases. *Exp Mol Med*. 35(2):113-117.
- 42- Luce LN, Ottaviani D, Ferrer M, et al. (2014). Molecular diagnosis of dystrophinopathies using a multi-technique analysis algorithm. *Muscle Nerve* 49:249–256.
- 43- Kronquist KE, Sherman SL, Spector EB. (2008) Clinical significance of trinucleotide repeats in Fragile X testing: a clarification of American College of Medical Genetics guidelines. *Genet Med* 10:845–7
- 44- Monaghan KG, Lyon E, Spector EB. (2013) ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease- specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*; 15:575–86
- 45- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetic (2017) Committee Opinion No 691: Carrier screening for genetic conditions. *Obstet Gynecol*. 129:e41–55.

Bölüm 3 | Prenatal Tanı Testleri ve Laboratuvar Tanı Metodları

Rıza Madazlı

Prenatal tanı testleri, invaziv (girişimsel) yöntemler ile fetusa ait hücre elde edilerek yapılan testlerdir. Çoğunlukla kromozom ve gen hastalıklarının tanısı için kullanılmaktadır. Amniyosentez, koryon villus örnekleme (CVS) ve fetal kan örnekleme (FBS) en yaygın olarak uygulanan invaziv prenatal tanı testleridir.¹ Fetal cilt, kas veya karaciğer biyopsisi gibi fetal doku örnekleme yöntemleri de çeşitli enzim aktivitelerine veya fizyolojik parametrelere bakmak amacıyla uygulanabilecek yöntemlerdir. Ancak günümüzde moleküler DNA teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle fetal doku örnekleme yöntemleri pek gereksinim duyulmamaktadır.¹ Sitogenetik veya karyotip analizi için kültürde üreyebilecek canlı fetal hücrelere gereksinim vardır. Moleküler DNA testleri için canlı olmasına bakılmaksızın çekirdekli hücre varlığı yeterlidir ve kültürde üremeye gerek kalmadan DNA ayrıştırılarak saklanabilir.¹

Amniyosentez

Amniyosentez transabdominal yoldan iğne ile uterus kavitesi içine girerek amnios sıvısının aspire edilmesidir.² Bu işlem 1970 yılından beri prenatal tanı amaçlı uygulanmaktadır.³ Ultrasonografi ile amniyosentez iğnesinin sokulacağı cilt bölgesi belirlenir, cilt antiseptik solusyon ile temizlenir ve sürekli ultrason eşliğinde iğnenin ucu gözlenerek amnios kavitesi içine girilir.⁴ 20 veya 22-G spinal iğne kullanılır ve amniyotik membranın “çadırlanması, tenting” önlemek amacıyla ittirmeden gergin bir şekilde kavite içine girilir.^{2,4,5} Plasentanın olmadığı yerden girilmesi ve kordonun plasentaya girdiği yerden uzak durulması önerilmektedir.^{2,6} Transplasental geçişin düşük riskini arttırmadığı ancak “kanlı amnios sıvısı” elde etme oranını arttırdığı bildirilmektedir.^{2,7} Amnios kavitesine girdikten sonra iğnenin kanülü çıkartılarak 15-30 ml sıvı aspire edilir. Maternal hücre kontaminasyon oranı %0.35 oranında bildirilmektedir.⁸ Amniyosentezde maternal kontaminasyon oranını azaltmak için ilk çekilen 1-2ml sıvının atılması önerilmektedir.^{2,9} İşleme bağlı düşük riskini azaltmak için amniyosentezin 15+0 gebelik haftasından sonra uygulanması önerilmektedir.^{2,9,10} Amniyosentez sonrası kültürde hücrelerin ürememe oranı %0.1 ve mozaizm oranı %0.25 olarak bildirilmektedir.² Kültürde ürememe oranları amnios sıvısının kanlı olması ve gebelik haftasının ilerlemesi ile artmaktadır, 28 gebelik haftasından sonra kültürde hücre ürememe oranı %10 dolaylarına çıkmaktadır.^{2,9,11}

Amniyosenteze bağlı bildirilen fetal kayıp riski %0.1 ile %1 arasında değişmektedir.² Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)¹² amniyosenteze bağlı fetal kayıp riskini 100 de 1, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)¹³ 300-500'de 1 ve Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)¹⁴ ise bireysel faktörlere bağlı olarak %0.19 ile %1.53 arasında değişen oranlarda bildirmektedir. Bu konuda yapılan tek randomize kontrollü çalışma 1986 yılında Danimarka'da 4606 düşük riskli (25-34 yaş) gebelerde yapılan çalışmadır ve fetal kayıp oranı amniyosentez grubunda %1.7, kontrol grubunda ise %1 olarak saptanmış ve işleme bağlı düşük riski %1 olarak belirlenmiştir.¹⁵ Akolekar ve ark'nın 2015 yılında yaptıkları, 42.716 amniyosentez yapılan ve 138.000 yapılmayan olgunun değerlendirildiği meta-analizde, işleme bağlı fetal kayıp riski %0.11 (%95CI, -0.04-0.26), başka bir deyiş ile 900 işlemde de 1 olarak saptandı.¹⁶ Salomon ve ark'nın 2019 yılında 63 723 amniyosentez yapılan ve 330 469 yapılmayan olgunun değerlendirildiği meta-analizde, genel olarak işleme bağlı fetal kayıp riski %0.30 (%95CI, 0.11-0.49) (300 işlemde 1 fetal kayıp), benzer risk faktörlerine sahip gebeliklerin kıyaslanması durumunda ise %0.12 (%95CI, -0.05-0.30) (900 işlemde 1 fetal kayıp) olarak bildirildi.¹⁷ Fetal kayıp oranları operatörün deneyimi (yılda 100'den az işlem uygulayan) azaldıkça artmaktadır.² Başarısızlık nedeniyle 2'den fazla girişim uygulandığı durumlarda fetal kayıp oranı artmaktadır ve 2 başarısız işlem sonrası 3. işlemin yapılmayarak 24 saat beklenmesi önerilmektedir.²

Amniyosentez sonrası suların gelmesi riski %1-2 arasında bildirilmektedir.² İşleme bağlı su kesesinin açıldığı olgular çoğunlukla kendiliğinden iyileşir ve %90'nın üzerinde ki oranlarda gebelik sorunsuz devam eder.^{2,4} Genetik amniyosentez sonrası koryoamniyonit riski %0.1'den daha azdır, çok çok nadiren olgu sunumları şeklinde maternal sepsis ve ölüm bildirilmiştir.² İğneye bağlı fetusun yaralanma oranları da ihmal edilecek kadar nadirdir.² Kronik viral enfeksiyonlarda amniyosenteze bağlı olarak fetusa vertikal geçiş riskleri değerlendirildiğinde; Hepatit B virüsünün (HBV) (HBsAg-pozitif HBeAg-negatif) vertikal geçiş riskinin artmadığı kabul edilmektedir, hepatit C virüsünün (HCV) vertikal geçişi konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte, riskin arttığını gösterir veri de yoktur.² HIV için, kombine aktif antiretroviral tedavi alan ve virus yükü düşük olan olgularda vertikal geçiş riski artmamakta, ancak tedavi almayan ve viral yükü fazla olan olgularda amniyosenteze bağlı vertikal geçiş riski artmaktadır.^{2,18} Maternal HBV, HCV ve HIV enfeksiyonu olan gebelerde, amniyosentez mümkünse plasentadan geçmeden yapılmaya çalışılmalıdır.^{2,19}

Koryon Villus Örneklemesi

CVS plasentadan trofoblastik hücrelerin elde edilmesi, biyopsisi anlamına gelir. CVS 10 ile 14. gebelik haftaları arasında yapılır. Gebeliğin ileri haftalarında da CVS uygulanabilir, ancak geç CVS'de kültürde ürememe olasılığı artar.⁴ Gebeliğin 10. haftasından önce

CVS uygulanması ekstremitte deformiteleri ve mandibula hipoplazisine neden olabileceğinden önerilmemektedir.² CVS transabdominal veya transvaginal yol ile yapılabilir ve her iki yol arasında düşük riski açısından anlamlı fark yoktur.^{2,20} Transabdominal yolda, tek-iğne (17-20 G spinal iğne) veya iki-iğne (dışı 17/19G, içi 19/20G iğne) yöntemi ile ciltte lokal anestezi ve antisepsi uygulandıktan sonra ultrason eşliğinde plasentaya girilir. İğnenin ucuna besi yeri ve az miktarda heparin bulunan enjektör yerleştirilir ve negatif basınç uygulayarak ve iğneyi ileri geri hareket ettirerek koryon dokusu aspire edilir. Transservikal yolda servikal kanaldan geçerek plasentaya ulaşılır ve trofoblastik doku aspire edilir veya biyopsi forsepsi ile örneklenir. Her iki yöntemde de elde edilen villus miktarı gözle kontrol edilir, minimum 5mg villus alınmalıdır.² Yetersiz örnekleme oranları %2.5-4.8 oranlarında bildirilmektedir, yetersizlik durumunda işlem tekrarlanır.² Kültürde ürememe %0.5 ve plasental mozaizm %1 oranlarında bildirilmektedir.²

CVS'e bağlı bildirilen fetal kayıp riski %0.2 ile %2 arasında değişmektedir.² CVS'de düşük riskini değerlendirecek randomize kontrolü çalışma yoktur. CVS'e bağlı düşük riski 1/150 ile 1/500 arasında bildirilmektedir.^{2,12} Akolekar ve ark'nın 2015 yılında yaptıkları, 8899 CVS yapılan ve 37 388 yapılmayan olgunun değerlendirildiği meta-analizde, işleme bağlı fetal kayıp riski %0.22 (%95CI, -0.71-1.16), başka bir deyiş ile 500 işlemde de 1 fetal kayıp olarak saptandı.¹⁶ Salomon ve ark'nın 2019 yılında 13 011 CVS yapılan ve 232 680 yapılmayan olgunun değerlendirildiği meta-analizde, işleme bağlı fetal kayıp riski %0.20 (%95CI, -0.13-0.52) (500 işlemde 1 fetal kayıp) olarak bildirildi.¹⁷ Fetal kayıp oranları operatörün deneyimi (yılda 100'den az işlem uygulayan) azaldıkça ve 2'den fazla girişim uygulandığı durumlarda artmaktadır.² CVS işlemi sonrası vaginal kanama oranı %10, suların gelmesi <%0.5 ve koryoamniyonit riski 1-2/3000 olarak bildirilmektedir.²

İkiz Gebelikler

İkiz gebeliklerde amniyosentez ve CVS deneyimli kişilerce uygulanmalıdır. Amniyosentez işlemi öncesi koryonisite ve fetuslar belirlenerek ve numaralandırılarak şekil olarak çizilmeli, cinsiyetleri kaydedilmeli ve alınan sıvıların hangi fetustan alındığı (numaralarıyla) dikkatlice etiketlenmelidir. İkiz gebelik amniyosentezinde, iki-giriş (her bir keseye ayrı ayrı girilerek) veya tek-giriş (bir keseye girdikten sonra keseler arası zarı geçerek 2. keseye ulaşmak) teknikleri uygulanabilir. Her iki teknik arasında işlem sonrası düşük riski açısından anlamlı bir fark yoktur.^{2,21} İki-giriş tekniğinde çok az oranda (%1.8) aynı keseden iki kere sıvı alınması riski vardır.²² Bunu önlemek için indigo carmine boyası kullanılabilir. Tek-giriş tekniğinde 2. keseye geçince, alınan ilk 1-2 cc amnios sıvısı kontaminasyonu önlemek amacıyla atılmalıdır.² Monokoryonik diamniyotik ikizlerde, koryonisite kesin olarak biliniyorsa ve fetuslar arasında yapısal ve gelişim açısından bir fark yoksa tek keseden amniyosentez işlemi uygulanabilir.² CVS işlemi dikoryonik ikizlerde iki ayrı plasentadan ayrı ayrı yapılmalıdır. Monokoryonik ikizlerde fetuslar arasında çok

nadir gözlenebilecek kromozom farkından (heterokaryotip) şüpheleniliyorsa amniyosentez tercih edilmelidir.² Dikoryonik ikizlerde CVS işleminde örnekleme hatası veya kontaminasyon oranı %1-4 arasında bildirilmektedir.²

İkiz gebeliklerde amniyosentez ve CVS'e bağlı fetal kayıp riskleri tekil gebeliklerdekine benzerdir.² Amniyosentez ve CVS sonrası fetal kayıp oranları %2-4 dolayında bildirilmektedir.^{2,23} Agarwal ve ark'nın 2012 yılında yaptıkları meta-analizde amniyosentez ve CVS sonrası fetal kayıp oranları sırasıyla %3.07 ve %3.84 olarak saptandı ve ikiz gebeliklerde her iki işlemin de düşük riskini kabaca %1 oranında arttırdığı bildirildi.²⁴ Mascio ve ark'nın yaptıkları yeni bir meta-analizde, amniyosentez uygulanan ve uygulanmayan ikiz gebeliklerde fetal kayıp oranlarını sırasıyla %2.4 ve %2.4; CVS uygulanan ve uygulanmayan ikiz gebeliklerde ise sırasıyla %2 ve %1.8 oranında saptadılar²³ İkiz gebeliklerde CVS ve amniyosentezin fetal kayıp oranlarını anlamlı olarak arttırmadığını bildirdiler.²³

Fetal Kan Örneklemesi

Umbilikal kordona (kordosentez) ultrasonografi eşliğinde 20-22 G iğne ile girilerek fetal kan elde edilmesidir. Fetal kayıp oranı %1-2 olarak bildirilmektedir ve 18. gebelik haftasından sonra uygulanması önerilmektedir.² Fetal kan örneklemeşi ciddi deneyim gerektiren ve fetal kayıp riski diğer invaziv testlere kıyasla daha yüksek olan bir yöntemdir. Hızlı karyotip sonucu elde etmek veya amnios ve/veya koryonda kromozomal mozaizm saptanan durumlarda genetik amaçlı fetal kan örneklemeşi uygulanmaktadır. Elde edilen fetal kanda kısa-süreli fetal lenfosit kültürü ile 48-72 saat içinde, spontan bölünen hücrelerin direk analiziyle de 24 saat içinde fetal karyotip analiz sonucu elde edilebilir.⁴

Prenatal invaziv işlemler uygulanmadan önce ailelere detaylı bilgi verilmeli ve işleme bağlı riskler anlatılmalıdır. Rh negatif gebelere işlem sonrası 72 saat içinde anti-D immünglobulin profilaksisi uygulanmalıdır.² İşlem öncesi rutin HBV, HCV ve HIV taramasına gerek yoktur.² Asepsi, antisepsiye uyulmalıdır, rutin antibiyotik profilaksisine gerek yoktur.² İşlem sonrası fiziksel aktivite kısıtlamasının progestron veya tokoliz uygulamasının yararı gösterilmemiştir.² Tromboproflaksi uygulanan gebelerde (aspirin veya LMWH) işlem öncesi tedavinin kesilmesine gerek yoktur.² İşlem öncesi kullanılacak tek doz heparin atlanabilir.²

Laboratuvar Tanı Metotları

Prenatal genetik tanıda kullanılan laboratuvar testler Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1: Prenatal genetik tanıda kullanılan laboratuvar testleri**

Test	Sonuç zaman	Tanı
Karyotip	7–14 gün	Kromozom bozukluk, >5–10 Mb
FISH—İnterfaz	24-48 saat	Major anöploidi (Tr13, 18, 21, X, Y)
FISH—Metafaz	7–14 gün	Mikrodelesyon ve duplikasyon
Kromozomal mikroarray Analiz (CMA)	3-5 gün(direk) 10-14 gün(kültür)	Copy number variants, CNV>50-200k
Gen Panelleri	10-14 gün	Spesifik hastalıklar ile ilişkili genler veya gen bölgeleri (İskelet displazileri vb)
Tüm Ekzom Dizileme (WES)	Birkaç hafta-ay	Protein sentezleyen genlerin dizilenmesi
Tüm Genom Dizileme (WGS)	Birkaç hafta-ay	Bütün genomun dizilenmesi

FISH, floresan in situ hibridizasyon

Klasik Sitogenetik Karyotip Analizi (G-Bantlama)

Klasik sitogenetik analiz, analizi yapılacak hücrelerin hücre kültüründe çoğaltılması ve çoğalan hücrelerin bölünmenin metafaz aşamasında durdurulması ile yapılır. Bu aşamada kromozomlar büyüklüklerine, sentromer pozisyonlarına ve G-bantlama paternlerine göre ışık mikroskopisi ile birbirlerinden farklı olarak ayırt edilebilir, incelenebilir ve büyükten küçüğe doğru sıralanır.²⁵ G bantlama en sık kullanılan bantlama yöntemidir. Preparatlar bir proteaz olan tripsin ile muamele edilerek histon ve non-histon proteinler denatüre edilir. Sonuçta açıkta kalan DNA giemsa ile boyanır. G bantlama ile 400-700 arasında bant değerlendirilir. Böylece A-T açısından zengin olan bölgeler daha koyu boyanır.²⁵ Bu bantlar kromozoma özgüdür ve kromozomların kesin tanısında kullanılmaktadır. Ayrıca bu bantlar translokasyon, inversiyon, delesyon gibi kromozomal hastalıkların belirlenmesinde de kullanılmaktadır.²⁵ Hücre kültür süresi amniyosentez ve CVS'de yaklaşık 7-14 gün, FBS'de ise 2-3 gün dolayındadır.²⁵ Hücrelerin kültürde üremesi gerektiğinden tanı için genellikle 2-3 haftaya gereksinim vardır. Standart uygulamada 15 koloni veya 20 farklı hücre kültürü incelenir (mozaizm belirleyebilmek için). Kromozomlardaki ≥ 5 -10 megabazlık (Mb) nispeten büyük delesyon ve duplikasyonlar bu yöntemle belirlenebilir.²⁵ Cri-du Chat (5p delesyon), Miller–Dieker (17p13.3 delesyon) ve Wolf–Hirschhorn (4p16.3 delesyon) saptanabilecek delesyonlara örnektir.²⁶

Floresan InSitu Hibridizasyon (FISH), Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QF-PCR) ve Multipleks Ligasyon-bağımlı Prob Amplifikasyonu (MLPA) Testleri

Trizomilerin kısa sürede (24-48 saat içinde) hızlı tespiti için kullanılan yöntemler FISH, QF-PCR ve MLPA'dır.²⁵ Kısa süreli test sonuçları hücre kültür sonuçları ile teyit edilmelidir. FISH testinde floresan işaretli DNA problemleri kullanılır ve bu problemlerin kromozom üzerinde tamamlayıcı (complementary) DNA'ya bağlanması değerlendirilir. Kültüre edilmemiş koryonik villus ve amnios hücrelerinin interfaz aşamasındaki nükleuslarına floresanlı DNA problemleri bağlanarak trizomi tanısı bir kaç gün içinde konulabilir.²⁵ Örneğin trizomi 21'de 3 adet 21. kromozoma ait floresan sinyali gözlenir. FISH testi ile DiGeorge ve Miller-Dieker sendromu gibi delesyonların tanısı da konulabilir.²⁵ Anöploidi belirlenmesinde FISH testinin, bir tarama testi olarak değerlendirilmesi, anormal FISH sonucunun tanı koydurucu olarak düşünülmemesi ve pozitif FISH bulgusunun konvansiyonel sitogenetik analiz ile teyit edilmesi önerilmektedir.²⁵ QF-PCR tekniği ileri derecede polimorfik genetik belirteçler olan kısa tekrar dizilerinin (small tandem repeat, STR) floresan işaretli primerler kullanılarak PCR ile çoğaltılması esasına dayanır. Çoğaltılan DNA parçacıkları kapiller elektroforez ile ayrıştırılır ve her bir kromozoma ait kromozomal kopya sayısı belirlenir.²⁶ QF-PCR ile 24-48 saat içinde trizomi 13, 18, 21 ve seks kromozom anöploidileri belirlenebilir.²⁵ Bu teknik ile maternal kontaminasyon ve mozaizm tanısı da konulabilir.²⁵ FISH'e göre daha ucuz ve çok daha az materyal ile çalışma şansı olması, kanlı örnekte sonuç alınabilmesi ve maternal kontaminasyonu belirleyebilmesi nedenleriyle erken tanı için tercih edilen hızlı bir testtir. MLPA tekniğinde spesifik hedefe yönelik 40 farklı floresanlı DNA problemleri kullanılır. Problemler genomik DNA'da karşılık gelen bölüme bağlanır, PCR ile bu bölümler çoğaltır, kapiller elektroforez ile ayrıştırılır ve miktarları hesaplanır.²⁵ Problemlerin PCR ile çoğaltılması örnek DNA'da hedef dizilerin varlığına bağlıdır ve sık gözlenen anöploidiler kültüre edilmemiş hücrelerde hızlıca belirlenebilir. MLPA ile 1-2 gün içinde trizomilerin tanısı konulabilir.²⁵ Ayrıca Prader-Willi, Duchenne ve Becker Musküler Distrofi, Spinal Musküler Atrofi ve Wolf-Hirschhorn sendromu gibi mikrodelsiyon/duplikasyon sendromlarının tanısı da MLPA tekniği ile konulabilir.²⁵

Kromozom Mikroarray Analizi

Kromozom mikroarray analizi (CMA), kromozomlardaki mikrodelsiyon/duplikasyonların tespitini sağlayan DNA-bazlı moleküler sitogenetik tekniktir.²⁵ Klasik sitogenetik karyotip analizi ile 5-10Mb'dan daha küçük kromozom dengesizlikleri saptanamaz.²⁵ Klinik olarak bantlama rezolüsyonları da dikkate alındığında bu sayı 10-20 Mb olarak kabul edilebilir.²⁵ Klasik karyotip analizi ile anöploidiler, dengeli/dengesiz translokasyonlar ve büyük delesyon ve duplikasyonlar belirlenebilir. DNA'daki 5-10 Mb'den küçük kayıp ve kazançlar copy number variant (CNV, kopya sayısı değişiklikleri)lar olarak adlandırılır. Bu

submikroskopik mikrolelesyon ve mikroduplikasyonlar bir kısmı patojeniktir ve klinik olarak olarak anlamlı sendromlara neden olurlar.²⁷ Başlıca mikrolelesyon ve duplikasyon sendromlarının sıklığı ve klinik bulgular Tablo 2’de belirtildi. Mikroarray analizi ile klasik karyotipleme ile saptanan yaygın trizomilerin de tanısı konulur, ancak trizomilerin oluşumu mekanizması, dengeli translokasyon ve inversiyonların tanısı konamaz.^{25,28}

Tablo2: Başlıca mikrolelesyon ve duplikasyon sendromlarının sıklığı ve klinik bulguları

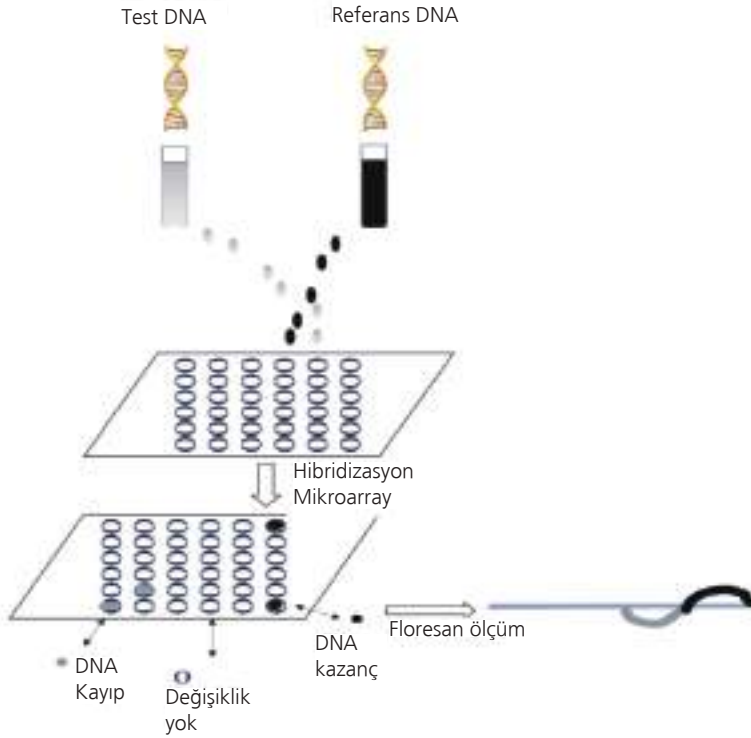
Sendrom	Sıklık	Majör Fenotipik Bulgular
16p11.2 duplikasyon	1/1900	Normal - GG, OSB, DEHB, mikrosefali, psikiyatrik bozukluklar
16p11.2 delesyon	1/2300	ZE/GG, OSB, DEHB, makrosefali, psikiyatrik bozukluklar
16p13.11 delesyon	1/2300	ZE/GG, atak, şizofreni
1q21.1 duplikasyon	1/3300	Normal- ZE/GG, OSB, DEHB, skolyoz, makrosefali, kısa boy, psikiyatrik bozukluklar, KKH
22q11.2 delesyon (DiGeorge sendromu)	1/4000	KKH, karakteristik yüz, ZE/GG, immün yetmezlik, hipokalsemi, psikiyatrik bozukluklar
22q11.2 duplikasyon	1/4000	Normal - ZE/GG, hipotoni
1p36 delesyon	1/5000	ZE/GG, hipotoni, atak, beyin ve iskelet anomalileri, KKH, görme ve işitme kaybı, karakteristik yüz
17p12 duplikasyon (Charcot–Marie–Tooth tip 1A)	1/5000-10.000	Nöropatiye bağlı kas atrofisi, duyma kaybı
Xp22.31 delesyon (X-linked ichthyosis)	1/6000	ZE/GG, iktiyosis, Kallmann sendrom, kısa boy, okular albinizm
7q11.23 delesyon (Williams sendrom)	1/7500	ZE/GG, karakteristik yüz, endokrin ve konnektif doku bozuklukları
7q11.23 duplikasyon	1/7500	GG, normal-ZE, konuşma zorluğu, hipotoni, atak, davranış bozukluğu, aort genişliği
15q11.2 paternal delesyon (Prader–Willi sendrom)	1/10.000	ZE/GG, hipotoni ve beslenme zorluğu, obezite, davranış bozukluğu, kısa boy
15q11.2 maternal delesyon (Angelman sendromu)	1/12.000	ZE/GG, ağır konuşma sorunu, ataksi, mikrosefali, atak

Devam ediyor →

17q12 deletion	1/14.500	Böbrek anomali, diyabet, ZE/GG, OSB, psikiyatrik bozukluk
5q35 delesyon (Sotos sendrom)	1/15.000	ZE/GG, aşırı büyüme, karakteristik yüz
17p11.2 delesyon (Smith–Magenis sendrom)	1/15-25.000	ZE/GG, karakteristik yüz, uyku bozukluğu, davranış bozukluğu, kendine zarar verme
5p15 delesyon (Cri-du-chat)	1/15-50.000	Tipik yüz ve kedi çılgılığı sesi (laryngeal hipoplazi), mikrosefali, hipotoni, ZE/GG, KKH
17q21 delesyon (Koolen de Vries)	1/16.000	ZE/GG, tipik yüz, hipotoni, atak, KKH, böbrek ve ayak anomaliler
17p11.2 duplikasyon	1/20.000	ZE/GG, OSB, hipotoni, KKH

DEHB, Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; OSB, Otizm spektrum bozukluğu; KKH, Konjenital kalp hastalığı; GG, gelişim geriliği; ZE, zihinsel engell

Mikroarray analizi için kültürde üreyen hücrelerden veya kültüre edilmemiş hücrelerden direk olarak elde edilen DNA kullanılabilir.²⁵ Kültürde üremeye gereksinim olmadığından sonuç klasik karyotip analizine kıyasla daha kısa sürede elde edilir.²⁵ CMA'da temel prensip, incelenen DNA ile kontrol referans DNA'yı karşılaştırmak ve referans DNA'ya göre artmış veya azalmış DNA kısımlarını saptamaktır. CMA'da başlıca 2 yöntem kullanılmaktadır; array comparative genomic hybridization (aCGH, array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon) ve single nucleotide polymorphism (SNP, tek nükleotid polimorfizm) array. aCGH tekniği, hasta ve kontrol DNA örneklerinin insan genom DNA sekanslarına bağlanma rekabeti üzerine dayanır (Figür 1).²⁹ Fetal ve kontrol DNA'sı parçacıklara ayrılır ve farklı floresan renkler (kırmızı, yeşil) ile işaretlenir. İşaretlenen DNA parçacıkları eşit oranlarda insan genomundan belirli DNA dizilimlerini içeren problemlerin olduğu lama (glass slide, array) yayılır. İşaretli DNA parçacıkları arraydeki DNA problemlerine rekabet edecek şekilde bağlanır. Floresan yoğunluklarının incelenmesi ve software analizi ile 1 oranı eşit, >1 fazla (duplikasyon veya trizomi), <1 ise az (delesyon veya monozomi) bağlanmayı gösterir.²⁹ Klinik olarak kullanılan CGH arraylerinde birkaç yüz bin adet human genom DNA probu kullanılmaktadır.²⁹ Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) Microarray Analysis (SOMA)'da fetal DNA floresanla işaretlenir ve spesifik SNP'leri içeren DNA problemleri ile hibridize edilir (Figür 2).²⁵ Bireyler arasında tek baz çiftlerindeki farklılık SNP olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntemde referans DNA problemleri yoktur, fetal işaretli DNA parçacıklarının belirli SNP lokusları içeren DNA problemlerine bağlanma yoğunlukları değerlendirilir. Olgu DNA'sında bulunan SNP alleli ("A" ve "B" alleli) sinyal yoğunluğu, bilgisayar ortamında bulunan internal referans sinyal yoğunlukları ile kar-

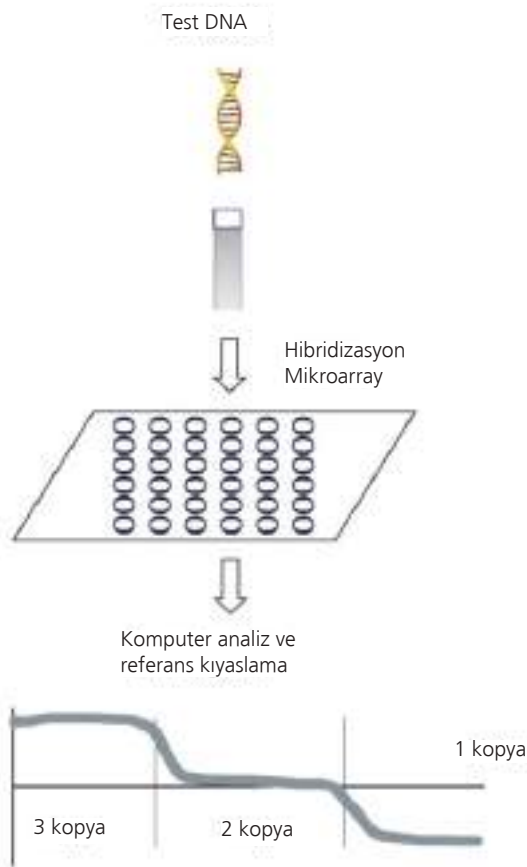


Figür 1: Array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) mikroarray tekniği

şılaştırılarak kopya sayısı değişimleri saptanır. SNP array platformu sadece genomdaki kayıp/kazanç analizini değil aynı zamanda allelik dengesizliklerin belirlenmesinde de etkilidir. SNP tekniği ile uniparental dizomi, düşük-düzey mozaizm, zigosite, maternal kontaminasyon ve triploidi de belirlenebilir.²⁹ Günümüzde her iki array platformunun güçlü yönlerini aynı platformda birleştiren CGH+SNP arrayleri tasarlanmış olup yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁹

CMA ile tespit edilen CNV'lar "patojen", "büyük olasılıkla patojen", "belirsiz (uncertain significance)", "büyük olasılıkla benign" ve "benign" olarak sınıflandırılmaktadır.²⁵ CNV'lerin büyük kısmı zararsızdır, belirsiz olanların klinik yönetimi ise bilinmezliklerinden dolayı sorunludur.²⁵ Maternal yaş paraneural endişe ve pozitif down tarama nedeniyle karyotip analizi yapılan olgularda rutin karyotip analizi ile tespit edilemeyen patojenik CNV oranı %1-2 dolayında bildirilmektedir.^{28,29,30} Srebnik ve ark'nın 10 çalışma ve 10.614 fetusu içeren meta-analizlerinde, maternal endişe ve yaş nedeniyle yapılan karyotip analizinde patojenik CNV oranını %0.84 olarak saptadılar.³⁰ Ultrasonografi ile fetal yapısal

anomali saptanan olgularda normal karyotip analizi ile saptanamayacak patojenik CNV oranları ise %6-7 dolayında bildirilmektedir.^{28,31,32,33} Patojenik CNV'ler ile ilişkili yapısal anomalilerin başlıcaları kardiyak, renal, iskelet ve santral sinir sistemi anomalileridir. İzole renal ve kardiyak anomalilerde CMA ile saptanabilecek patojen CNV oranları sırasıyla %15 ve %10.6 olarak bildirilmektedir.^{25,33} Birden fazla yapısal anomalisi olan olgularda patojenik CNV oranları %14'lere çıkmaktadır.^{25,33} ACOG ve Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM) fetal yapısal anomalisi olan olgularda kromozomal mikroarray analizini birinci seçenek test olarak önermekte, yapısal anomalisi olmayanlarda da ise klasik sitogenetik veya CMA testlerinden herhangi birinin uygulanabileceğini bildirmektedir.³⁴



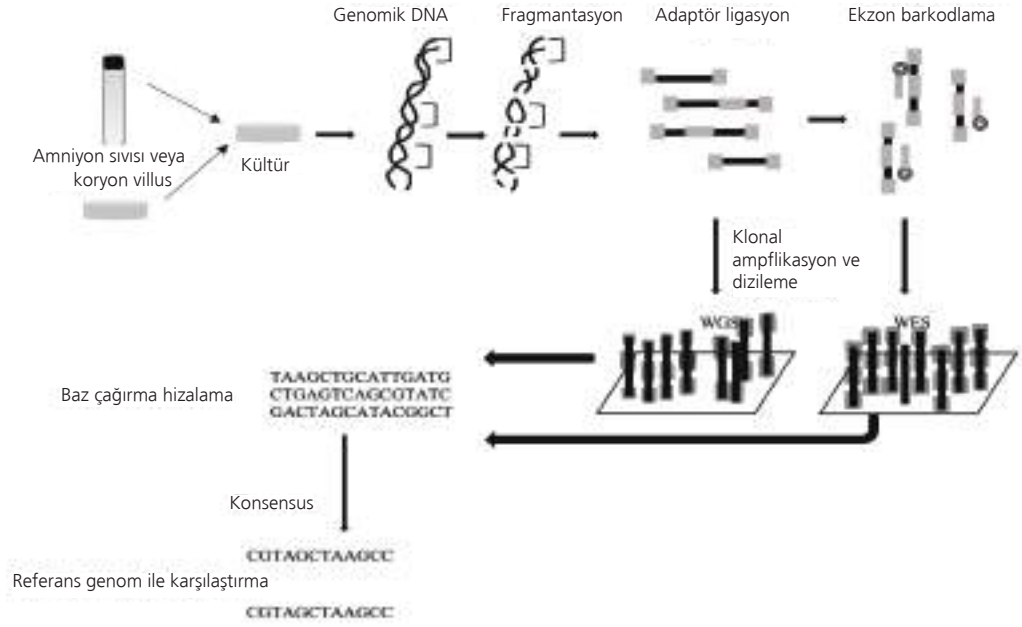
Figür 2: Single nucleotide polymorphism (SNP) microarray tekniği

Gen (DNA) Dizileme Testleri – Tüm Ekzom Dizileme [Whole Exome Sequencing (WES)] ve Tüm Genom Dizileme [Whole Genome Sequencing (WGS)]

Moleküler genetik konusundaki ilerlemeler ve yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisinin gelişimi ile tek bir baz çiftindeki patojenik nükleotid değişkenliklerini belirlemek olanaklı hale gelmiştir. Bu sayede de mutasyonu bilinen tüm tek gen hastalıklarının tanısı konulabilir.³⁵ WES’de protein kodlayan genler (ekzon) (tüm genomun %1-2’si), WGS’de ise tüm genom, fonksiyonel olmayan bölgeler de dahil olmak üzere, dizilenir (Figür 3).^{35,36} WES’de protein kodlayan (ekzon) 20.000-25.000 genin DNA dizilimi yapılır, ekzomlardaki mutasyonlar bilinen genetik hastalıkların kabaca %85’ini oluşturmaktadır.³⁷ DNA baz çiftlerindeki değişimler “patojen”, “büyük olasılıkla patojen”, “belirsiz (uncertain significance)”, “büyük olasılıkla benign” ve “benign” olarak sınıflandırılmaktadır.³⁸ DNA dizileme testlerinin önemli bir sakıncası, dizileme sonrası “belirsiz”, klinik anlamı bilinmeyen baz çifti değişimlerinin sıkça saptanmasıdır ki, bu durumda aileye net bir bilgi verilememekte ve ciddi endişeye neden olmaktadır. Prenatal WES incelemesinde, fetusa ilave olarak çoğunlukla ebeveynlere de DNA dizilenmesi uygulanır (üçüz uygulama-trio WES).³⁹ WGS’de bu olasılık WES’e göre çok daha yüksektir.³⁸ WGS ayrıca WES’e göre daha zahmetli ve pahalı bir yöntemdir. WGS’nin çok seçilmiş olgularda ve çoğunlukla da post-natal dönemde kullanılması önerilmektedir.³⁹

Prenatal WES uygulaması a-Ultrasonografi ile genetik nedenli olabileceği düşünülen fetal anomali saptandığında ve mikroarray testi negatifse, b- Mikroarray testi yok ancak belirlenen anomaliler tek gen hastalığını düşündürüyorsa c- Önceki gebeliklerinde genetik olarak adı konamamış ancak genetik sendromlu olma olasılığı yüksek çocuk öyküsü varsa ve bu gebelikte benzer ultrasonografi bulguları mevcutsa önerilmektedir.²⁶ Ultrasonografi ile fetal anomali saptanan ve CMA testi negatif olan olgularda WES ile tanı konma oranlarını araştıran 2 prospektif çalışma mevcuttur; biri İngiltereden Prenatal Assessment of Genomes and Exomes (PAGE)⁴⁰ çalışması, diğeri de ABD’den Colombia Üniversitesi⁴¹ çalışmasıdır. Page çalışmasında, WES ile ilave %8.5 oranında patojenik varyant saptandığı, multiple fetal anomali, iskelet, kardiyak, santral sinir sistemi anomalileri ve nonimmün hidrops fetalis olgularında sırasıyla bu oranların %15.4, %15.4, %11.1, %10 ve %9 olarak bildirildi.⁴⁰ Petrovski çalışmasında patojenik varyant oranı genel olarak %10.3 olarak belirlendi ve PAGE çalışmasına benzer olarak belirli fetal anomaliler ile ilişkili olduğu gösterildi.⁴¹ Prenatal hangi olgularda WES yapılacağı ve sonuçların değerlendirilmesi multidisipliner olarak genetisyenler ile birlikte yapılmalıdır.⁴² Multiple fetal anomali, iskelet displazisi, büyük hiperektojen böbrek (mesane normal), arthrogripozisi ve CMA’sı negatif kalp ve santral sinir sistemi anomalisi olan olgularda prenatal WES istenebilir.⁴²

Prenatal moleküler testler açısından; belirli fetal anomalilerde spesifik gen testleri (Nonan sendromu, kistik higroma veya artmış NT; Kalpte damar anomalileri; 22q delesyon gibi), belirli fetal anomalilerde (özelikle iskelet sistemi ve böbrek anomalilerinde) maliyeti azaltmak amacıyla belirli sayıda genin değerlendirildiği WES panelleri veya genetik hastalıklardan ciddi olarak şüphelenilen durumlarda WES incelemesi uygulanabilir.^{39,42}



Figür 3: Tüm Ekzom (WES) ve Tüm Genom (WGS) Dizilenme (Van Den Veyver IB (2019)36)

Kaynaklar

- 1- Norton ME (2019) Prenatal Diagnostic Testing. In Norton ME, Kuller JA, Dugoff L(eds) Perinatal Genetics, New York, Elsevier pp 149- 159
- 2- ISUOG (2016) Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis Ultrasound Obstet Gynecol, 48: 256–268
- 3- Sarto GE (1970). Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. Wis Med J, 69: 255–260.
- 4- Odibo AO, Achary G (2020) Invasive Diagnostic Procedures. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 225- 232
- 5- Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F et al (2010) Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. J Perinat Med, 38: 597–600.
- 6- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (2010). Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top Guideline No. 8, June
- 7- Bombard AT, Powers JF, Carter S et al (1995) Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. Am J Obstet Gynecol, 172: 868–872.
- 8- Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, et al (2006) Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. Am J Obstet Gynecol, 194: 189–191.
- 9- American College of Obstetricians and Gynecologists (2007). ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol, 110: 1459–1467
- 10- Kahler C, Gembruch U, Heling KS et al (2013) DEGUM. [DEGUM " guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. Ultraschall Med, 34: 435–440.
- 11- O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V et al (2007) Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. Prenat Diagn, 27: 1000–1004.
- 12- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2010). Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green Top Guideline No.8. RCOG Press: London, 2010.
- 13- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2007) ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol, 110:1459–1467.
- 14- Wilson RD, Langlois S, Johnson JA (2007) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Mid-trimester amniocentesis fetal loss rate. J Obstet Gynaecol Can, 29: 586–595
- 15- Tabor A, Philip J, Madsen M et al (1986) Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet, 1:1287–1293.
- 16- Akolekar R, Beta J, Picciarelli G et al (2015) Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 45: 16–26.
- 17- Salamon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB et al (2019) Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 54: 442–451
- 18- Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D et al (2009) ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les H'épatites Virales French Perinatal Cohort. Am J Obstet Gynecol, 200: 160. e1–9.
- 19- Gagnon A, Davies G, Wilson RD (2014) Genetics Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. J Obstet Gynaecol Can, 36: 648–655.

- 20- Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al.(1992) A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med*, 327(9):594–598.
- 21- Simonazzi G, Curti A, Farina A et al (2010) Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol*, 202: 365.e1–5
- 22- Audibert F, Gagnon A (2011) Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*, 33: 754–767
- 23- Di Mascio D, Khalil A, Rizzo G et al (2020) Risk of fetal loss following amniocentesis or chorionic villus sampling in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56: 647–655
- 24- Agarwal K, Alfirovic Z. (2012) Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 128–134.
- 25- Levy B (2021) Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities: From Karyotype to Microarray. In Milunsky A, Milunsky JM(eds) *Genetic Disorders and the Fetus, Diagnosis, Prevention, and Treatment*, 8th edition Oxford, Wiley Blackwell pp 547- 571
- 26- Chong H, Mone F, McMullan D et al (2020) Human Genetics and Fetal Disease: Assessment of the Fetal Genome. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 36- 47
- 27- Nevado J, Mergener R, Palomares-Bralo M, et al.(2014) New microdeletion and microduplication syndromes: a comprehensive review. *Genet Mol Biol*, 37(1Suppl):210.
- 28- Wapner RJ, Martin CL, Levy B et al (2012) Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *The New England journal of medicine*, 367:2175–84.
- 29- Levy B, Wapner R (2018) Prenatal Diagnosis by Chromosomal Microarray Analysis *Fertil Steril*, 109(2): 201–212.
- 30- Srebniak MI, Joosten M, Knapen M, et al.(2018) Frequency of submicroscopic chromosome aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosome aberrations: a systematic review of literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51(4):445
- 31- Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, et al.(2013) Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41(6):610
- 32- Srebniak MI, Diderich KE, Joosten M, et al. (2016) Prenatal SNP array testing in 1000 fetuses with ultrasound anomalies: causative, unexpected and susceptibility CNVs. *Eur J Hum Genet*, 24(5):645.
- 33- Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A et al (2014) Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstetrics and gynecology*, 124:83–90.
- 34- ACOG (2016) Committee Opinion No. 682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstetrics and gynecology*. 128:e262–e8.
- 35- Milunsky JM (2021) Molecular Genetics and Prenatal Diagnosis. In Milunsky A, Milunsky JM(eds) *Genetic Disorders and the Fetus, Diagnosis, Prevention, and Treatment*, 8th edition Oxford, Wiley Blackwell pp 572- 610
- 36- Van Den Veyver IB (2019) Exome and Genome Sequencing. In Norton ME, Kuller JA, Dugoff L(eds) *Perinatal Genetics*, New York, Elsevier pp 137- 148
- 37- Norton ME, Rink BD.(2016) Changing indications for invasive testing in an era of improved screening. *Semin Perinatol*. 40:56.

- 38- Richards S, Aziz N, Sherri B et al (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.*17(5):405–424.
- 39- Guseh S, Reimers R, Wilkins-Haug L (2019) Molecular Genetics. In Norton ME, Kuller JA, Dugoff L(eds) *Perinatal Genetics*, New York, Elsevier pp 49- 61
- 40- Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY et al (2019) Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*, 393:747–57.
- 41- Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL et al (2019) Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet*, 393:758–67.
- 42- Kilby MD (2021) The role of next-generation sequencing in the investigation of ultrasound-identified fetal structural anomalies. *BJOG*, 128:420–429.

Bölüm 4 | Fetal Anöploidi Taraması

Rıza Madazlı

İnsan hücresinde 46 kromozom (öploid) vardır. Kromozom sayısının 46'dan fazla veya az olduğu sayısal kromozom anomalisine anöploidi denir. Anöploidi de çoğunlukla bir veya daha fazla sayıda kromozomun fazlalığı veya azlığı söz konusudur. Kromozomun küçük bir kısmının fazlalığı (duplikasyon) veya kaybı (delesyon) ise kopya sayısı varyasyonları (CNV) olarak isimlendirilmektedir. Her bir kromozom binlerce sayıda gen içerdiğinden, anöploidi genetik materyalde anlamlı bozukluğa neden olarak, abortus, fetal kayıp ve neonatal ölüme neden olabilir.¹ Yaşayan bireylerde de yapısal anomalilere, fonksiyonel bozukluklara, motor ve mental gelişim sorunlarına, infertiliteye ve yaşam sürelerinin kısalmasına yol açabilir.¹ Fetal anöploidiler perinatal mortalite ve morbiditenin ve ayrıca da çocukluk dönemi engelliliğinin önde gelen nedenidir.² Genel olarak kromozom anomalisi sıklığı 150 canlı doğumda 1 oranında bildirilmektedir.³ Bir kromozomun fazlalığı anlamına gelen otozomal trizomiler en sık rastlanılan fetal anöploidilerdir.³ Trizomi 21 (Down sendromu), trizomi 18 (Edward sendromu) ve trizomi 13 (Patau sendromu) prevalansları sırasıyla 700 doğumda, 3000 doğumda ve 6000 doğumda 1 olarak bildirilmektedir.⁴ Otozomal trizomilerin sıklığı anne yaşı ile birlikte artar (Tablo 1).⁵ Anöploid fetusların anne karnında ölüm olasılığı öploid fetuslara kıyasla daha fazla olduğundan, erken gebelik haftalarındaki görülme sıklığı doğumda görülme sıklığından yüksektir.¹ Trizomi 21'li fetusların yaklaşık %30'u, trizomi 18 ve 13'lerin ise %80'i intrauterin dönemde ölür.¹ Seks kromozom anomalileri olarak da Turner sendromu (45, X0) ve Klinefelter sendromu (47, XXY) ön plandadır.⁴ Turner sendromu prevelansı anne yaşı ile değişmez ve sıklığı bir kısmı anne karnında öldüğünden, 12. gebelik haftasında 1500'de, doğumda ise 2500'de 1 dir.⁴ Diğer seks kromozom anomalilerinin (47 XXX, 47 XXY ve 47 XYY) prevelansı da anne yaşı ile değişmez ve prevelansları toplamda yaklaşık 500 doğumda 1 dir.⁴ Down sendromu en sık rastlanılan, riski anne yaşıyla birlikte artan ve de yaşamla bağdaşım mental retardasyona neden olan bir kromozom anomalisi olduğu için üzerinde en fazla durulan fetal kromozom anomalisidir.

Fetusta kromozom anomalisi tanısı fetusa ait elde edilen hücrelerin sitogenetik analizi ile konulur. Fetusa ait hücre elde edebilmek için de koryon villus örnekleme, amniyosentez veya fetal kan örnekleme gibi invaziv işlemlere gereksinim vardır. İnvaziv işlemlerin de yaklaşık 100 ile 500'de 1 oranında fetal kayıp riski vardır.^{6,7,8} Akolker ve ark'nın

yaptığı meta-analizde amniyosentez ve koryon villus örneklemesine bağlı fetal kayıp oranları sırasıyla % 0.1 ve %0.2 olarak bildirildi.⁹ Prenatal fetal anöploidi taramasındaki ana amaç, fetusa ait kromozom anomalisi riskini belirleyerek asıl tanı koydurucu ve fetal kayıp riski de içeren invaziv işlemlerin uygulanacağı “yüksek riskli” grubu belirlemektir. Dolayısıyla fetal anöploidi tarama testleri risk belirleme testleridir, tanı koydurucu testler değildir. Yüksek riskli gruptaki fetuslarda kromozom anomalisi var, düşük risklilerde de yok anlamına gelmez. Fetusta kromozom anomalisi riskini belirlemeye yönelik, fetal anöploidi daha yaygın kullanımı ile Down sendromu tarama testleri konusunda bütün gebelerin bilgilendirilmeleri ve isteyen gebelere de uygulanmaları konusunda fikir birliği mevcuttur.^{4,10}

Tablo-1: Doğumda otozomal trizomi sıklığı (1/n)

Maternal Yaş	Trizomi21	Trizomi18	Trizomi 13	Total
20	1475	8960	13635	1160
25	1340	8630	13090	1065
28	1140	8010	12050	920
30	935	7215	10735	770
32	695	5990	8770	580
34	455	4380	6345	385
35	350	3530	5130	300
36	265	2725	4030	225
37	195	2025	3100	170
38	145	1455	2370	125
39	110	1035	1825	94
40	85	735	1430	72
41	66	530	1160	56
42	54	395	970	45
43	45	310	840	37
44	39	250	745	32
45	34	215	685	28

Maternal Serum Biyokimyasal Analitler

Kromozom sayısı normal ve anormal (anöploidi) fetuslara sahip gebelerin serumlarında fetoplazental kaynaklı biyokimyasal ürünlerin miktarlarında farklılıklar mevcuttur (Tablo 2).¹¹ Fetal anöploidi taramasında kullanılan biyokimyasal hormonlar veya belirteçler; pregnancy associated plasental protein A (PAPP-A), serbest beta human koryonik gonadotropin (s-BhCG), alfa-feto protein (AFP), inhibin A ve unkonjuge östriol (uE3) dır. Bahsi geçen her bir plasenta kaynaklı hormonun gebelik haftasına bağlı olarak maternal serum düzeyleri değişikliğe uğrar. Ayrıca ırk, kilo, sigara kullanımı, gebeliğin yardımcı üreme teknikleri ile oluşması, diyabet ve kullanılan kitlerin özellikleri de maternal hormon düzeylerine etkili faktörlerdir (Tablo 3).² Bütün bu özellikler dikkate alınarak hormonların gebelik haftalarına özgü median değerleri belirlenir ve örnek gebedeki incelenen hormon düzeyi multiple of median (MoM) değeri olarak hesaplanır, dolayısıyla gebelik haftası değişkenliği ortadan kaldırılır. Örneğin 12. gebelik haftasında median BhCG değeri 100 IU/ml ise, örnek gebedeki değer de 200 IU/ml ise 2 MoM, 50 IU/ml ise 0.5 MoM'dur. Daha sonra Trizomi 21 riski belirlenecek ise, trizomi 21'li ve normal karyotipli fetuslara sahip gebelerin log₁₀ (MoM) değerleri arasındaki oran hesaplanarak, ki bu oran likelihood ratio'yu belirler, maternal-yaş bağımlı priori risk, gebeye-özü riskine dönüştürülür.¹¹ Belirtecın taramada anlamlı olabilmesi için, normal ve anöploidili fetuslardaki MoM değerleri arasındaki farkın fazla olması ve de bu farklılığın en etkili olduğı gebelik haftası aralığının belirlenmesi gerekir. Anöploidi taramasında kullanılan plasenta kaynaklı hormonların anöploid fetuslardaki ortalama MoM değerleri Tablo 4'de belirtildi.^{12,13}

Maternal serum biyokimyasal analitler ve anne yaşının birlikte değerlendirildiğı Down sendromu tarama testleri ve etkinlikleri Tablo 5'de belirtildi.¹⁴ Birinci trimester tarama 11-14 gebelik haftaları (CRL 38-45mm ve 84mm), 2.trimester tarama ise 15-22 (en uygun 16-18 gebelik haftaları) gebelik haftaları arasında yapılmaktadır. Birinci trimester taramada maternal yaş, PAPP-A ve s-BhCG'nin (ikili test) %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirleme oranı %60-70 dolayında bildirilmektedir.^{1,10} Alldred ve ark'nın yaptıkları 31 çalışmayı içeren 158 878 gebenin dahil olduğı ve 1430 Down sendromlu fetusun saptandığı Cochrane meta-analizinde, maternal yaş, PAPP-A ve s-BhCG'nin %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirlemedeki sensitivitesi %68 (%95CI 65-71), spesifitesi ise %95 (%95 CI 95-95) olarak saptandı.¹⁵ İkinci trimesterde maternal yaş, AFP, s-BhCG, ve uE3 (triple, üçlü test)'in %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirleme oranı %65-70, maternal yaş, AFP, s-BhCG, uE3 ve inhibin A (quadriple, dörtlü test)'nın %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirleme oranı ise %70-75 dolayında bildirilmektedir.^{1,10} Alldred ve ark'nın yaptıkları Cochrane meta-analizinde maternal yaş, AFP, s-BhCG, ve uE3 (triple, üçlü test)'in %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirlemedeki sensitivitesini %65.1 (%95 CI, 46.4-80.1); maternal yaş, AFP, s-BhCG, uE3 ve inhibin A'nın %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirlemedeki sensitivitesini ise %74 (%95 CI, 58-85) olarak belirlediler.¹⁶

**Tablo 2: Serum analitlerinin değişimi**

	PAPP-A	hCG	AFP	uE3	hCG	inh A
Trizomi 21	↓	↑	↓	↓	↑	↑
Trizomi 18	↓	↓	↓	↓	↓	↔
Trizomi 13	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Turner sendrom	↓ ↑	↓ ↑	↓	↓	↓ ↑	↓ ↑
Triploidi	↓ ↑	↓ ↑	↔	↓	↓	↓ ↑
Smith Lemni Opitz	NR	NR	↓	↓	↓	NR

Tablo 3: Maternal serum biyokimyasal belirteçleri etkileyen faktörler

Değişken	1. trimester	2. trimester
Gebelik haftası	PAPP-A↑, hCG 9 hf sonrası↓	AFP,uE3↑,hCG↓,inhibin az değişim
Anne kilo	PAPP-A↓, hCG↓	AFP↓,hCG↓,uE3↓,inhibin↓
Çoğul gebelik	ikizlerde 2, üçüzlerde 3 kat↑	ikizlerde 2, üçüzlerde 3 kat↑
Diyabet	PAPP-A↓, hCG↓	AFP↓,uE3↓, hCG ↓
Yardımlı üreme	PAPP-A↓, hCG↑	uE3↓,hCG↑
Sigara	PAPP-A↓	hCG↓,uE3↓,AFP↑,inhibin↑
Vaginal kanama ?		AFP↑
Fetal cinsiyet	kız fetus hCG ve PAPP-A↑	kız fetus hCG↑, AFP↓

PAPP-A, pregnancy associated plasental protein A; hCG, human koryonik gonadotropin; AFP, alfa-feto protein; uE3, unkonjuge östriol

Tablo 4: Plasenta kaynaklı hormonların trizomik fetuslardaki ortalama MoM değerleri

	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13
1.Trimester			
PAPP-A	0.50	0.20	0.25
s-BhCG	2.29	0.25	0.51
2.Trimester			
AFP	0.74	0.66	0.98
uE3	0.61	0.36	0.91
BhCG	1.91	0.39	
s-BhCG	2.20	0.50	1.35
Inhibin-A	2.00	0.56	

PAPP-A, pregnancy associated plasental protein A; hCG: human koryonik gonadotropin; s-BhCG, serbest human koryonik gonadotropin; AFP, alfa-feto protein; uE3: unkonjuge östriol

Tablo 5:Maternal serum biyokimyasal analitler ve anne yaşının birlikte değerlendirildiği Down sendromu tarama testleri ve etkinlikleri

	Sensitivite (%)	Yanlış Pozitif (%)
1.Trimester (11-14 gebelik haftası)		
MY + s-BhCG, PAPP-A (ikili test)	60–70	5
2.Trimester		
MY + AFP, hCG	55–60	5
MY + AFP, s-BhCG	60–65	5
MY + AFP, hCG, uE3 (üçlü test)		5
MY + AFP, s-BhCG, uE3 (üçlü test)	65–70	5
MY + AFP, hCG, uE3, inhibin A (dörtlü test)	65–70	5
MY + AFP, s-BhCG, uE3, inhibin A (dörtlü test)	70–75	5

MY:Maternal yaş

PAPP-A; pregnancy associated plasental protein A; hCG, human koryonik gonadotropin; s-BhCG, serbest human koryonik gonadotropin; AFP, alfa-feto protein; uE3, unkonjuge östriol

Ultrasonografi

– Nukkal Transluserensi (NT)

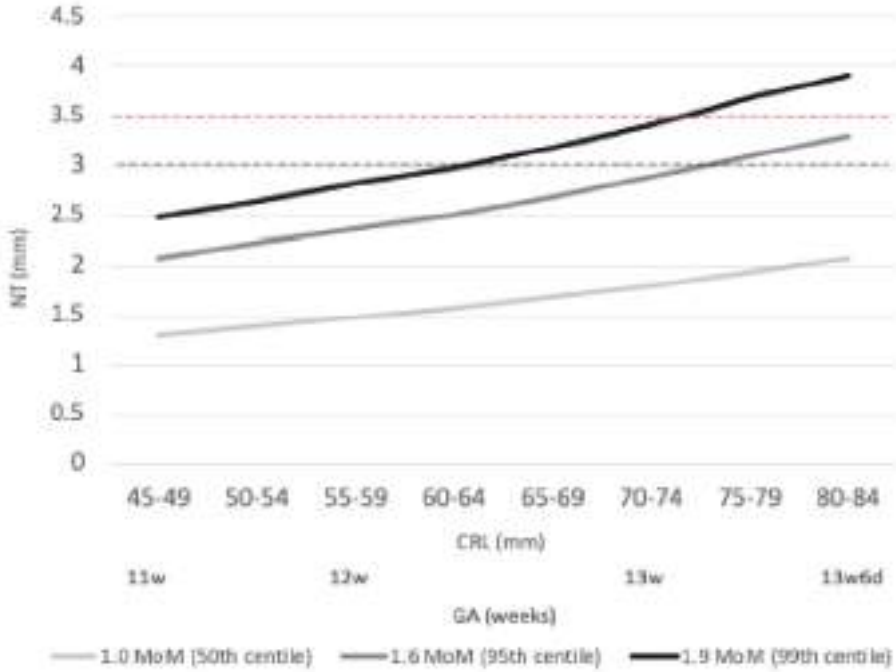
Nukkal transluserensi (NT) tanımı ilk olarak Nicolaides ve ark. tarafından ortaya konuldu.¹⁷ NT mesafesi fetusun kafa ve boynunun arkasında servikal omurga ile üzerini örten cilt arasındaki anekojen (siyah) alanı tanımlamaktadır (Figür 1). NT ölçümü 11 ile 13 hafta 6 gün, baş-popo mesafesi 45 mm ile 84 mm arasında yapılmaktadır. Ölçüm için; a- Görüntü ultrason ekranını kaplayacak şekilde fetusun kafa, boyun ve toraksın üst kısmını içerecek büyüklükte olmalıdır b- Fetus midsagital planda olmalıdır (nazal kemik, damak ve anekojen diensephalon görülür) c- Fetusun boynu nötral pozisyonunda olmalıdır (hiperfleksiyon ve ektansiyonda olmamalıdır) d- Amnion zarı ayrıca görülmelidir e- Ölçüm fetal aksa dikey olarak en geniş alanda yapılmalıdır f- Ölçüm işaretleri içten – içe konulmalıdır. Gebelik haftası ve CRL ölçümlerine bağlı olarak NT değerlerinin dağılımı Figür 2 de gösterildi.¹⁸ Gebelik haftasına göre 1.6 MoM (95. persantil) ve 1.9 MoM (99. persantil) sırasıyla 3.00mm ve 3.5mm'ye karşılık gelmektedir. NT ölçümünün gebelik haftasına göre 95. (≥ 3.0 mm) veya 99. (≥ 3.5 mm) persantil üzerinde olması artmış NT kalınlığı olarak tanımlanmaktadır.^{18,19} Artmış NT'de trizomi 21, 18,13, triploidi ve Monozomi X riskleri artar.²⁰ NT kalınlığı arttıkça fetal anöploidi riski de artmaktadır; fetal kromozom anomalisi riski NT ölçümleri 3.5 mm (99. persantil), 3.5-4.4mm, 5.5-6.4mm ve ≥ 8.5 mm için sırasıyla %7, %20, %50 ve % 75 dolayında bildirilmektedir.²¹ Anöploid fetuslarda NT artışının mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, kardiyak fonksiyon ve dolaşım bozukluğu, lenfatik direnaj sorunu, cildin kollajen ve hyalüron miktarında artış ve intratorasik basınç artışı gibi mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.¹⁹ Maternal yaş ve NT ölçümünün %5-8.1 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromunu belirleme gücü %69-80 arasında bildirilmektedir.^{1,22} NT 3 veya 3.5 mm ve üzerinde ise biyokimyasal testler ile kombine etmek yerine direk tanı koydurucu CVS veya amniyosentez gibi tanı koydurucu invaziv testlerin önerilmesinin daha doğru olacağı bildirilmektedir.^{1,23} Konvansiyonel karyotip analizi ile saptanamayacak submikroskopik kromozom anomalileri (CNV'ler) kromozom mikroyarray analizi (CMA) ile belirlenebilir. NT'si yüksek fetuslarda CNV riskinin de arttığı bildirilmektedir.^{19,24} Grande ve ark'nın yaptıkları metaanalizde izole ve ilave yapısal anomalisi olan artmış NT olgularında CNV oranları sırasıyla %4.0 (%95 CI, 2.0–7.0) ve %7.0 (%95 CI, 2.0–12.0) olarak bildirildi.²⁵ En sık rastlanan patojenik CNV'ler de 22q11.2 delesyon, 22q11.2 duplikasyon, 10q26.12q26.3 delesyon ve 12q21q22 delesyon olarak saptandı.²⁵ Maya ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, NT'si ≤ 2.9 mm, 3.0–3.4 mm ve NT ≥ 3.5 mm olan fetuslarda CNV oranlarını sırasıyla %1.7, %6.5 ve %13.8 olarak belirlediler ve NT'si >3 mm olan olgulara CMA yapılmasını önermektedirler.²⁴

NT artışı kromozom anomalileri dışında, fetal yapısal anomali ve genetik sendrom risklerini de arttırmaktadır.¹⁹ NT artışı olan öploidi fetusların yaklaşık %4-5'inde majör konjenital kalp anomalisi mevcuttur; NT 3.5 ve 8.5mm olan fetuslarda kalp anomalisi pre-

velansları sırasıyla %2.5 ve % 64 oranlarında bildirilmektedir.¹⁹ Makrydimas ve ark'nın yaptıkları meta-analizde konjenital kalp anomalilerinin %30'unda NT'nin 3.5mm ve üzerinde olduğu saptandı.²⁶ Kalp anomalileri dışında nörolojik, gastrointestinal, ürogenital, orafasial ve iskelet sistemi anomalilerinde de artış vardır.²⁷ Kromozom anomalisi olmayan NT'si yüksek fetuslarda yapısal anomali oranı NT ölçümleri 3.5-4.4mm, 4.5-5.4mm, 5.5-6.4mm ve ≥ 6.5 mm için sırasıyla %10, %19, %55 ve % 82 olarak bildirilmektedir.¹⁸ Dolayısıyla NT artışı olan öploid fetuslarda detaylı ultrasonografi ve fetal ekokardiyografi ile yapısal anomalilerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Pek çok sayıda genetik sendrom da NT artışı ile ilişkilendirilmektedir.¹⁹ Bunların içinde Noonan sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, spinal musküler atrofiler ve diğer kas-iskelet sistemi bozuklukları ile NT artışı arasındaki ilişki ön plana çıkmaktadır.¹⁹ Otozomal dominant geçiş gösteren ve çoğunlukla PTPN11 gen mutasyonu sonucu oluşan Noonan sendromunun, öploid artmış NT'si olan fetusların %6-18'inde bulunduğu bildirilmektedir.¹⁹ Dolayısıyla özellikle ileri derecede artmış NT, persiste eden nukkal fold, hidrops fetalis, pleural effüzyon, polihidramnios, veya kardiak anomalisi olan olgularda Noonan mutasyonuna bakılması gerektiğini öneren araştırmacılar mevcuttur.²⁸ Pauta ve ark'nın yaptıkları yeni bir meta-analizde NT ölçümü 3.5 mm üzerinde olup, yapısal anomalisi olmayan, karyotip ve mikroarray analizi normal olan fetusların %4'ünde (%95CI, 2- 6) ekzom /genom dizilenmesi ile patojenik gen mutasyonu (%27'si Noonan mutasyonu) belirlendi.²⁹ Yapısal ve kromozom anomalisi, genetik sendromu olmayan NT'si artmış fetusların doğum sonrası uzun vadede nörolojik, kognitif ve motor gelişimlerinin genel popülasyondan farklı olmadığı bildirilmektedir.^{30,31}



Figür 1: Nukkal translusensi ölçümü



Figür 2: CRL'ye göre NT ölçümü

– İlave Birinci Trimester Ultrasonografik Belirteçler

Nazal kemik, duktus venozus Doppleri ve triküspid yetmezliği NT'ye ilave olarak ortaya konan 1. trimester ultrasonografik belirteçleridir. Nazal kemik yokluğu, duktus venozusta ters a-dalgası ve triküspid yetmezliği trizomi 21'li fetusların sırasıyla %60, %66 ve %55'inde, öploid fetusların ise %2.5, %3 ve %1'inde gözlenmektedir.¹ Adı geçen ultrason belirteçlerinin 1.trimester kombine teste eklenmesi ile %3 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirleme gücü %93-96 arasında bildirilmektedir.¹

– Major Yapısal Anomaliler

Fetal anöploidiler ile ilişkili olabilecek majör yapısal anomaliler Tablo 6'da belirtildi. Fetal anomali taramasında saptanan majör yapısal anomali karyotip analizi için endikasyon oluşturmaktadır.¹

– 18-22 Gebelik Haftası Ultrasonografisinde Saptanan Soft Markerlar

“Soft marker” olarak tanımlanan minör ultrason bulguları kendi başlarına bir anomali olmayıp, fetusun kromozom anomalisi riski üzerine etkili olduğu düşünülen minör

ultrason belirteçleridir. İkinci trimester ultrasonografisinde saptanan soft belirteçler; intrakardiyak hiperekojen odak, koroid pleksus kisti, ekojenik barsak, hafif piyelektazi, tek umbilikal arter (SUA), kısa humerus ve/veya femur, artmış nukkal fold ve aberrant sağ subklavian arterdir (ARSA).³² Minör ultrasonografi bulgularının trizomi 21’li ve ölploid fetuslarda gözlenme sıklıkları arasındaki oran, o belirteç için pozitif likelihood ratio’yu (+ LHR) belirler. Genel olarak +LHR’nun 1.5-5, 5-10 ve >10 olması, riski sırasıyla küçük, orta derecede ve anlamlı olarak arttırması anlamına gelir. Ultrasonografi ile tek başına izole bir soft markerın saptanması “izole belirtece bağlı pozitif LHR” olarak tanımlanmaktadır. Ultrasonografik soft markerlar ve Down sendromu riski üzerine etkileri Tablo 7’de belirtildi.^{4,32,33} İzole belirteç olarak koroid pleksus kisti, intrakardiyak hiperekojen odak, hafif piyelektazi, tek umbilikal arter, hiperekojen barsak ve kısa femur ve/veya humerus’un Down sendromu riski üzerine anlamlı etkisi bulunmamaktadır ve risk hesaplanmasında değerlendirilmemelidir.^{4,32,33,34} Birden fazla soft belirtecin birlikte saptanması durumunda ise trizomi 21 riski artmaktadır.³² Nukkal fold, nazal kemik hipoplazisi ve aberrant sağ subklavian arter Down sendromu riski üzerine etkili belirteçlerdir ve bu açıdan değerlendirilmelidir, NIPT veya invaziv test seçenekleri tartışılmalıdır.^{4,34,35} Nukkal fold, nazal kemik hipoplazisi ve aberrant sağ subklavian arter saptanırsa ve hcfDNA(NIPT) testi negatif ise invaziv teste (amniyosentez vb) gerek yoktur.³⁵ Down sendromlu fetusların yaklaşık 1/3’ünde majör yapısal anomali veya minör ultrasonografik belirteç mevcuttur.¹¹ Dolayısıyla fetal anomali taramasında majör ve minör (soft marker) anomali saptanmaması Down sendromu riskini azaltmaktadır ancak bu konuda net bir formülasyon bulunmamaktadır.³²

Tablo 6: Major trizomilerde gözlenen yapısal anomaliler

Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13
AV kanal defekt	Kalp anomalileri	Kalp anomalileri
Kalp anomalileri	SSS anomalileri	SSS anomalileri
Duedonal atrezi	Mikrognati	Omfolosel
Ventrikülomegali	Omfolosel	Yarık damak-dudak
Kistik higroma	Radial aplazi	Üriner sistem anomalileri
NIHF	Overlapping fingers	Rocker bottom food
	Club foot	Diyafragma hernisi
	Serebellar disgenezi	NIHF
	NIHF	Orta-hat fasial anomaliler

NIHF, non immün hidrops fetalis; SSS, santral sinir sistemi; AV, atriyoventriküler

Tablo 7: Ultrasonografik soft belirteçler ve Down sendromu riski üzerine etkileri

Belirteç	USG Bulgu	Anöploidi ilişkisi	Yönetim
Intrakardiyak ekojen odak	Ventriküllerde küçük(<6mm) ekojen odak	Genel populasyon %4-7 Tr21 %15-30 +LHR 0.95	Risk üzerine etkili değil, normal
Koroid pleksus kisti	Koroid pleksusda (1 veya 2'sinde) küçük kist	Genel populasyon %1-2 İlave anomali varsa Tr18 ilişkili	Risk üzerine etkili değil, normal
Kısa femur ve/veya kısa humerus	Gebelik haftasına göre <2.5 persantil	FGK, iskelet displazi +LHR 0.78	Risk üzerine etkili değil, takip
Hiperekojen barsak	Barsak kemik kadar hiperekojen	Tr21, kistik fibroz, FGK CMV, intraamniyotik kanama, +LHR 1.65	Detaylı USG, Genetik danışma, takip
Hafif hidronefroz	Renal pelvis AP çap>4mm	Genel populasyon %1-2 +LHR 1.08	Risk üzerine etkili değil, takip
Tek umbilikal arter	Göbek kordonda iki damar tek arter	Genel populasyon %0.2-1 Yapısal anomali, FGK ilişkili	Risk üzerine etkili değil, detaylı USG, takip
Nukkal fold	Oksipital kemik dış ucundan Cildin dış ucuna ≥6mm	Tr21 ile ilişkili +LHR 3.12	Risk üzerine etkili Danışma
Hipoplazik nazal Kemik	nazal kemik yok veya küçük	Yok; genel populasyon %0.3-0.7, Tr21 %30-40 Küçük; genel populasyon %6-7, TR 21 %50-60 +LHR 6.58	Risk üzerine etkili Danışma
Aberrant sağ subklavian arter	Sağ subklavian arter çıkış ve seyri trakeanın arkası	Genel populasyon %1.02 Tr21 %23.6 +LHR 3.94	Risk üzerine etkili Danışma

Tr, Trizomi; CMV, Sitomegalovirüs; FGK, fetal gelişim kısıtlılığı

Maternal Kanda Hücre Dışı Fetal DNA (hdfDNA, cffDNA)

Maternal kanda hdfDNA 2011 yılından itibaren klinik olarak fetal anöploidi taraması amacıyla yaygın olarak kullanılan ve Down sendromu taramasında diğer metotlara kıyasla açık ara daha etkili olan bir tarama yöntemidir.³⁶ Non-invaziv prenatal test (NIPT) teknolojisinin devreye girmesiyle prenatal tanı amaçlı uygulanan invaziv işlemlerde %70-80 oranlarında azalma gözlenmektedir.³⁶ Maternal dolaşımda fetal ve anne kaynaklı 50-200 baz çifti içeren pek çok sayıda serbest DNA parçacıkları mevcuttur.³⁷ Fetal serbest DNA parçacıklarının kaynağı apoptozis sonrası intervillöz mesafeye bırakılan sinsityotrofoblastlardır.³⁷ Maternal kanda hdfDNA 5. gebelik haftasından sonra tespit edilmeye başlanır, 9-10. gebelik haftasından itibaren de her zaman mevcuttur.³⁶ Maternal kandaki hdfDNA oranı 11-13 gebelik haftalarında yaklaşık %10 iken, ilerleyen gebelik haftası ile artmakta ve genel olarak da %3-20 arasında değişmektedir.³⁶ Doğum sonrası maternal kandaki hdfDNA düzeyi hızla azalır ve postpartum bir gün sonra ise tespit edilemez.³⁷ NIPT ile fetal trizomi taraması 9-10. gebelik haftasından doğuma kadar uygulanabilir. Gill ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, NIPT'in trizomi 21 tanısındaki sensitivite ve yanlış pozitif oranı sırasıyla %99.7 (%95 CI, 99.51-99.9) ve %0.04 (%95 CI, 0.02-0.07) olarak bildirildi (223 932 normal ve 1963 trizomi 21).³⁸ Trizomi 18 (222 013 normal ve 563 trizomi 18) ve trizomi 13 (212 883 normal ve 119 trizomi 13) için sensitivite ve yanlış pozitif oranları sırasıyla %97.9 (%95 CI, 94.9-99.1), %99.0 (%95 CI, 65.8-100) ve %0.04 (%95 CI, 0.03-0.07), %0.04 (%95 CI, 0.02-0.07) olarak belirlendi.³⁸ NIPT testinde cevap verememe durumunda, trizomi 13 ve 18 risklerinin az oranda arttığı buna karşılık trizomi 21 riskinde artış olmadığı saptandı.³⁸ NIPT'in pozitif belirleyici değeri trizomi 21, 18 ve 13 için sırasıyla %91-99, %66-92 ve %43-71 arasında bildirilmektedir.³⁶

İkiz Gebeliklerde Fetal Anöploidi Taraması

Çoğul gebeliklerde fetal anöploidi riski zigoziteye bağlıdır. Monozigotik ikizlerde her iki fetus da aynı zigottan oluştuğu için teorik olarak aynı kromozom yapısına sahiptir ve dolayısıyla ikisi de normal veya trizomiktir. Örneğin 40 yaşında bir gebede yaşa bağlı Down sendromlu çocuk doğurma riski 1:100'dür. Monozigotik 40 yaşında bir ikiz gebelikte de Down sendromlu çocuk doğurma riski 1:100'dür (ikisi de normal veya Down'lu). Buna karşılık dizigotik ikizlerde her bir fetusun kendine ait riski vardır ve dolayısıyla, 40 yaşında dizigotik bir ikiz gebelikte, fetuslardan birinin Down'lu olma riski 1:50 (1:100+1:100), ikisinin birden Down'lu olma riski ise 1:10.000 (1:100x1:100) dir. Monozigotik ikizler çok nadiren postzigotik nondisjunctiona bağlı olarak farklı kromozom yapısında olabilirler.³⁹ Karyotip analizi nedeniyle amniyosentez uygulanacaksa monokoryonik diamniyotik (monozigotik) ikizlerde de her iki keseden sıvı alınması önerilmektedir.⁴⁰

İkiz gebeliklerde fetal anöploidi riski belirlenmesinde maternal serum biyokimyası kullanımı sorunludur. Her iki fetusun birlikte üretimi anne kanındaki hormon düzey-

lerini belirler. Fetüslara özüü değil, gebeliğe özüü total risk ortaya konabilir. Fetüslardan biri normal, diğerinin ise Down sendromlu olduğu durumun serum biyokimyası üzeri- ne etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Birinci trimester s-BhCG düzeyleri dikoryonik ve monokoryonik ikizlerde tekillerden sırasıyla 2.04 ve 1.98 kat yüksek bildirildi.⁴¹ Birinci trimester PAPP-A düzeyleri de dikoryoniklerde 2.25 kat, monokoryoniklerde ise 1.76 kat yüksek bulundu.⁴¹ İkinci trimester AFP, s-BhCG, inhibin ve uE3 değerleri ikizlerde tekil- lerden sırasıyla 2.23, 2.08, 2.03 ve 1.61 kat yüksek saptandı .⁴² Anöplöidi riskinin belirlen- mesinde hormon düzeyleri kabaca ikiye veya kendi katsayısına bölünerek, tekil gebe- likmiş gibi risk belirlenmektedir (psuedo-risk). İkizlerde maternal serum biyokimyasına dayanan tarama testlerinin etkinliği tekillerden daha düşüktür.³⁹ İkinci trimester mater- nal serum testinin ikiz gebeliklerde Down sendromunu belirlemedeki etkinliği %10.8 yanlış pozitiflik oranı ile %63 (%71 her iki fetusta da Down, %60 fetüslardan biri Down) olarak bildirildi.⁴³ Fetüslardan birinin öldüğü durumlarda maternal serum biyokimyası- nın etkinliği azalır ve taramada kullanımı önerilmemektedir.⁴⁴

NT ölçümü fetüslara özüü riskleri ayrı ayrı bireysel olarak belirlediğinden etkili ve ikizlerde tercih edilen yöntemdir.¹ Dikoryonik ikizlerde NT ve maternal yaşı taraması- nın Down sendromunu belirlemedeki etkinliği %75-80 ve yanlış pozitiflik oranı da fe- tus başına %5, gebelik başına %10 olarak bildirilmektedir.⁴⁵ Prats ve ark'nın 11 çalışma- yı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, 1. trimester kombine testin bütün olarak ikiz gebeliklerde Down sendromunu belirlemedeki sensitivitesini %89.3 (%95CI, 79.7-94.7), spesifitesini %94.6 (%95CI, 93.3- 95.7), dikoryonik ve monokoryonik ikizlerdeki sensiti- vite ve spesifitesini ise sırasıyla %86.2 (%95 CI,72.8-93.6), %87.4 (%95CI, 52.6-97.7) ve %95.2 (%95CI, 94.2-96),%95.4 (%95 CI 94.3-96.3) olarak belirlediler.⁴⁶ Monokoryonik ikizlerde, fetüslardan birinin NT'sinin artması, ikiz-ikiz transfüzyon sendromun erken belirtisi olabilir.¹ Monokoryoniklerde her iki fetusa ait NT'lerin ortalaması risk hesapla- masında kullanılır.¹ Üçüz ve üzeri gebeliklerde risk belirlenmesinde kullanılabilecek tek yöntem fetüsların NT ölçümleri ve diğer ultrasonografik belirteçlerdir.

Fetal anöplöidi taramasında ikiz gebeliklerde de en etkili yöntem NIPT testidir.⁴⁷ Inter- national Society for Prenatal Diagnosis⁴⁸ ve ACOG⁴ tarafından NIPT ikiz gebeliklerde fe- tal anöplöidi tarama testi olarak önerilmektedir. Monozigotik ikizlerde her iki fetus aynı kromozom yapısına sahip olduklarından NIPT'in etkinliği tekil gebeliklere benzerdir.⁴⁷ Dizigotik ikizlerde ise her bir fetusun katkısı tekil gebeliklerdekinden daha azdır ve ço- ğunlukla fetüslardan birinde anöplöidi olacağından NIPT testlerinin etkinliği tekillere kı- yasla azalır.⁴⁷ Khalil ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, NIPT'in ikiz gebeliklerde trizomi 21(5598 normal ve 74 trizomi 21), trizomi 18 (4869 normal ve 22 trizomi 18) ve trizomi 13 (3881 normal ve 5 trizomi 13) için sensitivite ve yanlış pozitiflik oranları sırasıyla %95 (%95 CI, 90-99), %82 (n=22,%95 CI, 66-93), %80 ve %0.09 (%95 CI, 0.03-0.19), %0.08 (%95 CI, 0.02-0.18), %0.13 olarak saptandı.⁴⁹

Fetal Anöploidi Tarama Metotları

Antenatal Down sendromu taraması için önerilen tarama metotları Tablo 8’de belirtildi.⁴⁻

⁵⁰Tarama testlerinin sensitivitesi hastalığı yakalama gücü veya oranını; yanlış pozitif veya tarama pozitif oranı invaziv işlem önerilecek grubu; pozitif belirleyici değeri ise invaziv işlem başına Down sendromlu fetus saptama olasılığını (OAPR) göstermektedir.

1. trimester kombine test; Ultrason belirteci olarak NT ve biyokimyasal belirteçler olarak PAPP-A ve s-BhCG’nin birlikte değerlendirildiği yöntemdir. İki şekilde uygulanabilir; hormonlara 10. gebelik haftasında bakıp, NT ölçümünün 12. gebelik haftasında yapıldığı iki aşamalı yöntem, ve değerlendirmelerin tek bir seferde çoğunlukla da 12. gebelik haftasında yapıldığı yöntem. Tek seferlik uygulama daha pratiktir ve tercih edilen metottur. Kombine testin Down sendromu belirleme gücü %3-5 yanlış pozitiflik oranı ile %82-87 dolayındadır.^{1,4,51} Yüksek riskli olarak belirlenen grupta ve dolayısıyla da invaziv işlem başına Down sendromlu fetus saptama olasılığı (OAPR) da 1:29 olarak bildirilmektedir.⁵¹ Birinci trimester kombine test, 2. trimester maternal serum tarama testlerine kıyasla (üçlü ve dördü test) daha etkili olduğundan ve erken gebelik haftalarında tanı konulmasına olanak sağladığından daha çok tercih edilen ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.
2. Entegre Test; 1. ve 2. trimester taramanın birlikte değerlendirildiği risk belirleme yöntemidir. 1. trimesterde NT ve PAPP-A, s-BhCG ölçümü yapılır, ikinci trimesterde ise AFP, uE3, s-BhCG ve inhibin-A ölçümleri yapılarak, risk tek seferde en sonunda belirlenir ve aileye iletilir (Full entegre test). NT ölçümünün yapılmadığı yönetime ise serum entegre test adı verilir. Full entegre testin Down sendromlu fetusları belirleme gücü %5 yanlış pozitiflik oranı ile %96 ve OAPR de 1:26 olarak bildirilmektedir.^{4,51} Entegre test, sensitivitesi oldukça yüksek olan ve dolayısıyla da invaziv işlem oranını azaltan bir yöntemdir. Ancak riskin belirlenmesi uzun süre aldığından (dördü test sonrası) pratik değildir ve kullanımı arzu edilen seviyelere ulaşamamıştır.⁵⁰ Ayrıca kombine teste kıyasla daha maliyetli bir yöntemdir.
3. Ardışık (sequential) testler; 1. ve 2. trimester taramaların birlikte ardışık olarak değerlendirildiği yöntemlerdir. Üç farklı metot uygulanabilir; bağımsız, basamaklı, şartlı. Bağımsız ardışık yöntemde, 1. trimester kombine test yapılarak risk aileye bildirilir, ikinci trimesterde dördü test yapılarak ikinci bir risk daha aileye bildirilir. Bu yöntem Down sendromu belirleme gücünü bir miktar arttırmakla birlikte, yanlış pozitif ve dolayısıyla da gereksiz invaziv girişim oranını çok arttırdığından önerilen bir yöntem değildir.⁵² Basamaklı ardışık testte, 1. trimester kombine test uygulanır, yüksek riskli sonuç elde edilirse aileye invaziv işlem seçeneği sunulur, düşük riskli grupta ikinci trimester dördü test yapılarak, risk entegre testte olduğu gibi birarada değerlendirilerek verilir. Bu yöntemin %5 yanlış pozitiflik oranı ile % 95 dolayında sensitivitesi

bildirilmektedir.⁴⁴ Şartlı ardışık yöntemde, kombine test sonucuna göre yüksek riskli gruba ($>1:100$) invaziv işlem önerilir, düşük riskli gruba ($<1:1000$) ilave test yapılmaz, aradaki gruba ($1:100-1:1000$), dörtlü test yapılarak, risk entegre testte olduğu gibi birarada değerlendirilerek verilir. Bu yöntemin %5 yanlış pozitiflik oranı ile % 88-94 dolayında sensitivitesi bildirilmektedir.⁴⁴

4. Maternal kanda hdfdDNA (NIPT) uygulama modelleri; Down sendromu taramasında kullanılan etkili yöntem maternal kanda hdfdDNA testidir.³⁶ Ancak NIPT pahalı bir test olduğu için bütün gebelere uygulanması pratik olarak zordur. Kombine testle NIPT'nin birlikte uygulandığı "şartlı tarama modelleri" ile maliyeti azaltmak, etkinliği korumak ve invaziv işlem sayısını azaltmak amaçlanmaktadır.³³ Modellemelerdeki temel mantık, gebelere 1.trimester kombine test uygulamak ve sonuca göre "yüksek", "orta" ve "düşük" riskli gruplar belirleyerek, "yüksek riskli gruba" invaziv işlem, "orta riskli gruba" NIPT testi ve "düşük riskli gruba" takip önerilmektedir.⁵³ NIPT önerilecek risk değerleri konusunda fikir birliği yoktur. Fransa ve İsveç'te kombine test sonucu $1:51-1:1000$ arasındaki orta riskli gruba NIPT uygulanması önerilmektedir.⁵³ İngiltere'de 11.692 gebeliği içeren çalışmada, 1. trimester kombine test sonucuna göre; yüksek, orta ve düşük riskli gruplar sırasıyla risk sonucuna göre $<1:100$, $1:101-1:2500$ ve $>1:2500$ olarak tanımlandı ve şartlı NIPT tarama modellemesi ($1:101-1:2500$ NIPT önerilen) ile trizomi 21, 18 ve 13 sırasıyla %91.5, %100 ve %100 oranında belirlendi.⁵⁴ Miltfold ve ark'nın 6449 gebelikte Danimarka'da yaptıkları ve kombine test riski $1:100-1:1000$ arasındaki gebelere NIPT uyguladıkları çalışmalarında trizomi 21 belirlemedeki sensitivite ve spesifitesini sırasıyla %100 ve %98.8 olarak bildirdiler.⁵⁵

Tarama

- Bütün gebelere fetal anöploidi tarama testleri ile ilgili bilgi verilmesi ve isteyenlere uygulanması önerilmektedir.^{4,53,56}
- Fetal anöploidi tarama testleri risk belirleyen testlerdir, tanı koydurucu testler değildir. Kişinin kromozom anomalili çocuk sahibi olma riskini belirler. Fetal anöploidi tanısı ancak invaziv işlemler ile konulabilir.
- Test sonuçları risk olarak anlatılmalı ve invaziv işlem tercihi aileye bırakılmalıdır.
- Testlere tarama mantığı açısından bakıldığında, belirli bir sınır değer seçilerek, sınır değer üzerindeki risk oranları "yüksek riskli grup", altındakiler ise "düşük riskli grup" olarak ayrıştırılabilir ve "yüksek riskli gruba" invaziv girişim seçeneği sunulur. Yüksek riskli grup anomalili, düşük riskli grup normal anlamına gelmez. Sınır değer olarak, %5 yanlış pozitiflik oranına karşılık gelen risk oranı veya $1:300$, $1:270$ veya $1:250$ değerleri kullanılmaktadır.⁵⁷

- Tarama testlerinin sensitivitesi kromozom anomalili fetusları belirleme gücünü, yanlış pozitiflik oranı tarama pozitif ve dolayısıyla invaziv işlem önerilecek popülasyonun oranını, pozitif belirleyici değeri ise invaziv işlem başına fetal anöploidi belirleme gücünü ifade eder. Birinci trimester tarama testleri erken risk belirleme ve tanı konulmasına olanak sağladığından ve ayrıca 2.trimester maternal serum tarama testlerinden daha etkin olduklarından daha çok tercih edilmektedir.^{51,58} İkinci trimester maternal serum tarama testi yapılacak ise “üçlü test” yerine “dörtlü test” tercih edilmesi önerilmektedir.⁵⁷ Birinci ve ikinci trimester kombine testlerden “full entegre test” etkin bir testtir (%96 sensitivite, %5 yanlış pozitiflik oranı ve %2-4 pozitif belirleyici değer), ancak pratik uygulanım alanı sınırlıdır.⁴ Bağımsız ardışık test ise yüksek yanlış pozitiflik oranı nedeniyle önerilmemektedir.⁴
- Birinci trimester NT ölçümü 3 veya 3.5 mm üzerinde ise biyokimyasal testler ile kombine etmek yerine direk tanı invaziv testlerin önerilmesinin daha doğru olacağı değerlendirilmektedir.¹
- İkinci trimester genetik sonografinin tek başına Down sendromu taramasında kullanılması önerilmemektedir.⁴⁴ İzole koroid pleksus kisti, intrakardiyak ekojenik odak, kısa humerus, femur ve hafif piyelektazinin anöploidi riski üzerine anlamlı etkisi yoktur.^{33,35} Hipoplastik nazal kemik, nüksal fold >6 mm ve ARSA ise anöploidi riskini arttıran anlamlı “soft markerlardır”.^{35,44}
- İkiz gebeliklerin anöploidi taramasında 2. trimester tarama testleri yerine NT veya 1. trimester kombine test önerilmektedir.⁴⁴ NIPT ikiz gebeliklerde en etkili tarama testidir.⁴
- Maternal kanda hücre dışı serbest fetal DNA (NIPT) çok etkili bir tarama testidir. Bütün gebelere NIPT konusunda bilgi verilmesini öneren kılavuzlar vardır.^{4,59,60} American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) bütün gebelere anöploidi tarama testleri ve cffDNA testinin de en etkili olduğu konusunda bilgi verilmesini ve tercihin aileye bırakılmasını önermektedir.⁶¹ Avrupa’da Belçika ve Hollanda fetal anöploidi taramasında NIPT’nin birinci seçenek olarak tüm gebelere sunulmasını önermektedir.⁶² Diğer Avrupa ülkelerinde genel olarak yüksek riskli gruplara (ör. kombine test riski 1:100- 1:1000 arasında gibi) önerilmesi tavsiye edilmektedir.⁶² FIGO, gebelere 1. trimester kombine test yapılmasını, kombine test risk sonucu 1:100 üzerinde ise invaziv girişim veya cffDNA testini, 1:101 ile 1:2500 olanlara cffDNA testi seçeneğinin sunulabileceğini, 1:2500’den düşük riskli gruptakilere ise ilave test önerisinin gerekmeyeceğini bildirmektedir.⁶³

Tablo 8:Antenatal Down sendromu taraması için önerilen tarama metotları ve etkinlikleri

	DR	FPR	OAPR 1:n
1.Trimester			
Kombine test			
PAPP-A+s-BhCG (10 gh)+NT (12 gh)	82-87	3-5	29
PAPP-A+s-BhCG(12 gh)+NT (12 gh)	80-87	3-5	29
2. trimester			
Üçlü test			
AFP, s-BhCG, uE3 (15-19 gh)	65-70	3-5	59
	70-75	3-5	36
Dörtlü test			
AFP, s-BhCG, uE3, inhibin A (15-19 gh)	70-75	3-5	36
Full Entegre Test			
1 trimester kombine+ 2. Trimester dörtlü	96	5	10
Serum Entegre Test			
1 trimester PAPP-A, s-BhCG + 2. Trimester dörtlü test	88	5	26
Basamaklı Ardışık Test			
1.trimester kombine test/düşük riskli dörtlü test sonuç entegre test gibi	95	5	
Şartlı Ardışık Test			
1.trimester kombine test/aradaki grup dörtlü test sonuç entegre test gibi	88-94	5	

PAPP-A, pregnancy associated plasental protein A; hCG, human koryonik gonadotropin; s-BhCG, serbest human koryonik gonadotropin; AFP, alfa-feto protein; uE3, unkonjuge östriol; DR, saptama oranı; FPR, Yanlış pozitif oran;; OAPR, invaziv işlem başına Down sendromlu fetus saptama olasılığı

Kaynaklar

- 1- Chaveeva P, Agathokleous M, Nicolaides KH (2016) Fetal aneuploidies. Coady AM ve Bower S (eds). *Twining's Textbook of Fetal Abnormalities*, Third Edition, Churchill Livingstone, pp 31-59
- 2- Spencer K (2007). Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 145C:18-32.
- 3- Dashe JS (2016) Aneuploidy Screening in Pregnancy *Obstet Gynecol*, 128:181-94)
- 4- ACOG practice bulletin summary (2020) Screening for fetal chromosomal abnormalities; number 226. *Obstet Gynecol*.136(4):859-867
- 5- Mai CT, Kucik JE, Isenburg J et al (2013) Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 97:709-25.
- 6- American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG)(2007) Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1459-1467.
- 7- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2010). *Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling*. Green Top Guideline No.8. RCOG Press: London, 2010.
- 8- ISUOG (2016) Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48: 256-268
- 9- Akolekar R, Beta J, Picciarelli G et al (2015) Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16-26
- 10- Cuckle H, Neiger R (2020) Ultrasound and Biochemical Screening for Fetal Aneuploidy. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 161- 175
- 11- Rink BD, Norton ME (2016) Screening for fetal aneuploidy. *Semin Perinatol*, 40:35-43
- 12- Cuckle HS, Malone FD, Wright D et al (2008) Contingent screening for Down syndrome—results from the FASTER trial. *Prenat Diagn*, 28: 89-94.
- 13- Cuckle H, Pergament E, Benn P (2016) Maternal Serum Screening for Chromosomal Abnormalities and Neural Tube Defects. Milunsky A ve Milunsky JM (eds). *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment*, Seventh Edition, pp 483-540
- 14- Nicolaides KH (2011) Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*, 31: 7-15.
- 15- Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B et al (2015) First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11.
- 16- Alldred SK, Deeks JJ, Guo B et al (2012) Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6.
- 17- Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM et al (1992) Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 340:704
- 18- Kelley J, McGillivray G, Meagher S, Hui L (2021) Increased nuchal translucency after low-risk noninvasive prenatal testing: What should we tell prospective parents? *Prenat Diagn*. 2021;41:1305-1315.
- 19- Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM (2014) Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: What next? *Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 28: 355-366
- 20- Nasibeh Roozbeh N., Azizi M, Darvish L (2017). Pregnancy Outcome of Abnormal Nuchal Translucency: A systematic Review *Pregnancy Outcome of Abnormal Nuchal Translucency: A Systematic Review*. *J Clin Diagn Res*. 11(3): QC12-QC16

- 21- Kagan KO, Aygidou K, Molina FS et al (2006) Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol*, 107:6–10.
- 22- Malone FD, Canick JA, Ball RH et al (2005) First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*, 353(19):2001–2011.
- 23- Comstock CH, Malone FD, Ball RH et al.(2006) Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening? *Am J Obstet Gynecol*, 195(3):843–847.
- 24- Maya I, Yacobson S, Kahana S et al. (2017) Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 332–335
- 25- Grande M, Jansen FAR, Blumenfeld YJ et al (2015) Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46: 650–658
- 26- Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP (2003) Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 189:1330–5.
- 27- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA et al.(2005) First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol*. 106(2):288–294
- 28- Bakker M, Pajkrt E, Mathijssen IB et al (2011) Targeted ultrasound examination and DNA testing for Noonan syndrome, in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn*, 31:833–40.
- 29- Pauta M, Martinez-Portilla R, Borell (2022) A Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with an isolated increased nuchal translucency: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 59:26-32
- 30- Ayras O, Eronen M, Tikkanen M et al (2015) Long-term neurodevelopmental outcome of children from euploid pregnancies with increased nuchal translucency in the first trimester screening. *Prenat Diagn*, 35: 362–369.
- 31- Buffini R, Fiches A, Decullier E et al (2021) Neurodevelopmental outcome at 2 years of corrected age in fetuses with increased nuchal translucency thickness and normal karyotype compared with matched controls. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57: 790–797
- 32- Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR (2020) Ultrasound Markers for Aneuploidy in the Second Trimester. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 95- 104
- 33- Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY et al (2013) Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41:247–261.
- 34- National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies | Guidance and guidelines. [Internet]; 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-Guidance#screening-for-fetal-anomalies>.
- 35- Society for Maternal-Fetal Medicine (2021). SMFM Consult Series #57: Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 225:B2-B15
- 36- Stephanie H. Guseh SH (2020) Noninvasive prenatal testing: from aneuploidy to single genes. *Human Genetics*, 139:1141–1148
- 37- Porreco RP (2010) Noninvasive Prenatal Diagnosis. *Postgrad Obstet Gynecol* 30; 1-5
- 38- Gil MM, Accurt V, Santacruz B et al (2017) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 302–314

- 39- Hirshberg A, Dugoff L (2015) First-trimester Ultrasound and Aneuploidy Screening in Multifetal Pregnancies. *Clin Obstet Gynecol*, 58:559-573
- 40- Gagnon A ve Audibert F (2014) Prenatal screening and diagnosis of aneuploidy in multiple pregnancies. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol*, 28:285-294
- 41- Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. (2008) Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn* 28:49-52.
- 42- Spencer K (2005). Non-invasive screening tests. In: Blickstein I, Keith LG, (eds) *Multiple pregnancy, epidemiology, gestation and perinatal outcome*. London: Parthenon Publishing, pp 368.
- 43- Garchet-Beaudron A, Dreux S, Leporrier N et al (2008) Second-trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective study of 11,040 twin pregnancies. *Prenat Diagn*. 28:1105-1109.
- 44- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2016) Practice Bulletin No. 163. Screening for fetal aneuploidy
- 45- Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K et al (1996) Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *BJOG*, 103:999-1003.
- 46- Prats P, Rodriguez I, Comas C et al (2014) Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis, *Prenatal Diagnosis* 2014, 34, 1077-108
- 47- Benn P, Rebarber A (2021) Non-invasive prenatal testing in the management of twin pregnancies *Prenat Diagn*, 41:1233-1240
- 48- Palomaki GE, Chiu RWK, Pertile MD, et al. (2020) International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies [Online ahead of print]. *Prenat Diagn*, 2020. <https://doi.org/10.1002/pd.5832>
- 49- Khalil A, Archer R, Hutchinson V, et al. (2021) Noninvasive prenatal screening in twin pregnancies with cell-free DNA using the IONA test: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 225:79.e1-13
- 50- Madazlı R (2017) Fetal Aneuploidi Taraması. In Rıza Madazlı (ed) *Gebelikte Tarama ve Öngörü 1*. Bas-
kı. İstanbul Tıp Kitapevleri, İstanbul p. 137-156
- 51- Benn P, Borell A, Chiu R et al (2013) Position statement from the Aneuploidy Screening Committee of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenatal Diagnosis*, 33, 622-629
- 52- Wenstrom KD (2005) Evaluation of Down Syndrome Screening Strategies. *Semin Perinatol* 29:219-224
- 53- Suciü I, Galeva S, Azim SA et al (2021) First-trimester screening-biomarkers and cell-free DNA, *J Ma-
tern Fet Neonat Med* 34:3983-3989
- 54- Gil MM, Revello R, Poon LC et al (2016) Clinical implementation of routine screening for fetal tri-
somy in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47:45-52.
- 55- Miltøft CB, Rode L, Ekelund CK (2018) Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-
free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51: 470-479
- 56- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Genetics Committee and the Cana-
dian College of Medical Geneticists (CCMG) (2017) No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on
Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcome *J Obstet
Gynaecol Can*, 39(9):805e817
- 57- O'leary P, Maxwell S, Sinosich M et al (2016) Screening for Down syndrome in the second trimester of
pregnancy. *Aust New Zealand J Obstet Gynaecol*, 56: 19-21
- 58- ISUOG (2014) Consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal
ultrasound practice *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44: 122-123



- 59- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)(2015) Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*, 126:e31–7.
- 60- ISUOG (2017) updated consensus statement on the impact of cfDNA aneuploidy testing on screening policies and prenatal ultrasound practice *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49: 815–816
- 61- American College of Medical Genetics and Genomics (2016) Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy,2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 18; 1056-1065
- 62- Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V et al (2020) Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 99(6):722-730
- 63- FIGO (2015) COMMITTEE REPORT Best practice in maternal–fetal medicine. *Int J Gynecol Obstet*, 128; 80–82

Bölüm 5 | Maternal Kanda Hücre Dışı Fetal DNA- Noninvaziv Prenatal Test (NIPT)

Rıza Madazlı

Genetik yapı taşı olan DNA, hücre içinde çekirdek ve mitokondride bulunur. Dolaşımda serbest olarak bulunan, yaklaşık 160-180 baz çifti (bç) büyüklüğünde çift sarmal DNA parçacıkları da vardır, ki bunlara hücre dışı DNA (hdDNA, cfDNA) adı verilmektedir.¹ Fransız araştırmacılar Mandel ve Metais tarafından ilk olarak 1948 yılında insan plazmasında hdDNA gösterildi.² Sağlıklı bireylerde hdDNA miktarı 1-10 ng/ml dolayında bildirilmektedir ve başlıca kaynağı hemopoetik hücrelerdir.³ Kanseri, inflamasyon ve otoimmün hastalıklarda hdDNA miktarı artar.^{1,3} hdDNA'nın apoptoz veya nekroz sonucu ölen hücrelerden hücre içi DNA'nın parçalanarak dolaşıma katılması veya aktif olarak canlı hücrelerden DNA parçacıklarının salgılanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir.⁴ Apoptoz sırasında DNA, ilk olarak büyük parçalara (50-300 kbç) ve daha sonra nükleozomal birimlerin katlarına (160-180 bç) parçalanır. Dolaşımdaki hdDNA'nın büyüklüğü de sıklıkla düzgün biçimde kesilmiş apoptotik DNA fragmanları büyüklüğündedir, ve dolayısıyla hdDNA'nın ana kaynağının apoptoz olduğu düşünülmektedir.⁵ Hücre nekrozu ise genomun daha rastgele bir şekilde bozulmasına neden olur ve daha büyük hdDNA fragmanlarının (~10 kbç) oluşmasına yol açar.¹ Dolaşımdaki metile olmamış hdDNA 6 saat içinde yok olur.¹ Kanseri hücrelerinden de dolaşıma hdDNA parçacıkları atılır.¹ Günümüzde kanseri hücrelerine ait hdDNA'nın kanseri tanısı (sıvı biyopsi) ve tedavisinin düzenlenmesindeki kullanımı hızla artmaktadır.¹

Gebelerde anne kanında fetusa ait hdDNA parçacıklarının bulunduğu ilk olarak Lo ve ark. tarafından gösterildi.⁶ Maternal dolaşımdaki hücre dışı fetal DNA parçacıklarının [hdfDNA, cell-free fetal DNA (cffDNA)] kaynağı apoptoz sonrası intervillöz mesafeye bırakılan sinsityotrofoblastlar, dolayısıyla plasentadır.⁷ Maternal plazmadaki hdfDNA'da plasentaya özgü metilasyon belirteçlerinin bulunması kaynağın plasenta olduğuna yönelik önemli bir kanıttır.⁸ Maternal plazmanın her bir mililitresinde 50-500 baz çifti içeren binlerce hdDNA parçacığı mevcuttur.⁸ Bu DNA parçacıklarının büyük bir kısmı anne kaynaklı iken önemli bir kısmı da fetus kaynaklıdır. Fetusa ait hdDNA parçacıkları (ortalama 142 bç), maternal hdDNA parçacıklarından (ortalama 166 bç) daha kısadır.⁹ Maternal dolaşımdaki fetal fraksiyon oranı (FF), hücre dışı fetal DNA'nın maternal dolaşımdaki total DNA'ya oranını ifade etmektedir [FF = fetal hdDNA/(fetal hdDNA+ maternal hdDNA)]. hdfDNA maternal plazma ve serumda benzer miktarlarda bulunmaktadır, ancak mater-

nal hfdDNA miktarı serumda plazmadan daha yüksek miktarlarda olduğundan, fetal fraksiyon oranı maternal plazmada serumdan daha yüksektir.⁹ Maternal kanda hfdDNA 4-5. gebelik haftasından sonra tespit edilmeye başlanır ve 9-10. gebelik haftasından itibaren de tüm gebelik süresi boyunca tespit edilecek düzeyde mevcuttur.¹⁰ Maternal kandaki hfdDNA oranı 11-13 gebelik haftalarında yaklaşık %10 iken, ilerleyen gebelik haftası ile artmakta ve 3.trimesterde %20 dolayına çıkmaktadır.¹¹ hfdDNA oranı gebelik haftası ile birlikte artar; 10 ile 21. gebelik haftaları arasında haftada ortalama % 0.1 oranında, 21 gebelik haftasından sonra ise % 1 oranında artmaktadır.¹² Doğum sonrası maternal kandaki hfdDNA düzeyi hızla azalır ve postpartum bir gün içinde tespit edilemez seviyelere düşer.⁸

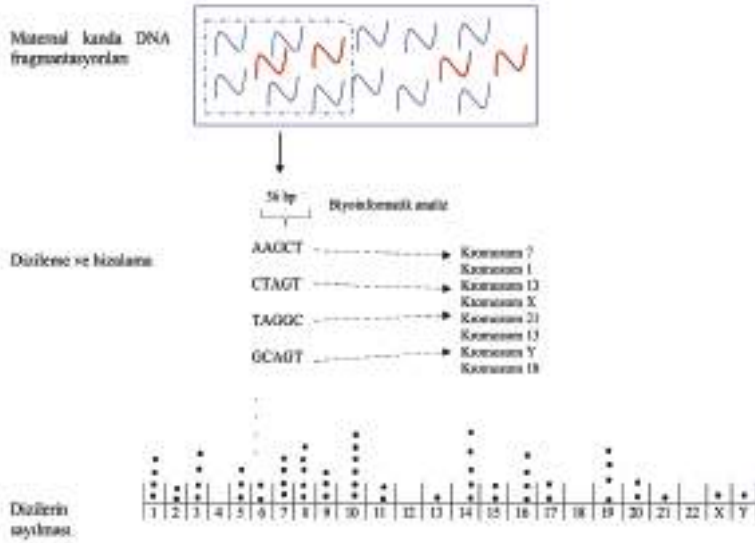
Fetusa ait hücre elde etmek için invaziv işlemlerde bulunmadan, maternal kandan elde edilecek fetal hücrelerde prenatal tanı uygulayabilmek uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. Maternal dolaşımda bulunan fetal hücreler (başlıca fetal kan hücreleri ve trofoblastlar) miktar olarak çok az olduklarından teknik olarak ayrıştırılmaları çok zordur. Ayrıca fetal hücreler uzun süreler maternal dolaşımda bulunabildiklerinden ve dolayısıyla önceki gebeliklere de ait olabilecekleri için prenatal tanı açısından sorun yaratmaktadır. Fetal genetik değerlendirme için fetal hücreler yerine maternal dolaşımdaki hfdDNA'nın kullanılması fikri ilk olarak 1977 yılında Lo ve ark tarafından ortaya konuldu.⁶ Öncelikle fetusun cinsiyeti ve Rh grubu belirlenmesi için kullanılırken daha sonraları anöploidi taraması için de kullanılmaya başlandı.¹³ Maternal kanda hfdDNA 2011 yılından itibaren klinik olarak fetal anöploidi taraması amacıyla noninvaziv prenatal test (NIPT) adıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.^{13,14}

Teknik

DNA dizi analizleri ya da sekanslama DNA'nın nükleotid dizilerinin saptanması anlamına gelir. "Birinci-nesil dizilenme", dideoksi veya zincir sonlanma reaksiyonu olarak da bilinen Sanger-dizilenme metodudur.¹⁵ Yeni nesil DNA dizileme (YND) ["next-generation sequencing" (NGS)] tanımlaması, Sanger-kapiler jel elektroforez tekniğine kıyasla maliyet, zaman ve yüksek çıktı hacminde anlamlı gelişim sağlayan teknolojilerin bütününe verilen adlandırmadır.¹⁵ Yaygın olarak kullanılan Illumina-stili YND teknolojisi milyonlarca veya milyarlarca Sanger reaksiyonunun aynı anda yapılmasını sağlayan masif paralel DNA dizilenme (Massively parallel shotgun sequencing, MPSS) yöntemidir.¹⁶ Bu teknoloji, DNA dizilenme maliyetinin çok azalması ve sonuç verme süresinin de çok kısalmasını sağlayarak, klinik olarak kullanımına olanak sağladı.

Başlıca 4 metot uygulanmaktadır; a-Masif Paralel DNA Dizilenme Yöntemi (Massively parallel shotgun sequencing, MPSS), b-Hedeflenmiş-Kromozom spesifik Dizilenme Yöntemi [Targeted massively parallel sequencing (t-MPS, CSS)] c- Single nucleotide polymorphism (SNP) bağlı yöntem ve d-Mikroarray-tabanlı yöntemdir.¹⁷ MPSS'de anneden

alınan kandaki fetal ve maternal DNA parçacıkları PCR ile milyarlarca kez çoğaltılır. Her bir DNA parçacığının köken aldığı kromozom bilinmektedir ve bu parçacıklar köken aldıkları kromozomlara ayrıştırılarak dizilirler. Dizilenen DNA parçacıklarının fetal veya maternal orijinli olmasının önemi yoktur. Trizomi 21 araştırılacak ise; öploid fetusta 21.kromozomda 2, trizomi 21'li fetusta ise 3 kromozom vardır. Dolayısıyla trizomi 21'li fetusa sahip annede 21.kromozoma ait DNA parçacıklarının sayısı fazladır. Bu fazlalılığın matamatiksel olarak belirlenmesinde; öncelikle 21.kromozom DNA parçacıklarının total DNA parçacıklarına oranı (% kromozom 21= 21. kromozom DNA parçacık sayısı / Total DNA parçacık sayısı) hesaplanır. Daha sonra z skoru ki, örnekte sayılan kromozom 21 DNA parçacıklarının normal karyotipli fetuslardakinden ne oranda daha fazla olduğunun ifadesidir (z skoru = % kromozom 21örnek - % ortalama kromozom 21 öploid/ standart sapma kromozom 21 öploid) hesaplanır. Z skoru 3'ün üzerinde ise ki, bu farkın 3 standart deviasyonun üzerinde olması anlamına gelir, 21 kromozom DNA parçacıkları öploid fetuslardakinden anlamlı olarak yüksek demektir ve dolayısıyla trizomi 21 tanısını koydurur (Figür 1). CSS'de DNA parçacıklarının tamamı değil de, incelenmek istenilen kromozoma ait parçacıklar çoğaltılarak değerlendirme yapılır. Bu yöntemin ana amacı maliyeti azaltmaktır. Digital Analysis of Selected Regions (DANSR) ile sonuca ulaşabilmek için 420.000 okuma gerekirken, MPSS'de 10.8 milyon okumaya gereksinim vardır.¹⁸ Bu yöntemin maliyeti daha düşüktür ancak sonuç alamama olasılığı da bir miktar artmaktadır.¹⁷ Risk hesaplamada kromozoma özgü DNA parçacıkları sayıldıktan sonra maternal yaşa bağlı priori risk ve fetal fraksiyon oranının da dahil edildiği FORTE (fetal-fraction optimised risk for trisomy evaluation) algoritması uygulanarak fetal anöploid riski belirlenir.¹⁸ SNP-bağımlı yöntemde, bireyler arasındaki DNA baz çiftlerindeki farklılıklardan hareketle anne ve fetusun DNA parçacıkları ayrıştırılarak, fetal DNA üzerinden değerlendirme yapılmaktadır.¹⁷ Bu yöntemde, maternal kan santrifüj edildikten sonra maternal ve fetal hdDNA'yı içeren plazma ve maternal lökositlerden oluşan ve yalnızca maternal hdDNA'yı içeren "buffy coat"dan ayrı ayrı hdDNA izolasyonları yapılır. Fetusta babadan geçen ve annede bulunmayan SNP'ler vardır. SNP-bazlı yöntemde incelenecek kromozomda bulunan yaklaşık 20.000 polimorfik lokus çoğaltılarak dizilenir. Maternal ve fetal SNP'lerin dağılımı değerlendirilerek NATUS (next-generation aneuploidy test using SNPs) algoritması kullanılarak fetal anöploidi riski belirlenir.¹⁷ SNP ve CSS hedeflenmiş kromozomlar (trizomi 21,18,13 ve seks kromozom) üzerinde uygulandığından tüm kromozomlar hakkında bilgi vermez.¹⁹ SNP-bağımlı yöntemler ile triploidi, uniparental dizomi, maternal mozaizm belirlenebilir, ancak ovum donasyonu, organ transplantasyonu ve belirgin paranteral heterozigozitenin olmadığı çok yakın akraba evliklerinde sonuç alınamayabilir.^{18,19}



$$\frac{\text{Kromozomun özgü dizilerin yüzdesi \%}}{\text{Total özgü sayım}} \rightarrow \text{Kromozomun özgü sayım}$$

Örnek

Öploid

2.01

2.00

1.98

2.02

2.03

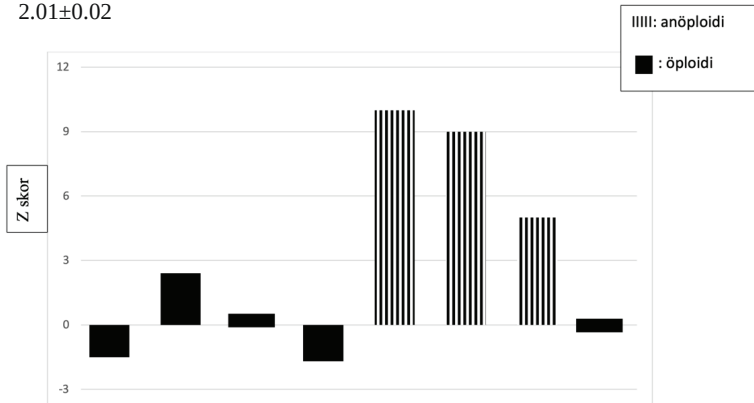
1.99

2.01±0.02

Test Örneği

2.11

$$z \text{ skor} = \frac{2.11 - 2.01}{0.02} = 5$$



Figür 1: Masif Paralel DNA Dizileme Yöntemi

Fetal Fraksiyon ve Sonuç Verememe

Fetal fraksiyon (FF) oranı, fetus kaynaklı hddDNA'nın maternal dolaşımdaki total hddDNA'ya oranıdır. Fetus kaynaklı hddDNA büyüklük, metilizasyon, nukleozom ve SNP farklılıklarına göre maternal hddDNA'dan ayrıştırılabilmekte ve FF oranı hesaplanabilmektedir.²⁰ Fetal hddDNA miktarı azaldığında ve/veya maternal hddDNA miktarı arttığında FF oranı azalır. FF üzerine etkili faktörler Tablo 1'de gösterildi. Anne kilosu arttıkça FF azalır.²⁰ Kilo artışına bağlı olarak yağ dokusundaki artış ve maternal yağ dokudaki inflamasyon veya nekroza bağlı olarak da maternal hddDNA miktarlarının artması, FF oranında azalmaya neden olur.²⁰ Maternal inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve B12 vitamini yetersizliğinde de FF oranları azalır.²⁰ Düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) kullanımında da FF oranının azaldığı ve heparin uygulamasından önce kan alımının NIPT'de sonuç alamama oranlarını azalttığına yönelik çalışmalar vardır.^{21,22} Fetal anöploidilerin FF üzerine etkisi değişkendir; trizomi 21'de FF artarken, trizomi 13 ve 18'de FF azalır, diğ-nik triploidide ise FF en düşük orandadır.^{20,23,24} Di ve monokoryonik ikizlerde fetus başına fetal hddDNA oranları tekil gebeliklere kıyasla daha düşüktür.²⁵ Düşük FF oranına bağlı sonuç verememe oranları hedeflenmiş-hddDNA (CCS) testleri ile tekil, monokoryonik ve dikoryonik ikizlerde sırasıyla %1.8, %4.1 ve %8.7 olarak bildirilmektedir.²⁶ SNP-bağımlı testlerde ise bu oranlar tekil, monokoryonik ve dikoryonik ikizlerde sırasıyla %1.7, %0.8 ve %5.6 olarak bildirilmektedir.²⁰ İkiz gebeliklerde fetusun birinin ölümü sonrası NIPT testi yapılmaması önerilmektedir.²⁰ Ölen fetusa ait plasenta kaynaklı hddDNA'nın maternal dolaşımda saptanabileceği süre ve dolayısıyla doğru sonuç alınabilmesi için geçmesi gereken güvenli süre kesin olarak bilinmemektedir.^{20,26}

NIPT testlerinin sonuç verebilmesi için FF'nin belirli bir oranın üstünde olması gerekir. Genel olarak kabul gören en düşük FF oranı kullanılan testin moleküler platformuna ve biyoinformatik algoritmine bağlı olarak %2-4 arasında kabul edilmektedir.²⁰ Daha doğru olanı da laboratuvarların sonuç verebilecekleri en düşük FF oranlarını belirleyerek bildirmeleridir.²⁰ Testin düşük FF'ye bağlı olarak sonuç verememesi ("no call") oranları %1 ile 8 arasında bildirilmektedir.²⁷ Testin sonuç vermeme durumu MPSS-testlerde %1.58 (% 0.12-3.81), CSS(targeted)-testlerde %3.56 (%2.86- 4.88), SNP-testlerde ise %6.39 (%6.34-8.09) oranında bildirilmektedir.²⁷ Fetal DNA oranı %8'in altında ise NIPT testinin sensitivitesinin azaldığı bilinmekte ve laboratuvarların fetal DNA fraksiyon oranlarını bildirmeleri önerilmektedir.²⁸ Test başarısızlığı olan olgularının yaklaşık yarısında ikinci örnekleme ile sonuç elde edilebilmektedir.²⁷ Anöploid fetuslarda maternal dolaşımda fetal DNA oranlarının azalabileceği ve dolayısıyla da test başarısızlığı olgularında fetal anöploidi riskinin (trizomi 18, trizomi 13 ve triploidi) artabileceği yönünde görüşler mevcuttur.^{24,29,30} Dolayısıyla FF oranının düşüklüğüne bağlı olarak sonuç verememe "tarama pozitif" olarak kabul edilmekte ve bazı kılavuzlar tarafından invaziv işlem önerilmektedir.^{31,32} Ancak bu konu tartışmalıdır ve kesin bir sonuca da varılamamıştır. Düşük FF oranlarının preeklampsi, plasenta kaynaklı fetal gelişim kısıtlılığı ve erken doğum risklerinde artışa neden olduğuna yönelik çalışmalar da bulunmaktadır.³³

Tablo 1: Fetal fraksiyon üzerine etkili faktörler

	Fetal Fraksiyon
Feto-plasental Faktörler	
Gebelik haftası	Artar
Mozaisizm	Azalı
Fetal anöploidi	Değişken
Triploidi	Azalı
İkiz gebelik	Total FF artar, Fetus başına azalı
Maternal Faktörler	
Anne kilo arttıkça	Azalı
Otoimmün hastalık	Azalı, aktif hastalıkta
LMWH	Azalı
Serum PAPP-A arttıkça	Artar
Serum serbest beta-HCG arttıkça	Artar
Etnisite	Değişken
IVF	Azalı
Parite	Azalı
Maternal yaş arttıkça	Azalı

PAPP-A, pregnancy associated plasental protein A; hCG, human koryonik gonadotropin; LMWH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; IVF, In vitro fertilizasyon; FF, Fetal fraksiyon

Klinik Kullanım

NIPT uygulamaları ve kullanılan laboratuvar teknikler Tablo 2’de belirtildi.

Tablo 2: NIPT uygulamaları ve kullanılan laboratuvar teknikler

Uygulama	Metod/Teknoloji
Fetal Cinsiyet	PCR; real-time PCR
X-bağımlı hastalıklar	Metilasyon-özgü PCR Microfluidic digital PCR SPR-bazlı biyosensörler
Fetal Rh genotipleme	PCR-bazlı metotlar
Anöploidiler	NGS-bazlı teknoloji Digital PCR
Monogenik hastalıklar	PCR-bazlı varyantlar Mass spectrometri Massive paralel dizilenme

NGS, next-generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction; SPR, surface plasmon resonance

Fetal Cinsiyet Tayini

NIPT fetal cinsiyet tayininde çok etkilidir. Tekil gebeliklerde NIPT'nin fetal cinsiyet tayininde etkinliğinin değerlendirildiği sistematik derlemede, sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %98.9 ve %99.9 olarak bildirilmektedir.³⁴ Fetal cinsiyet belirlenmesinde en sık kullanılan metod Y-kromozom belirteçleri olan SRY (sex-determining region Y) ve/veya DYS14 ve DAZ genlerine quantitative real-time PCR (qPCR) ile çoğaltılarak bakılmasıdır.⁹

Fetal cinsiyet tayini annenin X-bağımlı genetik hastalıklar açısından taşıyıcı olduğu durumlarda fetus cinsiyetini belirlemek amacıyla kullanılabilir. Duchenne musküler distrofi ve hemofililer en belirgin örneklerdir ve yaklaşık 100'den fazla X-bağımlı genetik hastalık mevcuttur,¹⁸ X-bağımlı hastalıklarda erkek fetusların %50 hasta olma olasılığı varken, kız fetuslar taşıyıcı olurlar. Dolayısıyla fetus cinsiyetinin erkek olarak belirlendiği olgulara invaziv girişimler uygulanırken, kız fetuslarda düşük riski de olan girişimsel işlemlerde bulunulmaz.³⁵ Konjenital adrenal hiperplazi olgularında erken gebelik haftalarından itibaren anneye deksametazon tedavisi kız fetusların virilizasyonunu önleyecektir. Buna karşılık erkek fetuslarda maternal deksametazon tedavisine gerek yoktur. Dolayısıyla fetal cinsiyetin tespiti, maternal deksametazon tedavisinin planlanması açısından da yararlıdır.³⁶ Dış genital organların ambigu genitalite şeklinde gözlemlendiği olgularda da NIPT ile fetusun genetik cinsiyeti değerlendirilebilir.

hdfDNA ile belirlenen genotipik cinsiyet ile ultrasonografi ile belirlenen fenotipik cinsiyetin farklı saptanması 1500-2000 gebelikte 1 oranında bildirilmektedir.^{37,38} Başlıca nedenleri; a-laboratuvar ve teknik nedenler, b-organ nakli veya kan transfüzyonu,

c- kaybolan ikiz eşi, d- seksüel gelişim bozukluklarıdır (SGB).^{38,39} Farklı cinsiyetteki kişilerden organ nakli olanlarda veya yakın zaman içinde kan transfüzyonu yapılanlarda ve farklı cinsiyetlerdeki ikizlerden birinin öldüğü durumlarda NIPT ile belirlenen genotipik cinsiyet ile fenotipik cinsiyet arasında farklılık olabilir.^{38,39} Gerçek seksüel gelişim bozukluklarında; a/XX genotip-XY fenotip, eksojen (annenin ilaç kullanımı veya androjen üreten tümör varlığı) veya endojen (konjenital adrenal hiperplazi veya SRY-cinsiyet belirleyici bölümü etkileyen genetik hastalıklar) androjen fazlalığı sonucu oluşur.³⁹ b/XY genotip- XX fenotip ise virilizasyon bozukluklarında (gonadal disgenezi, 5-alfa reduktaz yetersizliği, Smith-Lemli-Opitz sendromu, 9p delesyon sendromu veya androjen insensitivite sendromu) oluşmaktadır.^{38,39} (Tablo 3) NIPT test sonucu cinsiyet uyumsuzluğu olan olguların yönetiminde laboratuvar testinin doğruluğu sorgulanmalı, anne anamnezi ve çoğul gebelik öyküsü değerlendirilmelidir. Detaylı ultrasonografik değerlendirme ile internal (uterusun varlığı önemlidir) ve eksternal genital organlar, ambigus genitale, fetal gelişim ve yapısal anomaliler incelenmelidir.^{38,40} Pediatrik genetisyen ve endokrinolog ile birlikte ekip olarak çalışılmalıdır. Amniyosentez yapılarak karyotip, mikroarray, SRY gen testi, gen analizleri ve gerekirse ebeveynlerden de kan alınarak genetik çalışmalar yapılmalıdır.³⁸

Tablo 3: NIPT uygulamaları ve kullanılan laboratuvar teknikler

Fetal Cinsiyet Uyumsuzluğu			
USG Erkek NIPT Kız		USG Kız NIPT Erkek	
Karyotip Erkek • FF az • Kız ikiz eşi kayıp • 45X/46XY, 46XX/46XYCPM	Karyotip Kız • Gonodal translokasyon • Konjenital adrenal hiperplazi • Androjen salgılayan tm • Ekzojen androjenler	Karyotip Erkek • Smith Lemli Opitz • Androjen insensitivite • 17OH dehidrogenaz yeter • 5 alfa reduktaz yeter • SRY gen defekti	Karyotip Kız • 46XY/46XXCPM • Erkek ikiz eşi kayıp • Maternal transplantasyon • Kan transfüzyon

NIPT, Non invaziv prenatal test; FF, Fetal fraksiyon

Fetal Rh grubu Tayini

Fetusun RhD genotipi, maternal kandaki hdfsDNA'daki RhD genine ait parçacıkların (en az 2 RhD ekzonu) PCR tekniğini kullanan yöntemler ile çoğaltılmasıyla etkin olarak tespit edilebilir.^{41,42} Alshehri ve ark.'nın 16 çalışmayı içeren meta-analizlerinde, NIPT'in fetusun Rh grubunu belirlemedeki sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla %99.3 (%95CI, %98.7-99.7) ve %98.4 (%95CI, %97.4-99) olarak bildirilmektedir.⁴³ NIPT'in fetusun RhD genotipini belirlemedeki sensitivitesi 10-11 gebelik haftalarında %99, 25-28 gebelik haftalarında ise %99.9 dolayındadır.⁴² Testin yanlış negatif oranları (fetus RhD pozitif iken RhD negatif bulunması) çok düşüktür (%0.04) ve bu da fetal DNA miktarındaki azlık ve test ile ilgili teknik sorunlara bağlanmaktadır.^{42,44} Fetusun Rh grubunun antenatal dönemde NIPT ile belirlenmesi RhD negatif gebeliklerde antenatal anti-D immünglobulin profilaksisi (gebeliğin 28-32 haftaları arasında anti-D immünglobulin yapılması) uygulama yöntemini değiştirecektir. RhD negatif gebelerin yaklaşık %40'ının fetusları RhD negatiftir ve dolayısıyla antenatal profilaksiye gereksinim yoktur.⁴² Dolayısıyla önerilen antenatal profilaksi yöntemi NIPT ile fetus Rh grubunun belirlenmesi ve RhD pozitif olanlara antenatal Rh profilaksisi uygulanmasıdır.⁴²

İmmünize olmuş RhD negatif gebeliklerde RhD pozitif fetusların NIPT ile belirlenmesi gebeliklerin takibi açısından önemlidir. NIPT ile RhD dışında, Rhc ve Kell antijenleri de belirlenebilir.⁴² Rhc ve Kell antijenlerine bağlı olarak gelişen alloimmünizasyon olgularında annedeki antikör titrasyon oranlarından bağımsız olarak hemolitik hastalık gelişme riski vardır.⁴² Dolayısıyla fetusun hastalık riskinin belirlenmesinde kan grubunun tespiti (Rhc ve Kell) son derece önemlidir.

Trizomi 21, 18,13 Taraması

Fetal anöploidide taramasında kullanılan NIPT testleri Tablo 4'de gösterildi. Trizomi 21, 18 ve 13 kromozom anomalilerinin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır.¹⁹ Trizomi 21 (Down sendromu) ve 18 (Edward sendromu) sırasıyla 1. ve 2. sıklıkta rastlanılan otozomal kromozomal anöploidilerdir ve trizomi 21, 18 ve 13 (Patau sendromu)'ün canlı doğumlardaki bildirilen sıklıkları sırasıyla 1/700, 1/3000 ve 1/6000'dir.⁴⁵ Özellikle yaşarla bağdaştığından, zeka geriliğine neden olduğundan ve en sık rastlanılan kromozom anomalisi olduğundan, gebelikte trizomi 21 taraması üzerinde en fazla çalışılan konulardan biridir. Maternal kanda hdfsDNA 2011 yılından itibaren klinik olarak fetal anöploidide taraması amacıyla yaygın olarak kullanılan ve Down sendromu taramasında diğer metotlara kıyasla açık ara daha etkili olan bir tarama yöntemidir.^{13,14} NIPT teknolojisinin devreye girmesiyle prenatal tanı amaçlı uygulanan invaziv işlemlerde %70-80 oranlarında azalma gözlenmektedir.¹³

Tablo 4: Fetal anöploidi taramasında kullanılan NIPT testleri

NIPT	Test Metod	Testler	Gebelik hafta
Sequenom MaterniT21	MPSS	Tr21,18,13; SCA; MMS	9
Natera Panaroma	SNP	Tr21,18,13; SCA; MMS Triploidi; fetal cinsiyet	9
Illumina® Verifi Plus	MPSS	Tr21,18,13; SCA; MMS Triploidi	10
Ariso Harmony	DANSR	Tr21,18,13; SCA; MMS Triploidi;fetal cinsiyet	10

DANSR, Digital analysis of selected regions; MPSS, Massively parallel shotgun sequencing; NIPT, Non invaziv prenatal test; SNP, Single nükleotit polimorfizm; SCA, Seks kromozom anomalisi

NIPT'nin trizomi 21, 18 ve 13 taramasındaki etkinliğini belirlemeye yönelik yapılan meta-analizler aşağıda özetlendi. Cochrane meta-analizinde, MPSS-testlerin trizomi 21, 18 ve 13 (1048 T21, 332 T18, 128 T13 ve 15,797 normal gebelik) tanısındaki sensitiviteyi sırasıyla % 99.7 (%95CI 98–100), %97.8 (%95 CI 92.5–99.4) ve %95.8 (%95 CI 86.1–98.9), spesifisiteyi ise %99.9 (%95 CI 99.8–100) olarak bildirmektedir.⁴⁶ CSS-testlerin trizomi 21, 18 ve 13 (246 T21, 112 T18, 20 T13 ve 3282 normal gebelik) tanısındaki sensitiviteyi sırasıyla % 99.2 (%95CI 96.8–99.8), %98.2 (%95 CI 93.1–99.6) ve %100 (%95 CI 83.9–100), spesifisiteyi ise %100 olarak bildirilmektedir.⁴⁶ MPSS ve CSS tekniklerinin etkinlikleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Iwarsson ve ark'nın yaptıkları meta-analizde genel popülasyonda NIPT'in trizomi 21 tanısındaki sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla % 99.3 (%95 CI %95.5–99.9) ve %99.9 (%95 CI %99.8–99.9) olarak belirlendi (169.675 gebelik ve 2004 gebede trizomi 21).⁴⁷ Yüksek-riskli gebe grubunda ise NIPT'nin trizomi 21 (62.201 gebelik ve 157 gebede trizomi 21), 18 ve 13 tanısındaki sensitiviteyi sırasıyla % 99.8 (%95CI 98.1–99.9), %97.7 (%95 CI 95.8–98.7) ve %97.5 (%95 CI 81.9–99.7), spesifisiteyi ise %99.9 (%95 CI 99.8–99.9) olarak bildirildi.⁴⁷ Gill ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, NIPT'in trizomi 21 tanısındaki sensitivite ve yanlış pozitif oranı sırasıyla %99.7 (%95 CI, 99.51–99.9) ve %0.04 (%95 CI, 0.02–0.07) olarak bildirildi (223.932 normal ve 1963 trizomi 21).⁴⁸ Trizomi 18 (222 013 normal ve 563 trizomi 18) ve 13 (212 883 normal ve 119 trizomi 13) için sensitivite ve yanlış pozitif oranları sırasıyla %97.9 (%95 CI, 94.9–99.1), %99.0 (%95 CI, 65.8–100) ve %0.04 (%95 CI, 0.03–0.07), %0.04 (%95 CI, 0.02–0.07) olarak belirlendi.⁴⁸ Aynı meta-analizde, NIPT testinin etkinliği üzerinde kullanılan MPSS, CSS veya SNP metodlarının anlamlı bir etkisinin bulunmadığı saptandı.⁴⁸ NIPT testinde cevap verememe durumunda, trizomi 13 ve 18 risklerinin az oranda arttığı buna karşılık trizomi 21 riskinde artış olmadığı saptandı.⁴⁸ Dolayısıyla testin sonuç verememesi durumunda trizomi 21 nedeniyle invaziv işlem önerilmemektedir.⁴⁸ Mackie ve ark. yaptıkları meta-analizde NIPT'in trizomi 21 (31 çalışma, 148.344 test), 18 (24 çalışma, 146 940 test) ve 13 (16 çalışma, 134 691 test) tanısındaki sensitiviteyi sırasıyla % 99.4

(%95CI 98.3–99.8), %97.7 (%95 CI 95.2–98.9) ve %90.6 (%95 CI 82.3–95.8), spesifisitetleri ise %99.9 (%95 CI 99.9–100), %99.9 (%95 CI 99.8–100) ve %100 (%95 CI 99.9–100) olarak saptandı.³⁴ Jin ve ark'nın 44 çalışmayı (2097 T21 ve 166 080 normal gebelik) içeren meta analizlerinde MPSS-testlerin trizomi 21 tanısındaki sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla % 99.7 (%95CI 98.3–99.9) ve %100.0 (%95 CI 99.8–100) olarak belirlendi.⁴⁹ Geppert ve ark'nın yaptıkları 5 çalışma ve 3074 gebeliği içeren (187 Tr21, 43 Tr18, 19 Tr13 gebeliği) mikroarray-tabanlı NIPT testinin trizomi 21, 18 ve 13 tanısındaki sensitivitelere sırasıyla % 99.5 (%95CI 96.3–99.9), %97.7 (%95 CI 87.9–99.6) ve %100 (%95 CI 99.8–100), spesifisitetleri ise %100 (%95 CI 99.8–100), %99.9 (%95 CI 99.8–99.9) ve %99.9 (%95 CI 99.8–99.9) olarak belirlendi ve testin cevap vermeme oranı da %1.1 olarak saptandı.⁵⁰

NIPT testlerinin Down sendromunu belirleme gücü %99.4-99.7 dolaylarında oldukça yüksek olmasına karşılık, tanı koydurucu testler değildir, yanlış negatif ve pozitiflik oranları vardır. Testlerin pozitif belirleyici değeri (PPV) ki, bir başka deyiş ile pozitif test sonrası kromozom anomalisi tespit etme olasılığıdır, trizomi 21, 18 ve 13 için sırasıyla %91-99, %66-92 ve %43-71 dolayında bildirilmektedir.⁵¹ NIPT test sonucu pozitif olduğu durumlarda mutlaka invaziv işlemler ile karyotip analizi yapmak gerekir. hdfdDNA'nın kaynağı sitotrofoblastlar (plasenta) olduğundan uygulanacak invaziv işlemin amniyosentez (AS) veya koryon villus biyopsisi (CVS) olması tartışmalıdır. NIPT testlerinin yanlış pozitifliklerinin değerlendirildiği sistematik derlemede, 182 yanlış pozitif olgunun 29'unun maternal kopya sayısı değişikliği, 19'unun plasental mozaizizm, 9'unun maternal kanser, 1'inin vanishing ikiz ve 1'inin maternal mozaizizme bağlı olduğu saptandı.⁵² Plasental mozaizizm trizomi 13,18 ve 21 olgularında sırasıyla %22, %4 ve %2 oranlarında mevcuttur.⁵³ Dolayısıyla trizomi 13 için pozitif NIPT testi sonrası, ultrason bulgusu olmayan olgularda Trizomi 13'de plasental mozaizizm oranı yüksek olduğundan amniyosentez önermek mantıklı olacaktır. Trizomi 21 ve 18'de ise plasental mozaizizm oranları düşük olduğundan CVS önerilebilir.⁵¹ Plasental mozaizizm olgularında da fetus normal olmasına karşın plasenta fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak fetal gelişim kısıtlılığı, erken doğum ve fetal kayıp oranları artmaktadır.⁵⁴ hdfdDNA ile birden fazla kromozomda anöploidi saptanmasına karşın karyotipi normal olan olgularda annede malignite (başlıcaları meme, karaciğer, lenfoma) aranması önerilmektedir.⁵¹ Burada unutulmaması gereken konu, hdfdDNA DNA'nın yanlış negatif sonuç da verebileceğidir. Mackie ve ark'nın yaptıkları meta-analizde trizomi 21 için 13 olguda, Zhang'ın serisinde ise 6 olguda yanlış negatif sonuç mevcuttur.^{34,55} Bunun anlamı, test olumlu olmasına karşın fetusun Down sendromlu doğmasıdır, dolayısıyla tanı koydurucu değil, etkili bir tarama testidir. Yanlış negatif sonuç için başlıca neden düşük fetal fraksiyondur, ayrıca tip 5 plasental mozaizizm (sitotrofoblast normal, plasental mezenkimal ve fetal hücreler trizomik) de yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.⁵⁴

İkiz Gebelikler

İkiz gebeliklerde maternal kanda hcfDNA miktarı tekil gebeliklerden daha fazla olmakla birlikte tekildekilerin 2 katından daha azdır.⁵⁶ Dolayısıyla her bir fetus eşit oranda katkıda bulunmamakta ve hcfDNA miktarı 2 katına ulaşmamaktadır. Monozigotik ikizlerde her iki fetus da aynı kromozom yapısına sahip olduklarından NIPT'in etkinliği tekil gebeliklere benzerdir.⁵⁶ Dizigotik ikizlerde ise fetusların her birinin katkısı tekil gebeliklerdekinden daha az olduğundan ve çoğunlukla fetuslardan birinde anöploidi olacağından NIPT testlerinin etkinliği tekillere kıyasla azalır.⁵⁶ Galeva ve ark. çalışmasında NIPT testinde cevap vermeme oranı tekil gebeliklerde %3.4 (798/23.495), monokoryonik ikizlerde %4.9 (6/122) ve dikoryonik ikizlerde %11.3 (91/806) olarak bildirildi.⁵⁷ SNP-bağlı NIPT testlerinde fetal ve maternal hcfDNA'lar ayrıştırılabildiği gibi, dizigotik ikizlerde farklı fetuslara ait hcfDNA'lar da ayrıştırılabilmektedir.⁵⁸ Dolayısıyla ikiz gebeliklerde SNP-bağlı NIPT testi ile zigote (mono veya dizigotik) belirlenebilmektedir.⁵⁹

İkiz gebeliklerde NIPT'in etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda; Gill ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, NIPT'in trizomi 21 (3718 normal ve 56 trizomi 21), trizomi 18 (3143 normal ve 18 trizomi 18) ve trizomi 13 (2569 normal ve 3 trizomi 13) için sensitivite ve yanlış pozitiflik oranları sırasıyla %98.7 (%95 CI, 83.2–99.8), %88.9 (%95 CI, 64.8–97.2), %66.7 ve %0.05 (%95 CI, 0.01–0.26), %0.03 (%95 CI, 0.00–0.33), %0.19 olarak bildirilmektedir.⁶⁰ Khalil ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, NIPT'nin trizomi 21 (5598 normal ve 74 trizomi 21), trizomi 18 (4869 normal ve 22 trizomi 18) ve trizomi 13 (3881 normal ve 5 trizomi 13) için sensitivite ve yanlış pozitiflik oranları sırasıyla %95 (%95 CI, 90–99), %82 (n=22, %95 CI, 66–93), %80 ve %0.09 (%95 CI, 0.03–0.19), %0.08 (%95 CI, 0.02–0.18), %0.13 olarak saptandı.⁶¹ Fetal anöploidi taramasında ikiz gebeliklerde de en etkili yöntem NIPT testidir.⁵⁶ International Society for Prenatal Diagnosis⁶² ve ACOG⁴⁵ tarafından NIPT ikiz gebeliklerde fetal anöploidi tarama testi olarak önerilmektedir.

Seks Kromozom Anöploidi Taraması

Seks kromozom anöploidilerinin (SCA) sıklığı yaklaşık 1000 canlı doğumda 1 oranındadır.⁶³ Başlıca SCA'lar; 45 X (Turner sendromu), 47 XXY (Klinefelter sendromu), 47 XXX (Triple X sendromu) ve 47 XYY (Jacobs) sendromudur. X kromozomunun psödo-otozomal bölgesinde bulunan genlerden biri SHOX genidir ve iskelet gelişimi ile ilişkilidir.⁶³ Bir X kromozomu olan Turner sendromunda boy kısalığı, fazla X kromozomu olanlar da ise (XXX, XXY, XYY) uzun boya eğilim vardır. Turner sendromu olan kızlar infertildir, yapısal anomali riski (renal, kardiyovasküler, kistik higroma) artar ve X-bağımlı genetik hastalıklardan etkilenirler. Klinefelter sendromlu erkekler çoğunlukla infertildir, davranış problemleri olabilir. Dört veya daha fazla X kromozomu olan kişilerde kognitif ve davranış bozuklukları daha belirgindir.⁶³

NIPT'nin SCA belirleme gücü trizomi 21, 18 ve 13'ü belirleme gücünden düşüktür.^{34,48} Gill ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, NIPT'nin 45X (7676 normal ve 36 45X) ve diğer

SCA (5400 normal ve 17 SCA) için sensitivite ve yanlış pozitiflik oranları sırasıyla %95.8 (%95 CI, 70.3–99.5), %100 (%95 CI, 83.6–100) ve %0.14 (%95 CI, 0.05–0.38), %0.004 (%95 CI, 0.00–0.08) olarak bildirildi.⁴⁸ Mackie ve ark. yaptıkları meta-analizde (8 çalışma, 6712 test) NIPT'nin 45X tanısındaki sensitivitesi % 92.9 (%95CI 74.1–98.4) ve yanlış pozitiflik oranı %0.01 (%95 CI 0–0.01) olarak saptandı.³⁴ Soukhhaphone ve ark yaptıkları meta-analizde, MPSS-testlerin 45X (11 çalışma, 116 hasta fetus) tanısındaki sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla % 93.9 (%95CI 84.1–97.8) ve %99.6 (%95 CI 98.7–99.9); CSS-testlerin (4 çalışma, 83 hasta fetus) ise sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla % 83.2 (%95CI 49.6–96.2) ve %99.8 (%95 CI 98.3- 100) olarak bildirildi.⁶⁴ Aynı meta-analizde NIPT'nin 47 XXY ve 47 XXX tanılarındaki sensitivite ve spesifisite sırasıyla %82.9 (%95CI 38.2- 97.4), %76.2 (%95CI 36- 94.8) ve %99.9 (%95CI 99.1-100), %99.5 (%95CI 98.4- 99.8) olarak saptandı.⁶⁴

NIPT testlerin genel olarak SCA tanısındaki pozitif belirleyiciliği %50 oranlarında düşük seviyelerdedir, Turner sendromu için pozitif belirleyicilik ise daha da azalmaktadır (%20-30).⁶³ NIPT'de Turner sendromu için yüksek risk saptanırsa ve fetusta yapısal anormali yoksa (kistik higroma veya artmış NT) plasental mozaik oranı yüksek olduğundan tanı için amniyosentez yapılması önerilmektedir.⁵¹

Nadir Otozomal Trizomiler ve Subkromozomal Anormallikler (Delesyon ve Duplikasyonlar)

Trizomi 21,18 ve 13 yaşayabilirken, diğer otozomal kromozomlara ait trizomilerin hiçbiri yaşamla bağdaşmaz.⁶⁵ Bu diğer otozomal trizomilerin ancak mozaik formları yaşamla bağdaşabilir ve nadir otozomal trizomiler (rare autosomal trisomies, RAT) olarak adlandırılır.⁶⁵ On altı Avrupa ülkesinin konjenital anormali verileri değerlendirildiğinde, 2.3 milyon doğumda 58 nonmozaik RAT (0.25/10.000 doğum) ve 141 mozaik RAT olgusu (0.6/10.000 doğum) bildirilmektedir.⁶⁶ Nonmozaik RAT'ların tamamı ölürlen, mozaik RAT'ların %41'inin canlı doğduğu, %7'sinin intrauterin öldüğü ve %49'unda gebelik terminasyonu yapıldığı saptandı.⁶⁶ NIPT'lerde RAT bildirilme sıklığı %0.14-0.95 arasında değişmektedir.⁶⁵ RAT'ların ancak %15'inde nonmozaik trizomiler vardır ve yaşamla bağdaşmazlar.⁶⁷ NIPT sonucu RAT olup ultrasonda yapısal anormali saptanmayan olguların %97'sinde plasental mozaizisim söz konusudur.⁶⁸ Dolayısıyla bu olguların teyit edilmesi amacıyla CVS yerine amniyosentez yapılması önerilmektedir.⁵¹ NIPT'de RAT saptanan olguların değerlendirilmesinde uniparental dizomiye (trizomik rescue sonucu) bağlı imprinting bozuklukları da dikkate alınmalıdır.⁵¹ Kromozom 6, 7, 11, 14, 15 ve 20 trizomilerde AS sonucu normal ise uniparental dizomi ve ona bağlı imprinting bozukluklarını dışlamak için metilasyon çalışması önerilmektedir.⁵¹

Copy number varyasyonlar (CNV, kopya sayısı değişiklikleri) kromozomlardaki DNA'larda artış (duplikasyon) veya kayıplardır (delesyon) ve kromozom mikrolelesyon/duplikasyon sendromları (MMS) olarak da adlandırılırlar.⁶⁹ Gebeliklerin yaklaşık %0.5'inde MMS vardır.⁷⁰ Patojenik MMS'lerin en bilinenleri Di George (22q11.2 delesyon,

1/4000 doğum), Cri du Chat (5p 15 delesyon, 1/15-50.000 doğum), Prader-Willi (15q11.2 paternal delesyon, 1/10.000 doğum) ve Angelman (15q11.2 maternal delesyon, 1/12.000 doğum) sendromudur.^{19,72} Patojenik MMS'lerin boyutları konvansiyonel G-band karyotip analizi ile saptanma eşiğinden çok daha küçük oldukları için ancak mikroarray analizi ile tanı konulabilir.⁷² NIPT teknolojisinin gelişmesine bağlı olarak DNA dizilenme derinliği ve sayısının artırılması ve biyoinformatik değerlendirmenin ilerlemesine bağlı olarak MMS'lerin hddDNA ile tanısı olası hale gelmiştir.^{19,73} Ancak klinik olarak anlamlı CNV'ler oldukça nadirdir ve dolayısıyla NIPT'nin PPV'si düşüktür.^{19,73} Familiari ve ark.'nın 42 çalışma ve 474.189 gebeliği dahil ettikleri meta-analizlerinde 210 MMS olgusu belirlediler ve NIPT'nin MMS'leri belirlemedeki tarama pozitif oranı, yanlış pozitif oranı ve PPV sırasıyla %0.19 (%95 CI 0.09–0.33), 0.07 (%95 CI 0.02–0.15) ve 44.1 (%95 CI 31.49–63.07) olarak bildirdiler.⁷⁴ Aynı meta-analizde en sık rastlanılan MMS %40 oranıyla Di George sendromudur.⁷⁴ Günümüzde pozitif belirleyici değerleri düşük olduğundan hddDNA testi ile rutin MMS taraması kılavuzlar tarafından henüz önerilmemektedir.^{19,69,73}

Tek Gen Hastalıklarının Tanısı

hddDNA ile tanısı konabilen tek gen hastalıklarının sayısı gün geçtikçe artmaktadır.⁷⁵ Çoğunlukla aile öyküsü veya patolojik ultrason bulgusu olan yüksek riskli gruplardaki tek gen hastalıklarının tanısında hddDNA kullanılmaktadır. Tek gen hastalıklarında hddDNA ile tarama değil tanı konulmaktadır (Nonivazive prenatal test (NIPT) değil, nonivazive prenatal diagnosis (NIPD)). Uygulanılan teknikler başıca iki büyük gruba ayrılabilir; Annede patojenik mutasyonun olmadığı, de nova veya babadan geçen dominant veya anne ve babada farklı mutasyonların olduğu otozomal resesif hastalıklar; ve dozaja-bağlı tekniklerin uygulandığı, annede patojenik mutasyonun olduğu maternal-geçişli otozomal resesif, dominant veya X-bağımlı hastalıklar.⁷⁶ Birinci grupta patojenik mutasyon yalnızca fetal fraksiyonda vardır, ikinci grupta ise annede de mutasyon olduğu için maternal plazmadaki fetal ve maternal hddDNA'nın her ikisinde de mutasyon mevcuttur ve fetustaki hastalığın tespiti daha karmaşık ve zordur. Tek gen hastalıkları ve tanısında kullanılan teknikler Tablo 5'de özetlendi.⁷⁵

PCR takiben restriction enzyme digest (PCR-RED) metodu ile paternal-geçişli kistik fibrozis mutasyonu, dominant geçişli FGFR3- mutasyonlu iskelet displazileri (akondrop-lazi ve tanatoforik displazi) tanıları konulmuştur (Figür 2a).^{77,78,79} Babadan geçişli otozomal dominant hastalıklarda (Huntington hastalığı, myotonik distrofi) maternal plazmada paternal mutasyonun gösterilmesi ile fetusta hastalık tanısı konulur.¹⁹ Otozomal resesif hastalıklarda (ör. sickle cell hastalığı), ebeveynler farklı mutasyonlara sahipse, maternal kanda paternal mutasyonun olmaması fetustaki hastalığı (homozigot) dışlar.¹⁹ Otozomal resesif ve X-bağımlı hastalıkların (beta-talasemi, kistik fibrozis, konjenital adrenal hiperplazi, Gaucher hastalığı, hemofili vb.) maternal kanda hddDNA ile tanısında relative

mutation dosage (RMD) ve relative haplotype dosage analysis (RHDO) teknikleri kullanılmaktadır (Figür 2b,c).^{75,56} RMD’de hasta lokustaki mutant ve normal alel oranlarına bakılmakta, fetus homozigot mutant olduğu durumlarda maternal kandaki mutant oranı normalden fazla saptanmaktadır. RHDO’da ise mutasyonun etrafındaki anne ve fetusa özgü çoğul SNP’leri dikkate alarak, fetustaki mutasyon saptanmaktadır.

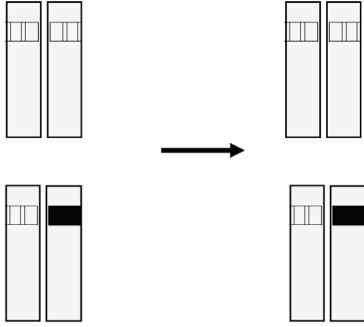
Tablo 5: Tek gen hastalıkları ve tanısında kullanılan teknikler

Teknik	Hastalık
Amplicon-bazlı NGS	Akondroplazi
cSMART	Wilson hastalığı İşitme kaybı
Capture-bazlı NGS	İskelet displazileri
ddPCR	Kistik fibrozis Neonatal diyabet Akondroplazi Multiple SNPLer Hemofili
COLD-PCR	Kistik fibrozis Beta-talasemi
Mikroarray	Kistik fibrozis Beta-talasemi
Minisequencing	Akondroplazi
Fragment length analysis	Huntington hastalığı Kistik fibrozis
Relative mutation dosage (RMD)	Beta-talasemi
Haplotype based NGS (RHDO and MG-NIPD)	Kistik fibrozis Duchene musküler distrofi İşitme kaybı Konjenital adrenal hiperplazi Gaucher hastalığı Alfa, beta talasemi Hemofili Spinal musküler atrofi (SMA)

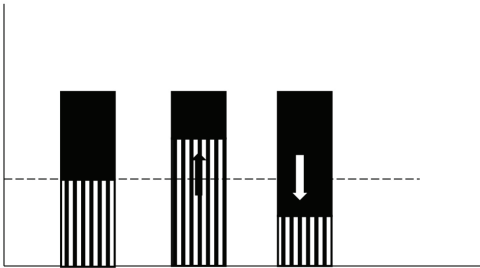
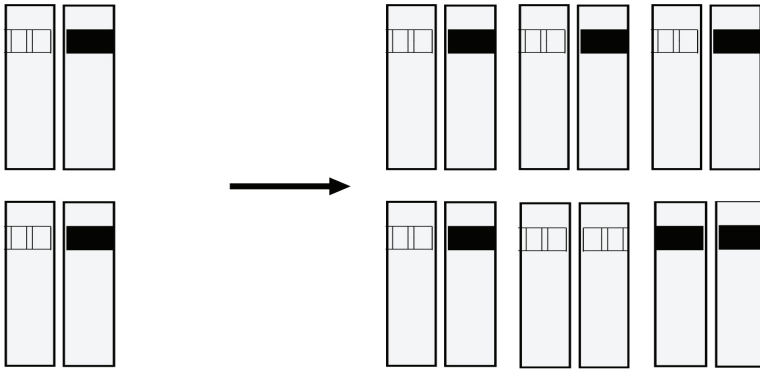
NGS, next-generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction



a: Paternal dominant mutasyon

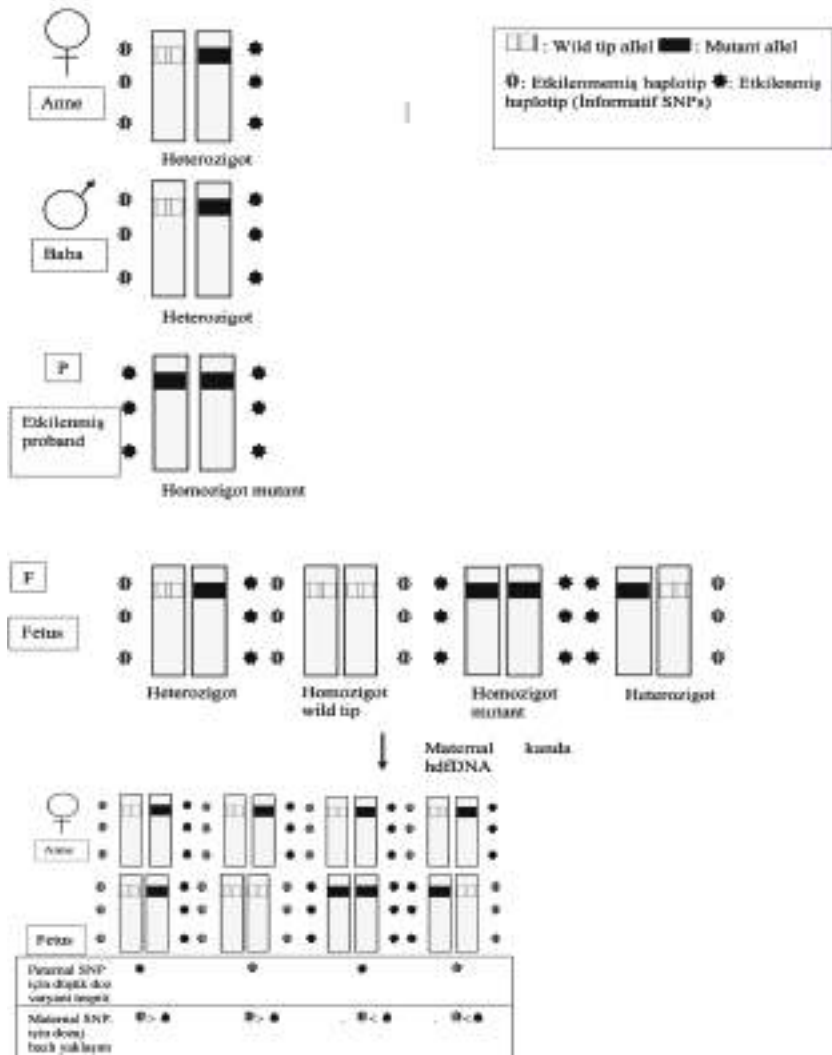


b: Relatif mutasyon dozaj (RMD) (resesif hastalık)



Devam ediyor →

c: Relatif Haploid Dosaj (RHOD) (resesif hastalık)



Figür 2: Maternal kanda hcfDNA ile otozomal dominant ve resesif hastalıkların tanısında kullanılan teknikler

NIPT Tarama

NIPT trizomi 21,18 ve 13 için en etkili tarama yöntemidir.⁴⁵ Trizomi 21, 18 ve 13 için belirleme gücü sırasıyla %99'un üzerinde, %98 ve %99 oranlarında, ortalama yanlış pozitiflik oranları ise %0.13 dolayında bildirilmektedir.⁴⁸ Pozitif belirleyici değeri ise trizomi 21, 18 ve 13 için sırasıyla %91-99, %66-92 ve %43-71 dolayındadır.⁵¹ Tarama yöntemi olarak tüm gebelere önerilmemesinin veya bu konudaki tartışmaların tek nedeni maliyetinin yüksek oluşudur. NIPT ile klasik fetal anöploidi taraması trizomi 21,18 ve 13'ü içerir, genişletilmiş NIPT taraması ise bunlara ilave olarak seks kromozom anomalileri, nadir trizomiler, mikrodelsiyonlar ve tüm genom taramayı içermektedir. ACOG NIPT'in klasik fetal anöploidi taramasında seçenek olarak tüm gebelere sunulmasını önermektedir.⁴⁵ American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) bütün gebelere anöploidi tarama testleri ve hcfDNA hakkında bilgi verilmesini ve hcfDNA testinin en etkili olduğuunun açıklanması ve tercihin aileye bırakılmasını önermektedir.⁸⁰ Avrupa'da Belçika ve Hollanda fetal anöploidi taramasında NIPT'in birinci seçenek olarak tüm gebelere sunulmasını önermektedir.⁸¹ Diğer Avrupa ülkelerinde genel olarak yüksek riskli gruplara (ör. kombine test riski 1:100- 1:1000 arasında gibi) önerilmesi tavsiye edilmektedir.⁸¹ Amerika Birleşik Devletlerinde sigorta şirketleri yüksek riskli gruplarda testin maliyetini karşılamaktadır.¹⁸ Avustralyada birinci seçenek tarama testi olarak kombine test veya NIPT önerilmektedir.⁸¹ Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği gebelerin NIPT konusunda bilgilendirilmesini ve tercihin kendilerine bırakılmasını, daha çok da yüksek riskli grupta uygulanmasını önermektedir.⁸² Kılavuzlar tarafından genişletilmiş NIPT taramasının (seks kromozom, mikrodelsiyon, nadir trizomiler, tek gen hastalıkları) rutin olarak tüm gebelerden istenmesi günümüzde önerilmemektedir.^{45,73,83}

Kaynaklar

- 1- Hu Z, Chen H, Long Y et al (2021) The main sources of circulating cell-free DNA: Apoptosis, necrosis and active secretion. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 157:103166
- 2- Mandel P, M'etais P (1948) Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme (in french) *C R Seances Soc Biol Fil*, 142: 241–243.
- 3- Yao W, Mei C, Nan X et al (2016) Evaluation and comparison of in vitro degradation kinetics of DNA in serum, urine and saliva: a qualitative study. *Gene*, 590:142–148.
- 4- Stroun M, Lyautey J, Lederrey C et al (2001) About the possible origin and mechanism of circulating DNA: Apoptosis and active DNA release. *Clin Chim Acta*, 313: 139-42. [
- 5- Nagata S, Nagase H, Kawane K et al (2003) Degradation of chromosomal DNA during apoptosis. *Cell Death Differ*, 10: 108-16
- 6- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain et al (1997) Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 350(9076):485–7.
- 7- Porreco RP (2010) Noninvasive Prenatal Diagnosis. *Postgrad Obstet Gynecol*, 30: 1-5
- 8- Chiu RWK, Lo YMD (2021) Cell-free fetal DNA coming in all sizes and shapes. *Prenat Diagn*, 41:1193–1201.

- 9- Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M (2019) Non-invasive Prenatal Testing Using Fetal DNA. *Mol Diagn Therp*, 23:291–299
- 10- Illanes S, Denbow M, Kailasam C et al (2007) Early detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Early Hum Dev*, 83(9):563–6.
- 11- Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY et al (2013) Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41: 26–32.
- 12- Zhou Y, Zhu Z, Gao Y et al. (2015) Effects of maternal and fetal characteristics on cell-free fetal DNA fraction in maternal plasma. *Reprod Sci*, 22(11):1429–35.
- 13- Stephanie H. Guseh SH (2020) Noninvasive prenatal testing: from aneuploidy to single genes. *Human Genetics*, 139:1141–1148
- 14- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM et al (2011) DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med*, 13:913–920.
- 15- Muzzey D (2018) Understanding the basics of NGS in the context of NIPT. In Page-Christiaens L, Klein HG(eds) *Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) Applied Genomics in Prenatal Screening and Diagnosis*, London, Academic Press pp 7- 24
- 16- Burian AN, Zhao W, Lo TW et al (2021) Genome sequencing guide: An introductory toolbox to whole-genome analysis methods. *Biochem Mol Biol Educ*, 49:815–825.
- 17- Benn P, Cuckle H, Pergament E (2013) Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42: 15–33
- 18- Alberry MS, Azize E, Ahmed SR et al (2021) Non invasive prenatal testing (NIPT) for common aneuploidies and beyond. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol*, 258:424–429
- 19- Skrzypek H, Hui L (2017) Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*, 42: 26-38
- 20- Hui L, Bianchi DW (2020) Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: What clinicians need to know. *Prenat Diagn*, 40:155–163.
- 21- Burns W, Koelper N, Barberio A, et al. (2017) The association between anticoagulation therapy, maternal characteristics, and a failed cfDNA test due to a low fetal fraction. *Prenat Diagn*, 37:1125-1129.
- 22- Ma G, Wu W, Lee M, Lin Y, Chen M. (2018) Low-molecular-weight heparin associated with reduced fetal fraction and subsequent false-negative cell-free DNA test result for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51:276-277.
- 23- Pergament E, Cuckle H, Zimmermann B, et al. (2014) Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol*, 124:210-218.
- 24- Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, Bianchi DW (2014) Circulating fetal cellfree DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X. *Clin Chem*, 60:243-250.
- 25- Grömminger S, Yagmur E, Erkan S, et al. (2014) Fetal aneuploidy detection by cell-free DNA sequencing for multiple pregnancies and quality issues with vanishing twins. *J Clin Med*, 3:679-692.
- 26- Galeva S, Gil MM, Konstantinidou L, et al (2019) First trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53:804-809.
- 27- Yaron Y. (2016) The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn*, 36:391-396.
- 28- Wataganara T, Bui T-H, Choy KW et al. (2016) Debates on fetal fraction measurement and DNA-based noninvasive prenatal screening: time for standardisation? *BJOG*, 123 (S3): 31–35.
- 29- Biggio JR (2016) Prenatal screening for fetal aneuploidy: time to examine where we are and where we are going. *Am J Obstet Gynecol* 45: 673-675

- 30- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al.(2015) Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*, 372:1589-1597.
- 31- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2015) Practice Advisory on Cell-Free DNA Screening
- 32- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)(2015) Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*, 126:e31–7.
- 33- Scheffer PG, Wirjosoekarto SAM, Becking EC et al (2021) Association between low fetal fraction in cell-free DNA testing and adverse pregnancy outcome: A systematic review. *Prenat Diagn*, 41:1287–1295
- 34- Mackie FL, Hemming K, Allen S, et al (2017) The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG*, 124(1):32-46.
- 35- Jenkins LA, Deans ZC, Lewis C, Allen S (2018) Delivering an accredited non invasive prenatal diagnosis service for monogenic disorders and recommendations for best practice. *Prenat Diagn* 38(1):44–51
- 36- New MI, Tong YK, Yuen T, et al.(2014) Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metabolism* 99:E1022–30
- 37- Richardson E, Scott F, McLennan A.(2017) Sex discordance identification following non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn*, 37:1298.
- 38- Smet ME, Scott FP, Andrew McLennan AC (2020) Discordant fetal sex on NIPT and ultrasound. *Prenat Diagn*, 40:1353–1365.
- 39- Soto LA, Gonzalez MB, Reyes IU et al (2020) Fetal sex discordance Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 59: 652-65
- 40- Chitayat D, Glanc P.(2010) Diagnostic approach in prenatally detected genital abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35(6):637-646.
- 41- Schefer PG, van der Schoot CE, Page-Christiaens GC, de Haas M.(2011) Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience. *BJOG*, 118(11):1340–8.
- 42- van der Schoot E, Winkelhorst D, Clausen FB (2018) Noninvasive Fetal Blood Group Typing. In Page-Christiaens L, Klein HG(eds) *Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) Applied Genomics in Prenatal Screening and Diagnosis*, London, Academic Press pp 125- 156
- 43- Alshehri AA, Jackson DE (2021) Non-Invasive Prenatal Fetal Blood Group Genotype and Its Application in the Management of Hemolytic Disease of Fetus and Newborn: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfusion Medicine Reviews*, 35: 85–94
- 44- Clausen FB (2018) Lessons learned from the implementation of non-invasive fetal RHD screening. *Expert Rev Mol Diagn*, 18(5):423–31.
- 45- ACOG practice bulletin summary (2020) Screening for fetal chromosomal abnormalities:, number 226. *Obstet Gynecol*.136(4):859-867
- 46- Badeau M, Lindsay C, Blais J et al (2017) Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD011767.
- 47- Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J et al (2017) Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population – a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 96:7–18
- 48- Gil MM, Accurt V, Santacruz B et al (2017) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 302–314

- 49- Jin J, Yang J, Chen Y, Huang J (2017) Systematic review and meta-analysis of non-invasive prenatal DNA testing for trisomy 21: implications for implementation in China. *Prenat Diagn*, 37: 864–873
- 50- Geppert J, Stinton C, Johnson S et al (2020) Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*, 40:454–462.
- 51- Mardy AH, Norton ME (2021) Diagnostic testing after positive results on cell free DNA screening: CVS or Amnio? *Prenat Diagn*, 41:1249–1254.
- 52- Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS.(2017) Discordant non- invasive prenatal testing (NIPT) a systematic review. *Prenat Diagn*, 37(6):527-539
- 53- Grati FR, Bajaj K, Malvestiti F, et al.(2015) The type of feto-placental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. *Prenat Diagn*, 35(10): 994- 998.
- 54- Harasim T, Wagner A (2018) Why Cell-Free DNA-Based Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Chromosome Anomalies Is Not Diagnostic. In Page-Christiaens L, Klein HG(eds) *Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) Applied Genomics in Prenatal Screening and Diagnosis*, London, Academic Press pp 67- 82
- 55- Zhang H, Gao Y, Jiang F, et al.(2015) Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:530–8.
- 56- Benn P, Rebarber A (2021) Non-invasive prenatal testing in the management of twin pregnancies *Prenat Diagn*, 41:1233–1240
- 57- Galeva S, Gil MM, Konstantinidou L et al (2019) First-trimester screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53: 804–809
- 58- Hedriana H, Martin K, Saltzman D (2020) Cell-free DNA fetal fraction in twin gestations in single nucleotide polymorphism based noninvasive prenatal screening. *Prenat Diagn*. 40(2):179-184
- 59- Norwitz ER, McNeill G, Kalyan A, et al.(2019) Validation of a single nucleotide polymorphism based noninvasive prenatal test in twin gestations: determination of zygosity, individual fetal sex, and fetal aneuploidy. *J Clin Med*, 2019;8(7).
- 60- Gil MM, Galeva S, Jani J, et al.(2019) Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of the Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53(6):734-742.
- 61- Khalil A, Archer R, Hutchinson V, et al.(2021) Noninvasive prenatal screening in twin pregnancies with cell-free DNA using the IONA test: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 225:79.e1-13
- 62- Palomaki GE, Chiu RWK, Pertile MD, et al.(2021) International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies [Online ahead of print]. *Prenat Diagn*, 41(10):1222-1232
- 63- Dondorp W, Clarke A, de Wert G (2018) Ethics of cell free DNA based prenatal testing for sex chromosome aneuploidies and sex determination In Page-Christiaens L, Klein HG(eds) *Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) Applied Genomics in Prenatal Screening and Diagnosis*, London, Academic Press pp 251- 67
- 64- Soukkhaphone B, Lindsay C, Langlois S et al (2021) Non-invasive prenatal testing for the prenatal screening of sex chromosome aneuploidies: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Mol Genet Genomic Med*. 9:e1654.
- 65- Pertile MD (2018) Genome-wide cell free DNA-based prenatal testing for rare autosomal trisomies and subchromosomal abnormalities. In Page-Christiaens L, Klein HG(eds) *Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) Applied Genomics in Prenatal Screening and Diagnosis*, London, Academic Press pp 97- 123

- 66- Wellesley D, Dolk H, Boyd PA et al (2012). Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *European Journal of Human Genetics*, 20:521–526
- 67- Benn P, Grati FR.(2018) Genomewide noninvasive prenatal screening for all cytogenetically visible imbalances. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51(4):429-433.
- 68- Grati FR, Ferreira J, Benn P, et al.(2020) Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cellfree DNA. *Genet Med*. 22(2):309-316.
- 69- Nowakowska B. (2017) Clinical interpretation of copy number variants in the human genome. *J Appl Genet*. 58(4):449-457.
- 70- Srebniak MI, Joosten M, Knapen M, et al.(2018) Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 51(4):445-452
- 71- Stosic M, Levy B, Wapner R (2018)The Use of Chromosomal Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 45: 55–68
- 72- Wapner RJ, Martin CL,Levy B et al(2012) Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *N Engl J Med*, 367:2175-218
- 73- Christiaens L, Chitty LS, Langlois S (2021) Current controversies in prenatal diagnosis: Expanded NIPT that includes conditions other than trisomies 13, 18, and 21 should be offered. *Prenat Diagn* 41:1316–1323
- 74- Familiari A, Boito S, Rembouskos G et al (2021) Cellfree DNA analysis of maternal blood in prenatal screening for chromosomal microdeletions and microduplications: a systematic review. *Prenat Diagn*, 41:1324–1331.
- 75- Allen S, Young E, Gerrish A (2018) Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic disorders. In Page-Christiaens L, Klein HG(eds) *Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) Applied Genomics in Prenatal Screening and Diagnosis*, London, Academic Press pp 157- 177
- 76- Scotchman E, Shaw J, Paternoster et al. (2020) Non-invasive prenatal diagnosis and screening for monogenic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 253:320–327
- 77- Chitty LS, Griffin DR, Meaney C, et al (2011) New aids for the non invasive prenatal diagnosis of achondroplasia: dysmorphic features, charts of fetal size and molecular confirmation using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Ultrasound Obstet Gynecol*,37(3):283–9.
- 78- Chitty LS, Khalil A, Barrett AN, et al (2013) Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetalDNA. *Prenat Diagn*, 33(5):416–23
- 79- Gonzalez-Gonzalez MC, Garcia-Hoyos M, Trujillo MJ et al (2002) Prenatal detection of a cystic fibrosis mutation in fetal DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn*, 22(10):946–8
- 80- American College of Medical Genetics and Genomics (2016) Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy,2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*, 18; 1056-1065
- 81- Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: a graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020(March 16) [Internet]. [cited 2020 May 26]; aogs.13841
- 82- Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği (2017) Ultrasonografi Kursu Hücre Dışı DNA: Güncel Durum Nedir?Panel Sonuç Bildirisi
- 83- Di Renzo GC, Bartha JL, Bilordo CM (2019)Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications. *Am J Obstet Gynecol*, 220:537-542

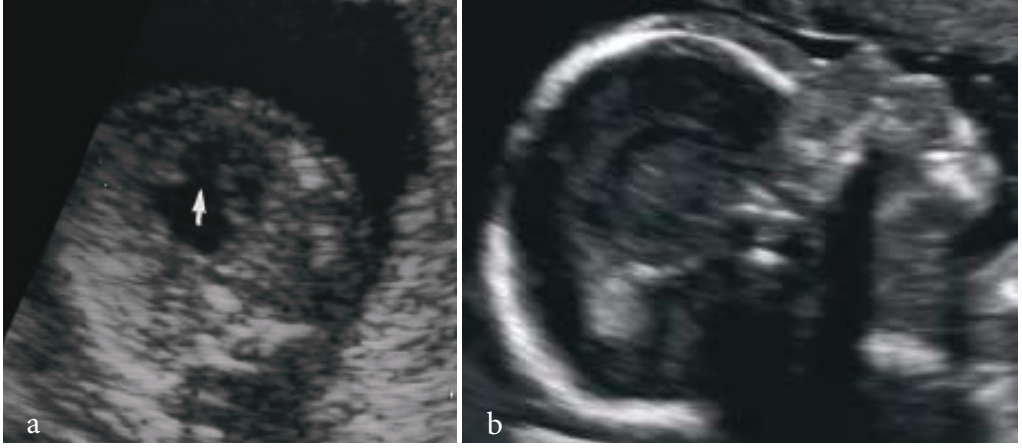
Bölüm 6 | **Fetusun Genetik Hastalıkları ve Ultrasonografi Bulguları**

Rıza Madazlı

Canlı doğumların yaklaşık %2-3'ünde yapısal anomali mevcuttur.¹ Yapısal anomalisi olan fetuslarda kromozom anomalisi ve genetik hastalık riskleri artar.² Genetik kaynaklı sendromlarda çoğunlukla birden fazla yapısal anomali bir arada bulunur.² Anöploidiler, mikrodelesyon/duplikasyonlar ve tek gen hastalıkları çok farklı sendromlara neden olurlar.¹ Dolayısıyla fetal yapısal anomaliler, özellikle de birden fazla anomalinin bir arada olduğu durumlar, genetik sendromlar açısından değerlendirilmelidir. Genetik sendromların adını koyabilmek bazen çok zor olabilir. Ekip anlayışı içinde genetisyen ve çocuk doktorları ile birlikte çalışılmalı, klasik karyotip analizi, mikroarray ve gen testleri yapılmalıdır.

Trizomi 21 (Down Sendrom)

Trizomi 21 yaklaşık 700-800 doğumda 1 saptanan ve canlı doğumlarda en sık gözlenen kromozom anomalisidir.¹ Down sendromu riski anne yaşı ile birlikte artar ve Down sendromlu bireyler 40-50 yaşlara kadar yaşayabilirler.³ Trizomi 21'de zeka geriliği, dismorfik bulgular, kısa boy, yüksek oranda kardiyak, gastrointestinal ve renal malformasyonlar mevcuttur.¹ Down sendromu ile ilişkili ultrasonografi bulguları; artmış nukkal translusensi, kalın nukkal fold (2.trimesterde), kısa nazal kemik, yüksek ve düzleşmiş alın (atipik yüz profili), kısa femur, 5.parmağın orta falanksının hipoplazisi, klinodaktili, ayak başparmağındaki anormal aç (sandal gap) dır (Figür 1).^{1,3} Fetal anöploidiler ile ilişkili majör yapısal anomaliler Tablo 1'de belirtildi. Down sendromlu fetusların %25-30'unda major yapısal anomali gözlenir.^{3,4} Major yapısal anomalilerin başlıcaları, kalp anomalileri, duodenal atrezi, özefagus atrezisi, diyafragma hernisi, ventrikülomegali, nonimmün hidrops (NIHF), perikardiyal ve plevral effüzyonlardır.^{1,5} En sık gözlenen kalp anomalileri atrioventriküler kanal defekti (AVSD), Fallot tetralojisi ve ventriküloseptal defektlerdir (VSD).^{1,6}



Figür 1: Trizomi 21 fetusda a-atrioventriküler septal defekt, b- nazal kemik hipoplazisi

Tablo 1: Trizomilerde gözlenen yapısal anomaliler

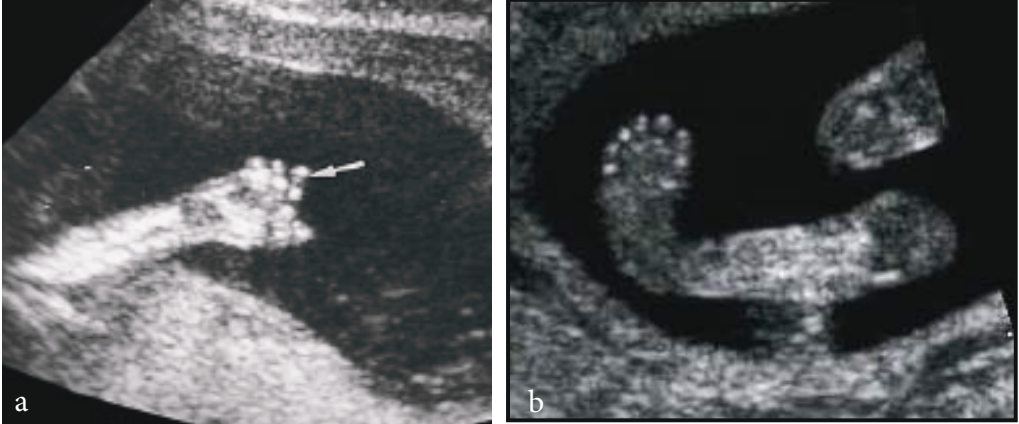
Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13
AV kanal defekt	Kalp anomalileri	Kalp anomalileri
Kalp anomalileri	SSS anomalileri	SSS anomalileri
Duodenal atrezi	Mikrognati	Omfolosel
Ventrikülomegali	Omfolosel	Yarık damak-dudak
Kistik higroma	Radial aplazi	Üriner sistem anomalileri
NIHF	Overlapping fingers	Rocker botom food
	Club foot	Diyafragma hernisi
	Serebeller disgenezi	NIHF
	NIHF	Orta-hat fasial anomaliler

AV, Atrioventrikular; NIHF, nonimmün hidrops fetalis; SSS, santral sinir sistemi

Trizomi 18 (Edwards Sendromu)

Trizomi 18, 3134 gebelikte 1 saptanan ve Down sendromundan sonra 2. sıklıkta gözlenen kromozom anomalisidir.⁷ Trizomi 18'de canlı doğum oranları çok düşüktür, canlı doğanların da çok büyük kısmı ilk 1 yıl içinde ölür, 5 yıllık sağ kalım %10'lar dolayında bildirilmektedir.^{1,8} Yaşayanların da mental retardasyon, gelişim ve ciddi yapısal problem-

leri vardır. Trizomi 18'li fetusların %90'ından fazlasında majör yapısal anomali mevcuttur (Tablo 1).¹ Ultrasonografi ile prenatal tanı oranları %98-100 dolayındadır.^{1,9} Santral sinir sistemi anomalileri olarak spina bifida, korpus kallosum agenezisi, posterior fossa anomalileri, serebral hipoplazi sayılabilir.^{9,10} Mikrognati, omfalosel, diyafragma hernisi, böbrek anomalileri, yarık damak/dudak ve NIHF de gözlenebilir.^{1,3} Clenched el (sıkılı el), overlapping fingers (örtüşen parmaklar), club veya rocker bottom foot sıklıkla gözlenen ekstremité anomalileridir (Figür 2).^{1,10} Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) sıktır ve özellikle 3. trimesterde FGK ve polihidramnios olgularında trizomi 18'den şüphelenilmelidir. Koroid pleksus kisti, tek umbilikal arter ve çilek-şekli kafa (strawberry-shaped skull) trizomi 18'li fetuslarda sık gözlenir.¹ Ancak bunlar çok nadiren izole bulgular olarak ortaya çıkarlar, çoğunlukla diğer yapısal anomalilere eşlik ederler.^{1,9}



Figür 2: Trizomi 18 fetusda a-overlapping fingers (örtüşen parmaklar), b- Talipes ve polidaktili

Trizomi 13 (Patau Sendromu)

Trizomi 13.7000 gebelikte 1 gözlenen ve %90'ından fazlasında majör yapısal anomali bulunan bir kromozom anomalisidir (Tablo 1).¹ Trizomi 13'lü fetusların çoğu anne karnında ölür, canlı doğanlarda ağır mental retardasyon ve major yapısal anomaliler vardır ve 5 yıllık survi %10'ların altındadır.^{1,11} Ultrasonografi ile prenatal tanı oranları %90-100 dolayındadır.¹² Santral sinir sistemi anomalileri olarak holoprozensefali, korpus kallosum agenezisi, serebeller malformasyonlar ve nöral tüp defekti gözlenir.¹ Yüz deformiteleri olarak hipotelorizm, mikro-anoftalmi, bilateral yarık damak-dudak ve proboscis sıktır.¹ Majör yapısal kalp anomalileri, böbrek anomalileri ve omfalosel de eşlik edebilir. Fetal gelişim kısıtlılığı sıktır.¹

Monozomi X (Turner Sendromu)

Monozomi X, kız çocuklarında 2000 canlı doğumda 1 rastlanan bir X kromozomunun kısmen veya tamamen yokluğudur.¹ Klasik bulgusu kistik higroma, cilt ödemi ve ağır formlarda NIHF'dir (Figür 3).¹ Kardiyovasküler anomaliler, çoğunlukla sol-kalp kökenli (aort koarktasyonu, hipoplastik sol kalp) ve renal malformasyonlar (at nalı böbrek, toplayıcı sistem anomalileri) %10-40 oranında gözlenebilir.^{13,14} Ultrasonografi ile prenatal tanı oranları %60 dolaylarında bildirilmektedir.^{1,15}



Figür 3: Turner sendromlu fetusta kistik higroma ve hidrops

Triploidi

Triploidi, 69 kromozom(3n) olmasıdır. Klinik gebeliklerin %1-3'ünde rastlanır ve yaşamla bağdaşmaz, tamamına yakını abortus veya ölü doğum ile sonlanır, canlı doğanlar da çok kısa sürede ölür.^{1,16} Diploid ovumun fertilizasyonu (digynik), haploid ovumun 2 sperm ile fertilizasyonu (dispermi) veya haploid ovumun diploid sperm ile fertilizasyonu sonucu oluşur (diandrik).¹ Diandrik (paternal) triploidilerde büyük kistik plasenta ve simetrik FGK, digynik (maternal) triploidilerde ise küçük plasenta ve ağır asimetrik FGK vardır.¹ İkinci trimesterde triploidili fetusların %85-92'sinde ultrasonografi ile anormalliklerin saptandığı bildirilmektedir.^{16,17} Tüm sistemlere ait anomaliler, santral sinir sistemi, kalp, kranio-fasiyal anomaliler gibi gözlenebilir.¹

22q11.2 Delesyon Sendromu (DiGeorge Sendromu)

22q11.2 delesyon sendromu, 22. kromozomun q11.2 bölgesinde 0.7-3 Mb büyüklüğünde heterozigot veya hemizigot (22q bölgesinin tek kopyası mevcut) delesyonudur.^{1,18} İnsanda en sık rastlanılan mikrolelesyon sendromudur, otozomal dominant olarak kalıtılır, çoğunlukla de-nova oluşur ve sıklığı 2000-4000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmekte-

dir.¹⁹ Fenotipik olarak geniş bir spektrum oluşturur; konjenital kalp anomalileri, kraniyofasiyal anormallikler (burun kökü basık, belirgin burun, kısa palpebral fissür, mikrognati, yüksek damak), nörokognitif bozukluklar, immün yetmezlik, timus hipo veya aplazisi, hipokalsemi, hipoparatiroidizm, otizm ve psikiyatrik bozukluklar.^{1,19} Kardiyovasküler anomaliler olguların %75-80'inde mevcuttur ve çoğunlukla konotrunkal anomalilerdir; Fallot tetralojisi, trunkus arteriosus, pulmoner atrezi, aortik ark anomalileri vb.^{19,20} 3Mb delesyon bölgesinde 90 gen mevcuttur ve delesyonun uzunluğu ile klinik bulgular arasında anlamlı bir ilişki yoktur.²¹ TBX1 bölgesindeki genlerin delesyonunun fiziksel bulgulara, COMT bölgesindeki delesyonların ise davranışsal ve psikiyatrik bozukluklara yol açtığı kabul edilmektedir.²² Prenatal tanı çoğunlukla 1. trimesterde artmış NT ve 2. trimesterde kalp anomalilerinin tespiti sonrası konulur. Kalp anomalisine iştirak eden timus hipoplazisi 22q11.2 delesyon sendromu tanısını güçlendirir.¹ Maternal kanda hücre dışı fetal DNA ile DiGeorge sendromu taraması yapılabilir. Prenatal tanı delesyonu belirleyebilecek FISH veya mikroarray testi ile konulur.¹⁹

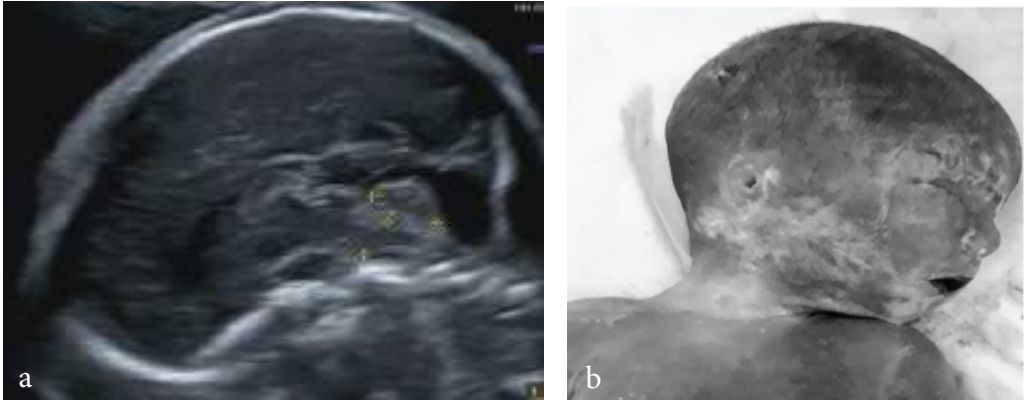
4p Delesyon Sendromu (Wolf-Hirschhorn Sendromu)

4p Delesyon sendromu, kızlarda daha sık (2:1 kız/erkek oran) olan ve 0.2-0.5/10.000 doğumda bir gözlenen bir mikrolelesyon sendromudur.²³ Olguların %50-60'ı de-nova mutasyon (tekrarlama riski düşük), %40-50'si ise dengesiz translokasyon (tekrarlama riski yüksek) sonucu oluşur.²⁴ Kromozom 4'ün kısa kolunun kritik bölgelerinin (WHSCR, 4p16.3) heterozigot delesyonu (tek kopya, monozomi) hastalığa neden olur.²⁴ Bu bölgedeki kritik genler LEMT1 ve WHSC1'dir.²³ Klinik olarak pre veya postnatal gelişim kısıtlılığı, tipik yüz görünümü [kaşlar arası tümseğin (glabella) belirginliği, gaga burun, hipertelorizm, ağız köşelerinin aşağı doğru büküklüğü ("Yunan savaşçı kaskı" yüzü)], mental gerilik, konvülsiyonlar, beslenme bozukluğu, hipotoni, immün yetmezlik, göz ve kulak anomalileri, iştih kaybı ve çocukluk döneminde ölüm riskinde artış ile ilişkilidir.^{23,24} Prenatal dönemde ultrasonografide, ağır erken başlangıçlı FGK, normal amnios sıvısı, mikrosefali, kraniyofasiyal dismorfizm, kalp ve böbrek anomalileri, yarı damak/dudak ve diğer yapısal anomalilerin tespiti ile şüphelenilir.²⁴ Prenatal tanı FISH ve kromozomal mikroarray ile konulur.²⁴

5p Delesyon Sendromu (Cri du Chat Sendromu)

5p delesyon sendromu 0.2-0.6/10.000 doğumda bir gözlenen nadir bir mikrolelesyon sendromudur.²⁵ Kromozom 5'in kısa kolunda 5 ile 40 Mb arasındaki delesyonlar sonucu oluşabilir, özellikle 5p15 lokasyonundaki CTNND2, SEMA5A, TERT, SRD5A1 ve TPPP genleri hastalıktan sorumludur.²⁶ Klinik olarak gelişme geriliği, mikrosefali, mental retardasyon, tipik yüz görünümü (yuvarlak, hipertelorizm, burun kökü basık, epikantal kıvrımlar, mikrognati), kedi çığlığı gibi yüksek-tiz ağlama (larinks hipotonisine bağlı), kalp ve beyin (ensefeloel, serebellar hipoplazi, ventrikülomegali) anomalileri gözlenebi-

lır (Figür 4).^{25,26} Prenatal ultrasonografi bulguları sınırlıdır ve spesifik değildir dolayısıyla prenatal tanısı güçtür.^{25,27} FGK, mikrosefali, mikrognati ve hipertelorizm olgularında şüphelenilmelidir.²⁵ Prenatal tanı delesyonu saptayabilecek FISH ve kromozomal mikroarray testleri ile konulur.^{25,27}



Figür 4: 5p delesyon sendromlu fetusta a-vermis ve pons hipoplazisi, b- Mikroretrognati, kulak yokluğu, düz burun

17p13.3 Delesyon Sendromu (Miller-Dieker Sendromu)

Miller-Dieker Sendromu 17p13.3'deki mikrolelesyona bağlı olarak oluşan çok nadir bir kromozom hastalığıdır.²⁸ Tip 1 lizensefali, fasyal dismorfizm, ağır mental retardasyon ve konvülsiyonlar vardır, kalp, gastrointestinal ve genitoüriner anomaliler eşlik edebilir.^{28,29} Prognoz kötüdür, doğum sonrası 1-2 yıl içinde çoğunlukla ölüm olur.²⁸ Kromozom 17'nin kısa kolunda 13.3 bölgesindeki mikrolelesyona bağlı oluşur ve bu bölgedeki LIS1 ve YW-HAE genlerinin delesyonu sorumlu tutulmaktadır.³⁰ Prenatal ultrasonografi ile lizensefaliden şüphelenilen olgularda düşünülmelidir. Lizensefalinin ultrasonografik tanısı çok zordur, fissürlerin (özellikle sylvian fisür) gelişmemesi durumunda şüphelenilmelidir.²⁸ Prenatal tanı delesyonu saptayabilecek kromozomal mikroarray testi ile konulur.

Noonan Sendromu

Noonan spektrum hastalıkları (NSD) veya RAS-opatiler, Ras-mitogen-aktived protein kinase (RAS-MAPK) yolunun hiperaktivasyonu sonucu oluşan ve 1000 ile 2500 canlı doğumda 1 gözlenen otozomal dominant geçişli tek gen hastalığıdır.³¹ Bu grup içindeki hastalıklar Noonan sendromu, LEOPARD sendromu, Costello sendromu, Cardio-facio-cutaneous sendromu ve Legius sendromudur.³¹ RAS-MAPK yolundaki ve hastalıklar

ile ilişkili genler PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, HRAS, BRAF, MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), NRAS genleridir.³² Noonan sendromunda tipik yüz görünümü (hipertelorizm, pitoz, epikantal fold, üçgen yüz, düşük kulak, mikrognati), perdeli boyun, kısa boy, kardiyovasküler anomaliler (pulmoner stenoz, hipertrofik kardiyomiyopati, atriyal septal defekt (ASD), VSD, AVSD, aort koartrasyonu), pektus ekskavatum, skolyoz, kognitif bozukluklar, koagülopati ve diğer sistemlere ait anomaliler gözlemlenebilir.^{1,32} Prenatal ultrasonografi bulguları nonspesifiktir, çoğunlukla artmış NT, kistik higroma ve plevral efüzyon gibi lenfatik displazi patolojileriyle ilişkilidir (Figür 5).¹ Hipertelorizm, hemivertebral, pulmoner stenoz, hidrops ve polihidramnios saptanabilir.^{1,33} Artmış NT ve normal karyotipi olan olguların %7-10'unda Noonan sendromu vardır.³⁴ Karyotip analizi normal olan kistik higroma, artmış NT, asit, plevral efüzyon ve kalp hastalığı olan fetuslarda Noonan sendromu araştırılmasında yarar vardır.¹ Prenatal Noonan sendromu tanısı RAS-opati gen panel testi (moleküler DNA dizilenmesi) ile konulur.¹



Figür 5: Noonan sendromlu fetusta artmış nukkal translusensi

CHARGE Sendromu

CHARGE sendromu, prevalansı 8500-15.000 canlı doğumda 1 olan, otozomal dominant geçişli nadir bir genetik hastalıktır.³⁵ CHARGE, Coloboma (Kolobom), Heart defects (Kalp hastalıkları), Atresia of nasal choana (nazal koana atrezisi), Retardation (of growth and/or development) (mental ve gelişim geriliği), Genitourinary (genitoüriner) ve Ear (kulak) anormalliklerinin kısaltmasına karşılık gelmektedir. Adı geçen anomaliler hastalarda değişken oranlarda ve ağırlıklarda bulunabilir.¹ Doğum sonrası ilk 2 yıl içindeki mortalite yaklaşık %20-25'dir, beslenme zorlukları, görme ve duyma bozuklukları, motor, mental

gelişim geriliği olur ve prognoz eşlik eden anomalilerin ağırlığına bağlıdır.³⁶ CHARGE sendromlu olguların %67-90'ında, 8. kromozomda bulunan CHD7 (chromodomain helicase DNA-binding protein 7) geninde mutasyon mevcuttur.^{35,36} CHD7 genini içine alan 8q12 delesyonları da sendroma yol açabilir.¹ Prenatal ultrasonografi bulguları olarak konjenital kalp anomalileri (septal ve konotrunkal), santral sinir sistemi anomalileri, yarık damak/dudak, özafagus atrezisi, kulak ve eksternal genital organ anomalileri ön plana çıkmaktadır.^{1,35} Mikroftalmi ve polihidramnios ile birlikte olan burun delikleri anormalikleri (koanal atrezi) prenatal tanıda önem kazanabilir.³⁵ Arhinencephaly (olfaktuar traktın yokluğu) fetal MRI ile değerlendirilebilir.¹ CHARGE sendromundan şüphelenilen olgularda CHD7 gen dizi analizi veya WES ile tanı konulur.³⁷

Cornelia de Lange Sendromu

Cornelia de Lange sendromu (CdLS) sıklığı 10.000-80.000 canlı doğumda 1 bildirilen, otozomal dominant veya X'e bağlı geçiş gösteren nadir bir tek gen hastalığıdır.³⁸ CdLS ile ilişkili genler NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, BRD4, HDAC8 ve ANKRD11 genleridir, olguların tamamında spesifik bir gen saptanmayabilir.³⁹ Klinik olarak kraniofasial dismorfizm (mikrobrakiosefali, mikrognat, düz basık burun, kalkık damak, yarık damak/dudak), mental retardasyon, gelişim geriliği, hirsutismus, ekstremité anomalileri (%73, üst ekstremité defektleri, radyal hipoplazi, el anomalileri), kalp anomalileri (%45, konotrunkal anomaliler, VSD, tek ventrikül vb), santral sinir sistemi ve genitoüriner anomaliler saptanabilir (Figür 6).^{19,40} Prenatal ultrasonografi bulguları, gelişim kısıtlılığı, yarık damak/dudak, mikrognat, üst ekstremité redüksiyon deformiteleri, el anomalileri, diyafragma hernisi, kalp ve böbrek anomalileridir.^{38,39} Sendromun prenatal ultrasonografik tanısı %40'ların altında bildirilmektedir.⁴¹ Moleküler tanı adı geçen genlerin dizi analizi ile konulabilir.



Figür 6: Cornelia de Lange sendromu yüz ve ekstremité görünümü

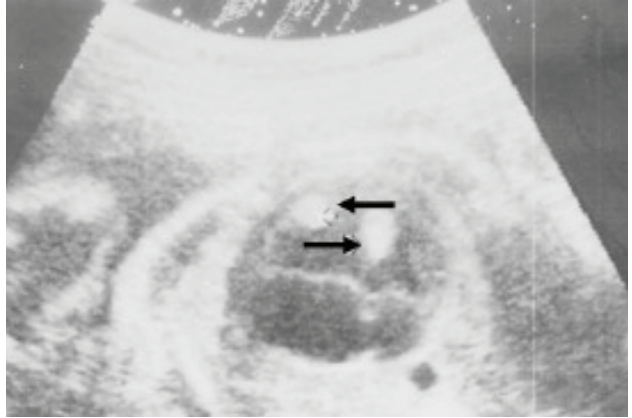
Smith-Lemli-Opitz Sendromu

Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS), 7-dehydrocholesterol reductase (7-DHC) enzimi-ni kodlayan DHCR7 genindeki mutasyon sonucu oluşan 20.000-60.000 canlı doğumda 1 rastlanan otozomal resesif geçişli tek gen hastalığıdır.¹ Pre ve postnatal gelişim geriliği, mikrosefali, dismorfik yüz (dar alın, pitoz, epikantal fold, mikrognati, düşük kulak, kısa burun), ekstremitte anomalileri (postaksiyal polidaktili, sindaktili), yarık damak/dudak, kalp, genital ve diğer sistemlere ait anomaliler mevcuttur.^{1,42} Ultrasonografide artmış NT, kalp anomalileri (AVSD, VSD), santral sinir sistemi anomalileri (mikrosefali, holoprosensefali, korpus kallozum agenezisi vb), ambiguus genitale, fetal gelişim kısıtlılığı ve poli-sindaktili gözlemlenebilir.^{1,43,44} Maternal serumda östriol konsantrasyonu düşüktür.¹ SLOS şüphelenilen olgularda amnios sıvısında 7-DHC seviyelerine bakarak veya DHCR7 gen analizi ile tanı konabilir.¹

Tüberoz Skleroz

Tüberoz Skleroz (TS) sıklığı 6000 canlı doğumda 1 olan, otozomal dominant geçiş gösteren ve tüm vücut sistemlerinde, çoğunlukla santral sinir sistemi, kalp, akciğer, böbrek, kemik ve kan damarlarında, benign hamartamoz lezyonlar ile karakterize genetik bir hastalıktır.⁴⁵ TSC1 (9q34) ve TSC2 (16p13.3) genleri sorumlu tutulmaktadır.⁴⁶

Klinik olarak geniş bir spektrum oluşturur, epilepsi, mental retardasyon ve fasial anjiofibrom triadı olguların %30-40'ında gözlenir.⁴⁵ Olguların %90'nından fazlasında cilt lezyonları, %85'inde ise santral sinir sistemi bulguları vardır, ayrıca tutulum gösteren tüm sistemlere ait bulgular olabilir.⁴⁵ Prenatal ultrasonografi ile kalp, beyin ve böbreklerde lezyonlar saptanabilir.⁴⁵ Kardiyak rabdomiyomlar en erken ve en



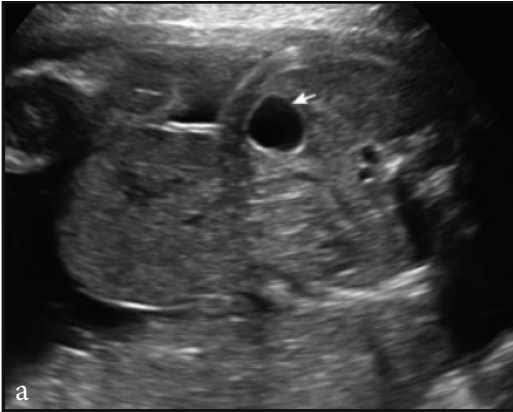
Figür 7: Tüberoz sklerozlu fetusta kardiyak rabdomiyom

sık rastlanılan ultrasonografi bulgusudur (Figür 7).¹⁹ Prenatal kalp tümörlerinin %78-94'ünde TS bildirilmektedir.⁴⁷ Kardiyak rabdomiyomlar ultrasonografik olarak yuvarlak homojen, hiperekojen, intramural veya kavite içine lokalize, çoğunlukla ventriküllerde bulunan ve multiple olabilen lezyonlardır.¹⁹ Nadiren hidrops, ventriküler obstruksiyon, fetal aritmi ve fetal ölüme neden olabilirler.¹⁹ Kardiyak rabdomiyom saptandığında fetal

beynin de ultrasonografi ve gerekiyorsa fetal MR ile değerlendirilmesi uygundur.¹⁹ Prenatal tanı gen analizi ile mümkündür.

Beckwith-Wiedemann Sendromu

Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS), 10.000-13.000 canlı doğumda bir rastlanan, kromozomun 11p15.5 bölgesindeki epigenetik ve genetik değişiklikler sonucu oluşan ve aşırı büyüme ile karakterize bir genetik hastalıktır.⁴⁸ Monozigotik ikizler ve yardımcı üreme tekniği ile oluşan gebeliklerde sıklığı genel popülasyona kıyasla yüksektir.¹ Klinik olarak majör bulgular, makroglossi, omfalosel, lokalize aşırı büyüme ve embriyonik tümörlerdir (multifokal Wilms tümörü, nörofibromatozis), destekleyici bulgular da iri böbrek, yüzde nevüs, polihidramnios, plasentomegali, organomegali ve umbilikal hernidir.^{48,49} BWS, kromozom 11p15.5 bölgesindeki imprinting genlerin ekspresyonundaki bozukluklar sonucu oluştuğu ve bu bozuklukların da delesyon, metilizasyon kazanç veya kaybı veya paternal uniparantel dizomiden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{1,48} Prenatal ultrasonografide, artmış NT, omfalosel, makroglossi, polihidramnios, makrozomi, organomegali ve büyük hidropik multiple kistler içeren plasenta (plasental mezenkimal displazi) gözlenebilir (Figür 8).¹ Prenatal tanıda amniyosentez veya koryon villuslarda (amnios tercih edilir) DNA metilizasyon çalışmaları, kromozomal mikroarray, tek- gen testi ve multigen panelleri uygulanabilir.¹



Figür 8: Beckwith-WiedemannsSendromlu fetusta a-omfalosel b- atipik yüz görünümü

Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis (KF), beyaz ırkta 1/3000-6000 sıklıkta rastlanan otozomal resesif geçişli bir tek gen hastalığıdır.⁵¹ 7. kromozomda bulunan CF transmembrane conductance regulator (CFTR) genindeki mutasyonlara bağlı olarak, epitel hücrelerinde sıvı ve elektrolit geçişini regüle eden CFTR proteini- nin yokluğu, tam veya parsiyel fonksiyonel kaybı sonucu oluşur.⁵²

Klinik olarak kronik solunum yolu enfeksiyonları, bronşektazi, pank-

reas yetmezliği, gastrointestinal disfonksiyon ve erkek infertilitesi vardır.⁵² Semptomlar genellikle geç çocukluk döneminde başlar ve çoğunlukla 3-4. dekatta erken mortaliteye yol açar.⁵¹ KF hastalığında CFTR geninde 2000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ve sık rastlanan mutasyonlar (yaklaşık 30 tanesi-KF panel, en sık $\Delta F508$ mutasyonu) KF hastalarının %50-90'dan sorumludur.⁵³ Prenatal ultrasonografi bulguları olarak, hiperekojen barsak, barsak anslarında dilatasyon ve safra kesesinin gözlenmemesi sayılabilir (Figür 9).⁵² İzole fetal hiperekojen barsağın değerlendirildiği 25 çalışmayı içeren meta-analizde KF oranı %2.2 (%95 CI, 1.0-3.7; 30/1474) olarak bildirilmektedir.⁵⁴ İzole safra kesesi yokluğu olan 170 öploid fetusun meta-analizinde KF oranı %3.1(%95 CI,1.0-6.2) olarak saptandı.⁵⁵ Prenatal tanıda gen analizi ile en yaygın mutasyonlara bakılmaktadır, aile öyküsü varsa bilenen mutasyon değerlendirilir. Maternal kanda hücre dışı fetal DNA testi de prenatal tanı amacıyla kullanılabilir.⁵⁶



Figür 9: Kistik fibrozisde hiperekojen barsak

Holt-Oram Sendromu

Holt-Oram sendromu, 12q24.1 lokalizasyonundaki TBX5 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan otozomal dominant geçişli nadir bir tek gen hastalığıdır.⁵⁷ Kalp ve iskelet sistemi anomalileri ile karakterizedir.⁵⁷ Konjenital kalp anomalisi sıklığı %75-90 oranındadır ve ASD, VSD, AVSD, aritmi ve kompleks kardiak anomaliler gözlenir.^{57,58} İskelet sisteminde, radius veya ulna hipoplazi veya agenezisi ve baş parmak agenezi veya anomalileri mevcuttur.⁵⁷ Radial ray defekt ve baş parmak yokluğu tipik bulgudur (Figür 10).^{57,58}

Genetik sendromlar, prenatal tanı için uygulanan testler, testlerin etkinliği ve hastalıkların tekrarlama riskleri Tablo 2'de gösterildi.



Figür 10: Holt-Oram sendromu kolda radius yokluğu, elde 4 parmak

Tablo 2: Genetik sendromlar, prenatal tanı testleri, testlerin etkinliği ve tekrarlama riskleri

Genetik Sendrom		Test	Etkinliği	Tekrar Riski*
22q2.11DS	%85: 3 Mb delesyon	CMA	>%99	%90 sporadik
	%15: daha küçük delesyon			%10 parental
4p Delesyon	WHSCR, 4p16.3 heterozigot delesyon	CMA	>99%	
5p Delesyon Noonan (OD)	5 ile 40 Mb delesyon	CMA		Çoğu sporadik
	%50 PTPN11; diğer genler	DNA Dizileme	>%60 taranan	%50 sporadik
	SOS1,RAF1, RIT1, KRAS,vb		genlere bağlı	%50 parental
Tuberous sclerosis (OD)	TCS ve TCS 2 genleri	DNA Dizileme	%75-88	%66 sporadik %33 parental
CHARGE (OD)	CHD7 geni	DNA Dizileme	%90-95	Çoğu sporadik
Smith-Lemli-Optiz (OD)	DHCR7 geni (130 farklı mutasyon)	DNA Dizileme	%96	Ebeveynler taşıyıcı %25 tekrar riski
Cornelia de Lange (OD)	NIPBL-%50, diğer genler	DNA Dizileme	%60	Çoğu sporadik
Holt-Oram (OD)	TBX5 gen	DNA Dizileme	%70	%85 sporadik
Kistik fibrosis (OD)	CFTR gen >2000 mutasyon	DNA Dizileme	%60-90	Ebeveynler taşıyıcı %25 tekrar riski

OD, Otozomal dominant; OR, otozomal resesif; CMA,kromozomal mikroarray

*Sporadik %2-3, parental %50 tekrarlama riski

Kaynaklar

- 1- Edelson PK, Dugoff L, Bromley B (2019) Genetic Evaluation of Fetal Sonographic Abnormalities. In Norton ME, Kuller JA, Dugoff L(eds) Perinatal Genetics, New York, Elsevier pp 105- 124
- 2- Gray KJ, Wilkins-Haug L (2016) Ultrasound Features of Fetal Syndromes. In Norton ME(eds) Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 6th edition. New York, Elsevier pp 539- 632
- 3- Goetzinger KR, Odibo AO(2016) Ultrasound Evaluation of Fetal Aneuploidy in the First and Second Trimesters. In Norton ME(eds) Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 6th edition. New York, Elsevier pp 57- 81
- 4- Nyberg DA, Resta R, Luthy DA, et al (1990) Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. *Obstet Gynecol* 76:370
- 5- Bromley B, Benacerraf BB. (2018) Chromosomal abnormalities. In Rumack CM, Levine D (eds) Diagnostic Ultrasound. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences
- 6- Devore GR (2010) Genetic sonography: the historical and clinical role of fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35(5):509–521.
- 7- Mai CT, Kucik JE, Isenburg J, et al.(2013) Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 97(11):709–725.
- 8- Morris JK, Savva GM. (2008) The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 146A(7):827–832.
- 9- Watson WJ, Miller RC, Wax JR et al (2008) Sonographic findings of trisomy 18 in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 27(7):1033–1038.
- 10- Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D et al (2003) Walters C, Chavez D, Vintzileos AM. Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. *J Ultrasound Med*,22(6):581–590
- 11- Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, et al. (2016) Survival of children with trisomy 13 and trisomy 18: a multi-state population-based study. *Am J Med Genet A*. 170A(4):825–837
- 12- Papp C, Beke A, Ban Z, et al (2006) Prenatal diagnosis of trisomy 13: analysis of 28 cases. *J Ultrasound Med*. 25(4):429–435.
- 13- McBride KL, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, et al.(2009) Linkage analysis of left ventricular outflow tract malformations (aortic valve stenosis, coarctation of the aorta, and hypoplastic left heart syndrome). *Eur J Hum Genet*,17(6):811–819.
- 14- Carvalho AB, Guerra Junior G, Baptista MT et al (2010) Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Med Bras*, 56(6):655–659.
- 15- Baena N, De Vigan C, Cariati E, et al.(2004) Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A*,129A(1):16–20
- 16- McWeeney DT, Munne S, Miller RC, et al.(2009) Pregnancy complicated by triploidy: a comparison of the three karyotypes. *Am J Perinatol*. 26(9):641–645.
- 17- Jauniaux E, Brown R, Rodeck C, Nicolaides KH (1996) Prenatal diagnosis of triploidy during the second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 88(6):983–989.
- 18- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al.(2015) 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 1:15071.
- 19- Petracchi F, Sisterna S,Igarzabal L,Wilkins-Haug L (2019) Fetal cardiac abnormalities: Genetic etiologies to be considered. *Prenatal Diagnosis*. 39:758–780.
- 20- Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, et al.(2013) 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol*. 34(7):1687-1694.

- 21- Mlynarski EE, Xie M, Taylor D, et al.(2016) Rare copy number variants and congenital heart defects in the 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Genet.* 135(3):273-285
- 22- Arinami T.(2006) Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Hum Genet.* 51(12):1037-1045
- 23- Battaglia A, Carey JC, South ST. (2015) Wolf-Hirschhorn syndrome: a review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 169:216-223
- 24- Lee W, Van Den Veyver IB(2017) Chromosome 4p deletion syndrome (Wolf-Hirschhorn Syndrome) In D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 626-630
- 25- Lee W, Van Den Veyver IB(2017) Chromosome 5p deletion syndrome (Cri du Chat Syndrome) In D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 631-635
- 26- Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Rodriguez-Perez A, et al (2010) Cri du chat syndrome: a critical review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*15(3):e473-e478
- 27- Kaymak D, Alpaya V, Erenel H et al (2020) Prenatal Diagnosis of 5p Deletion Syndrome with Brain Abnormalities by Ultrasonography and Fetal Magnetic Resonance Imaging: A Case Report, *Fetal and Pediatric Pathology*, 39:446-451
- 28- Goetzinger KR, Cahill AG (2017) Miller-Dieker syndrome (17p13.3 Deletion Syndrome) D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 636-638
- 29- Dobyns WB, Curry CJR, Hoyme HE, et al.(1991) Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Med Genet.* 48:584-594.
- 30- Kato M, Dobyns WB.(2003) Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet.*12:R89-R96.
- 31- Hakami F, Dillon MW, Lebo M et al (2016) Retrospective study of prenatal ultrasound findings in newborns with a Noonan spectrum disorder. *Prenat Diagn.* 36: 418-423
- 32- Linglart L, Gelb BD (2020) Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet.* 184C:73-80
- 33- Gaudineau A, Doray B, Schaefer E, et al. (2013) Postnatal phenotype according to prenatal ultrasound features of Noonan syndrome: a retrospective study of 28 cases. *Prenat Diagn* 33:238-241.
- 34- Ali MM, Chasen ST, Norton ME (2017) Testing for Noonan syndrome after increased nuchal translucency. *Prenat Diagn*,37:750-753.
- 35- Biard JM, Payrat S, Clapuyt P et al (2021) Antenatal diagnosis of CHARGE syndrome: Prenatal ultrasound findings and crucial role of fetal dysmorphic signs. About a series of 10 cases and review of literature. *European Journal of Medical Genetics* 64:104189
- 36- Legendre M, Abadie V, Attié-Bitach T et al (2017) Phenotype and genotype analysis of a French cohort of 119 patients with CHARGE syndrome *Am J Med Genet.*175C:417-430.
- 37- Hefner MA, Fassi E. (2017) Genetic counseling in CHARGE syndrome: diagnostic evaluation through follow up. *Am J Med Genet Part C Semin Med Gen.*175(4):407-416.
- 38- Avagliano L, Bulfamante GP, Massa V (2017) Cornelia de Lange Syndrome: To Diagnose or not to Diagnose In Utero? *Birth Defects Research* 109:771-777
- 39- Panaitescu AM, Duta S, Gica N (2021) A Broader Perspective on the Prenatal Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome: Review of the Literature and Case Presentation *Diagnostics*,11:142.
- 40- Barisic I, Tokic V, Loane M, et al. (2008) Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A.* 146A(1):51-59.

- 41- Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, et al (2008) EUROCAT Working Group. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A* 146A:51–59.
- 42- Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, et al.(1998) Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. *J Med Genet.* 35(7):558–565.
- 43- Hyett JA, Clayton PT, Moscoso G, Nicolaides KH.(1995) Increased first trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 58(4):374–376.
- 44- Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, et al.(2004) Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome: a retrospective survey of 30 cases. *Am J Med Genet A.* 124A(4):423–426.
- 45- Shelley S, Goetzinger KR (2017) Tuberous Sclerosis. In D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 584–587
- 46- Isaacs H.(2009) Perinatal (fetal and neonatal) tuberous sclerosis: a review. *Am J Perinatol.* 26:755–760.
- 47- Saada J, Hadj Rabia S, Fermont L, et al.(2009) Prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyomas: incidence of associated cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 34(2):155–159.
- 48- Tüysüz B, Günes N, Geyik F et al (2021) Investigation of (epi)genotype causes and follow-up manifestations in the patients with classical and atypical phenotype of Beckwith-Wiedemann spectrum. *Am J Med Genet.* 185A:1721–1731
- 49- Brioude F, Kalish JM, Mussa A et al (2018) Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: An international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4): 229–249
- 50- Williams DH, Gauthier DW, Maizels M.(2005) Prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn.* 25(10):879–884.
- 51- Scotet V, L'Hostis C, Férec C (2020) The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes*, 11: 589
- 52- Goetzinger KR (2017) Cystic Fibrosis . In D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 579–581
- 53- Bienvenu T, Lopez M, Girodon E (2020) Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges. *Genes* 2020, 11, 619
- 54- D'Amico A, Buca D, Rizzo G et al (2021) Outcome of fetal echogenic bowel: A systematic review and meta-analysis. *Prenatal Diagnosis*, 41:391–399.
- 55- Di Pasaquou E, Kulev M, Rousseau A et al (2019) Outcome of non-visualization of fetal gallbladder on second-trimester ultrasound: cohort study and systematic review of literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54: 582–588
- 56- Chandler NJ, Ahlfors H, Drury S, et al. (2020) Noninvasive prenatal diagnosis for cystic fibrosis: implementation, uptake, outcome, and implications. *Clin Chem.* 66:207–216.
- 57- Obican S, Maggio L (2017) Holt-Oram Syndrome. In D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 557–559
- 58- Barisic I, Boban L, Greenlees R, et al.(2014) Holt Oram syndrome: a registry-based study in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 9:156.

Yapısal Anomaliler

Bölüm 7 Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri

Bölüm 8 Yüz ve Boyun Anomalileri

Bölüm 9 Konjenital Kalp Hastalıkları

Bölüm 10 Fetal Kalpte Ritim Bozuklukları

Bölüm 11 Venöz Dolaşım Sistemi Anomalileri

Bölüm 12 Solunum Sistemi Anomalileri

Bölüm 13 Konjenital Diyafram Hernisi

Bölüm 14 Abdomen ve Gastrointestinal Sistem Anomalileri

Bölüm 15 Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri

Bölüm 16 Genital Organ Anomalileri ve Cinsel Gelişim Bozuklukları

Bölüm 17 İskelet Sistemi Anomalileri

Bölüm 18 Nonimmün Hidrops Fetalis

Bölüm 19 Fetal Tümörler

Bölüm 20 Fetal Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bölüm 21 Konjenital Yapısal Anomalilere Cerrahi Yaklaşım

Bölüm 22 Gebelik Tahliyesi ve Postmortem İnceleme

Bölüm 7 | Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri

Rıza Madazlı

Fetal merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri, canlı doğumların yaklaşık %0.1-0.2'sinde, ölü doğumların ise %3-6'sında rastlanan anomalilerdir.¹ MSS anomalilerinin büyük çoğunluğu (%52.4) gebelik terminasyonu ve fetal ölüm (%3.5) ile sonuçlanır.² Yapısal anomalilere bağlı infant ölümlerinin %10'undan fazlası da MSS anomalilerine bağlıdır.² MSS anomalileri, konjenital anomalilerin %10.2'sini oluşturur ve 4. sıklıkta saptanan anomalilerdir.² Perinatal mortalite ve morbiditeleri yüksektir ve sağ kalanların önemli bir kısmında yaşam boyu sekellere, nörokognitif ve motor gelişim bozukluklarına neden olurlar.¹

Beyin vücuttaki en karmaşık organdır. Embriyolojik gelişim sürecinde üç basit damlacıktan milyonlarca nöron ve sinapsı içeren ve karmaşık bağlantıları olan son derece sofistike bir organ haline dönüşür. Beynin gelişim süreci ve morfolojisi ultrasonografi ile etkin bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Prenatal ultrasonografinin MSS anomalilerini belirlemedeki sensitivitesi %68-92 arasında bildirilmektedir.³ Ultrasonografi ile fetus beynini değerlendirmeye ve MSS anomalilerini belirlemeye yönelik nörosonografi standartları belirlenmiştir.^{3,4,5,6,7} Bunlara göre;

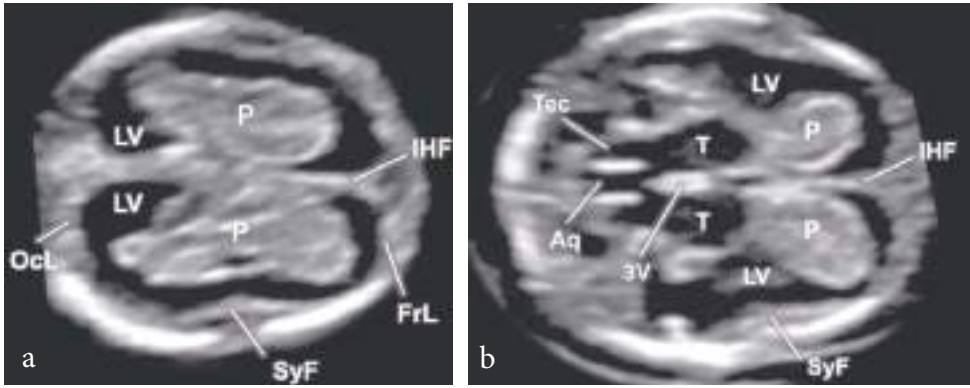
11-14 Gebelik Hafta Ultrasonografisi

Aksial Kesitler; a-Supratalamik veya transventriküler kesit: Kafanın şekli, kafa kemiklerinin varlığı, ortada beyni 2 eşit parçaya bölen ve devamlılık gösteren hiperekojen interhemisferik fissür, her iki yanında lateral ventriküller ve ventriküllerin içini kaplayan koroid pleksuslar ("kelebek (butterfly sign)" görüntüsü) görülür (Figür 1a).^{3,7} **b- Transtalamik kesit:** Transduseri hafif kaudal ve oblik çevirerek elde edilir, falk serebrinin ön 1/3'ü görülür, arkada 3. ventrikül, talamus ve Sylvius kanalı gözlenir (Figür 1b).³ Talamuslar ortada 2 adet anekoik yapıdır, aralarında küçük hipoekojen 3. ventrikül ve talamusların arkasında anekoik diktörtgen şeklinde Sylvius kanalı gözlenir.³

Midsagital Kesit: NT ölçümünün yapıldığı burun kemiğinin, maksilla, mandibula ve yüzün profilinin görüldüğü kesittir. Ortada hipoekoik diensefalon (talamus), arkasında hipoekoik beyin sapı (mesensefalon, pons, medulla oblongata), beyin sapının arkasında posterior fossada hipoekojen 4. ventrikül (intrakranial translusensi (IT)) ve en arkada da sisterna magna gözlenir (Figür 2).^{3,7} Beyin sapı, 4. ventrikül ve sisterna magna, birbirle-

rinden 2 hiperekojen çizgi (anterior çizgi beyin sapının arka duvarı, posterior çizgi koroid pleksus) ile ayrılan 3 paralel hipoejojen bant oluşturur. IT ortadaki hipoejojen banttır ve en geniş yerinden ölçülür, spina bifida tanısında kullanılmaktadır. Diensefalonun üzerinde, onu çevreleyen hiperekojen çizgi de fornıksdır.

Koronal Kesitler; Frontal, transkaudat, transtalamik ve oksipital kesitlerdir (Figür 3).³ Frontal kesitte, interhemisferik fissür, koroid pleksusların anterior kısımları ve orbitalar görülür. Transkaudat kesitte, lateral ventrüküller, aralarında interhemisferik fissür, altında 3. ventrikül ve bazal ganglionlar görülür. Transtalamik kesitte, iki taraflı talamuslar, aralarında 3. ventrikül, lateral ventrüküller görülür. Oksipital kesitte, rudimenter serebellum hemisferler, 4. ventrikül ve beyin sapı görülebilir.³



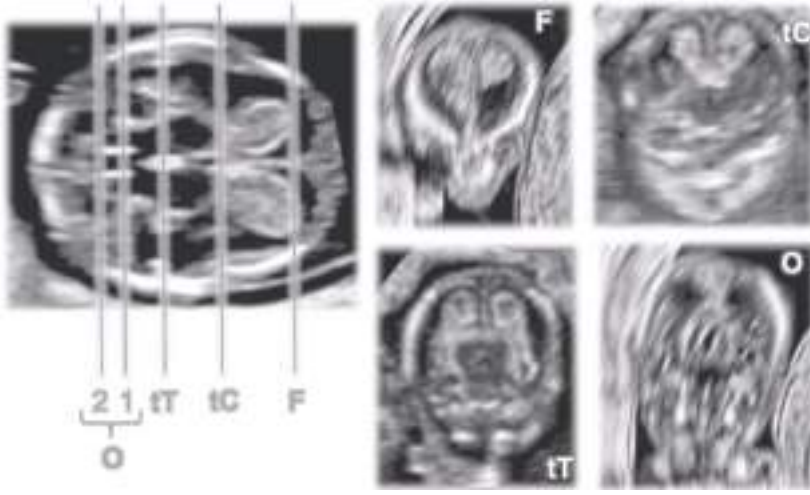
FrL, frontal lob; IHF, interhemisferik fissür; LV, lateral ventrikül; Ocl, oksipital lob; P, koroid pleksus; SyF, Sylvian fissür; 3V, 3.ventrikül ; Aq, Sylvius deliği; T, talamus; Tec, tektum.

Figür 1: 11-14 gebelik hafta ultrasonografisinde a- transventriküler b- transtalamik kesit (Volpe ve ark³)



D, diensefalon; M, mesensefalon; P, pons; 4V, 4. ventrikül; CM, sisterna magna; Md, medula oblongata

Figür 2: 11-14 gebelik hafta ultrasonografisinde midsagittal kesit (Volpe ve ark³)

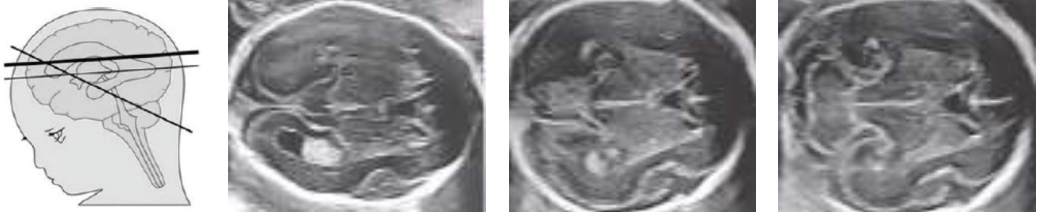


Figür 3: 11-14 gebelik hafta ultrasonografisinde koronal kesitler; frontal (F), transkaudat (tC), trans-talamik (tT), oksipital (O) planlar (Volpe ve ark³)

18-22 Gebelik Hafta Ultrasonografisi

Aksial Kesitler (Figür 4)⁵:

a- Transventriküler kesit; Lateral ventriküllerin ön ve arka boynuzu ve atriyum gözlenir. Lateral ventriküllerin ön kısmı (frontal ya da ön boynuz) virgül şeklinde, içi sıvı dolu yapıdır. Yan duvarları belirgindir ve ortada birbirlerinden kavum septum pellucidum (CSP) ile ayrılırlar. CSP iki ince zar arasındaki sıvı dolu boşluktur. CSP 16. haftadan itibaren görünür hale gelir ve miada yakın kapanmaya başlar. Transabdominal ultrasonografide 18.-37. hafta arasında gözlenir, 16. haftadan önce veya 37. haftadan sonra izlenememesi normal bir bulgudur.⁸ Lateral ventriküllerin arka kısmı atriyum ve arka (oksipital) boynuzdan oluşur. Atriyum karakteristik olarak parlak ve ekojenik görünümlü koroid pleksusun glomusunu içerir, oksipital boynuz ise sıvıyla doludur. Gebeliğin ikinci üçaynında lateral ventrikülün iç ve dış kenarı orta hatta paraleldir. Bu nedenle ultrasonografide parlak çizgiler olarak görülürler. Normal koşullarda koroid pleksusun glomusu, atriyum seviyesinde yan ventrikülü neredeyse tamamen dolduracak şekilde ventrikülün iç ve dış duvarıyla temas halindedir. Ancak bazı olgularda iç duvar ile koroid pleksus arasında az miktarda sıvı olması normal bir durumdur.⁵ Aksial kesitlerde proba uzak olan beyin yarısına ait net görüntü elde edilirken, proba yakın olan beyin yarısına ait net ventrikül görüntüsü elde edilemez.⁵

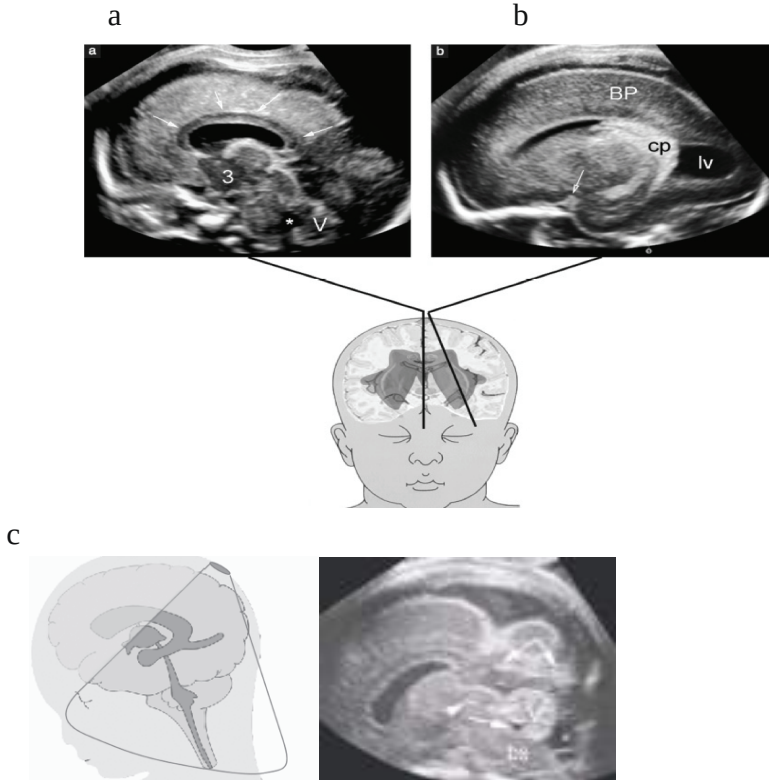


Figür 4: 18-22 Gebelik hafta ultrasonografisi a- transventriküler b- transtalamik c- transserebellar kesitler

b-Transtalamik kesit; Biparietal çapın ölçüldüğü kesittir. Önden arkaya lateral ventriküllerin frontal boynuzları, CSP, talamus ve hipokompal girus gözlenir.

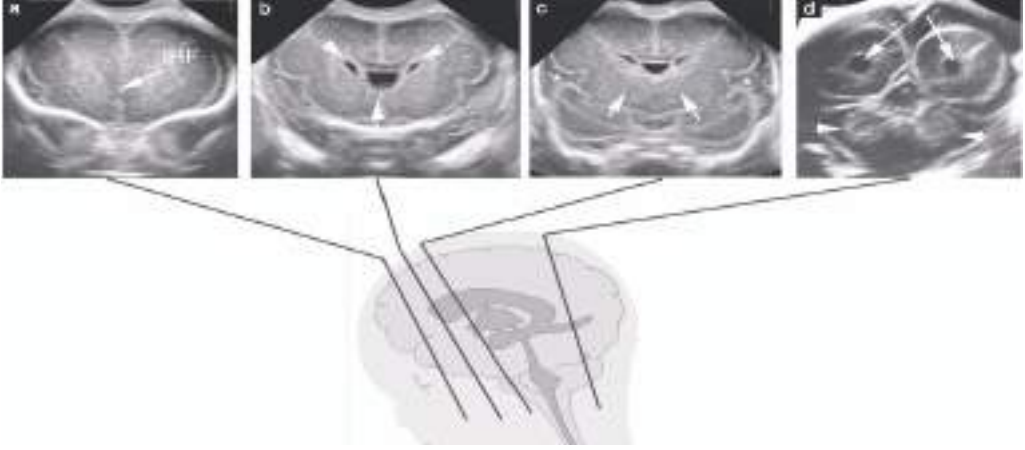
c-Transserebellar kesit; Transventriküler planın biraz aşağısındadır, kesit elde edilirken lateral ventrikülün frontal boynuzları, CSP, talamus, beyincik ve sisterna magna görülecek şekilde prob hafifçe arkaya doğru açılmalıdır. Beyincik yuvarlak şekilli iki yarı kürenin, ortada biraz daha ekojenik vermiş ile birbirine bağlandığı kebek şeklinde bir yapıdır. Sisterna magna beyinciğin arkasındaki sıvı dolu yapıdır. Bu alanda ince septasyonlar görülmesi normaldir ve bunlar damarsal yapı ya da kistik anomali sanılmamalıdır.⁵ Gebeliğin erken dönemlerinde vermiş, dördüncü ventrikülü tamamen kapatmaz ve 19-20 gebelik haftasından önce bu durum vermiste gelişim kusuru olarak değerlendirilmemelidir.⁵

Sagittal Kesitler (Figür 5) ⁶: Sıklıkla çalışılan üç sagittal kesit vardır: ortada midsagittal (median) kesit ve her iki yanda parasagittal kesitler. Midsagittal ya da median kesitte, korpus kallozum (KK) ve tüm unsurları (rostrum, genu, gövde ve kuyruk), CSP, bazı olgularda kavum vergae ve kavum veli interpositi, beyin sapı, pons, vermiş ve arka kafa boşluğu görülür.⁶ Renkli Doppler'in kullanımıyla a.serebri ant, perikallosal arter ile bunların dalları ve Galen veni görülebilir.⁶ Anterior midsagittal kesit, ön fontanelden (yüz öne dönük), posterior midsagittal kesit ise arka fontanelden (yüz arkaya dönük) elde edilir. Anterior midsagittal kesitte, KK, 3.ventrikül ve vermiş görülür. İnfratentorial yapılar posterior midsagittal kesit ile daha iyi değerlendirilir.⁶ Vermiş, 4. ventrikül, pons, mesensefalon, medulla oblongata, tektum ve tela choroidea gözlenir.^{6,9} Fetusların gebelik haftalarına göre midsagittal kesitte elde edilen vermiş, mesensefalon, pons ve medulla oblongata ölçümünün normogramları tarafımızca yayınlandı.⁹ Parasagittal veya oblik kesitler, probu yanlara doğru hafifçe eğerek elde edilir. Lateral ventrikülün tamamı, koroid pleksus, periventriküler beyin dokusu ve özellikle 3. trimesterde beyin korteksi ve insula/Sylvian fissürün önemli kısmı görülür.⁶



Figür 5: 18-22 Gebelik hafta ultrasonografisi a- midsagital b- parasagital c- posterior midsagital kesitler

Koronal Kesitler (Figür 6) 6: Önden arkaya, transfrontal, transkaudat, transtalamik ve transserebellar kesitlerdir. Transfrontal kesitin görüntülenmesi ön fontanelden bakarak elde edilir. Elde edilen resimde orta hattaki interhemisferik fissür kesintiye uğramadan ve her iki tarafta lateral ventriküllerin ön boynuzları görülür. Bu kesit korpus kallozumun genu kısmının önünden geçtiğinden interhemisferik fissür kesintiye uğramaz. Görüntüye giren diğer yapılar sfenoid kemik ve orbitalardır. Transkaudat kesit kaudat çekirdek seviyesinden geçer. Korpus kallozumun genu ya da ön kısmı, interhemisferik fissürü kesintiye uğratır. Lateral ventriküllerin ön boynuzu, CSP, KK ve yanlarda Sylvian fissür gözlenir.⁶ Transtalamik kesit, her iki talamus birbirine çok yakın olarak gözlenir, ortalarında 3. ventrikül görülebilir ve yanlarda Sylvian fissür vardır. Transserebellar kesit veya oksipital kesit arka fontanelden elde edilir. Lateral ventriküllerin oksipital boynuzu ve interhemisferik fissür görüntülenir. Bu kesitte ayrıca beyinciğin her iki yarısı ve vermis de izlenir.



Figür 6: 18-22 Gebelik hafta ultrasonografisi koronal kesitler a- transfontanel, b-transkaudat, c-transtalamik, d- transserebellar (ISUOG⁶)

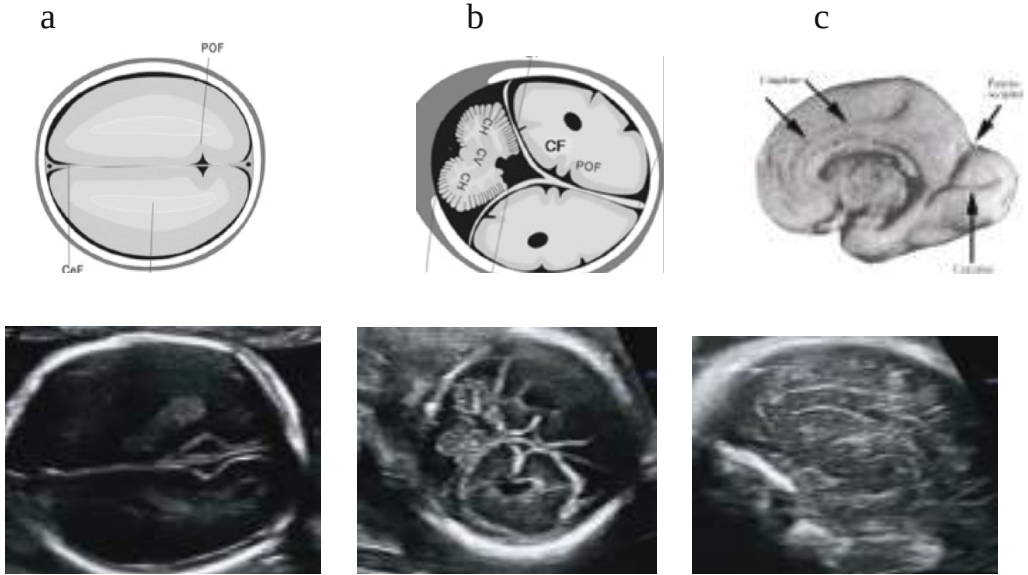
Fetusun omurgasının değerlendirilmesinde üç kesit kullanılır; transvers (aksial), sagittal ve koronal kesitler (Figür 7). Transvers kesit ile omurganın incelenmesi dinamik bir işlemdir, prob omurga boyunca kaydırılarak enine kesitler alınır. Her seviyede omurganın anatomik şekli farklılıklar gösterir. Göğüs kafesi ve bel bölgesindekiler üçgen, boyun bölgesindekiler dörtgen şeklinde ve sakrum çevresindekiler yassıdır.⁶ Sagittal kesitlerde omurga cismi ve arka arkusların kemikleşme merkezleri iki paralel çizgi oluşturup, sakrumda birleşirler. Fetus yüz üstü yatarken, omurga kanalı ve içindeki omurilik görüntülenebilir ve konus medullaris L2-L3 seviyesinde sonlanır. Koronal kesitte ses dalgasının nasıl yönlendirildiğine bağlı olarak bir, iki ya da üç adet paralel çizgi izlenir.



Figür 7: 18-22 Gebelik hafta ultrasonografisi omurga kesitleri a-aksial b-sagittal c-koronal

Sulkus ve Fissürler

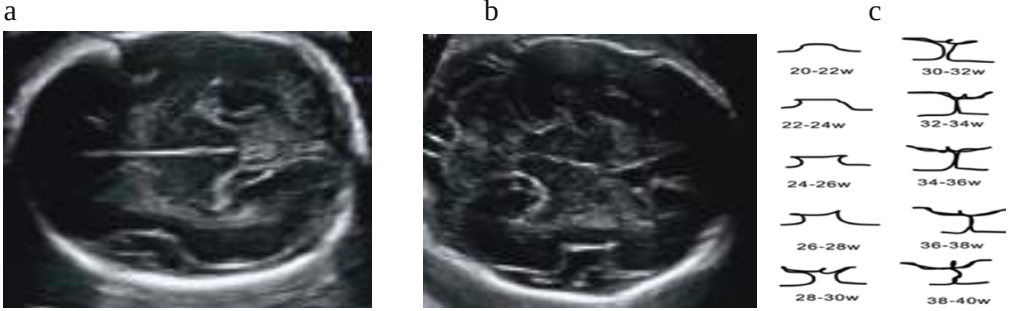
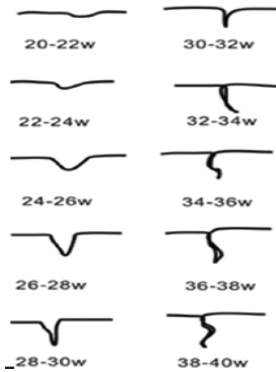
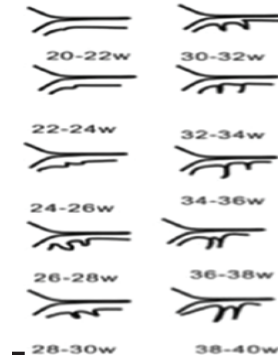
Fetal beyin korteksi 18-22 gebelik haftalarında tamamen düz bir yapıdan doğuma yakın karmaşık girus ve sulkusların (oluklar) olduğu kıvrımlı bir yapıya dönüşür.¹⁰ Sulkuslar, beyin yüzeyinde korteksin içine doğru giren pia ile kaplı oluklardır. Pia hiperekoik olduğundan sulkuslar da ultrasonografide hiperekojen çizgiler olarak gözlenirler.⁷ Sulkuslar bulundukları yere göre gruplandırılmaktadır⁷; a- Medial hemisferik grup; Parieto-okspital sulkus, kalkarin sulkus, singular sulkus ve kallozal sulkus (Figür 8) b-Konveks grup; Sentral, pre ve postsentral sulkus, superior temporal sulkus, c- Inferior grup; Hipokampal fissür ve olfaktör sulkus d-Lateral Fissür; Sylvian fissür. Medial hemisferik grup konveks ve inferior gruptan daha önce oluşur.⁷ Sulkusların ultrasonografide görülme haftaları Tablo 1’de gösterildi.⁷ Aksial kesitlerde probdan uzak olan hemisferdeki sulkuslar daha iyi gözlenirken, koronal kesitlerde her iki hemisferdeki sulkuslar da gözlenir. Sylvian fissür (lateral fissür) 21-22 gebelik haftasında yüzeyden içeri çöküntü olarak başlar, 23-24 gebelik haftasında açılar dikleşir, 25-26 gebelik haftasında dik açı (diktörtgen şekli) oluşturur, 32-34 gebelik haftasında kenarlar birbiriyle birleşerek “T” şeklini alır (operkültizasyon) (Figür 9).^{7,11} Parieto-okspital ve kalkarin sulkusların gebelik haftalarına göre değişimleri de şekilsel olarak Figür 10’da gösterildi.¹²



Figür 8: Medial hemisferik fissürler a- Parieto-okspital fissür, b- kalkarin fissür c- Sulkus singularis

Tablo 1: Sulkusların ultrasonografide görülme haftaları

Sulkus	Görülme gebelik haftası (Fetusların en az %75)
Kallozal	18
Hipokampal	18
Parieto-okspital	20
Kalkarin	22
Singulat	24
Santral	28
Presantral	30
Postsantral	30
Olfaktor	30

**Figür 9:** Sylvian fissür operkülünizasyonu a-20-22 gebelik haftası b-26-28 gebelik haftası c-Şekil ile gösterilmesi**Parieto-okspital sulkus****Kalkarin sulkus****Figür 10:** Parieto-okspital ve kalkarin sulkusların gebelik haftalarına göre değişimlerinin şekilsel olarak gösterilmesi (Chen ve ark¹²)

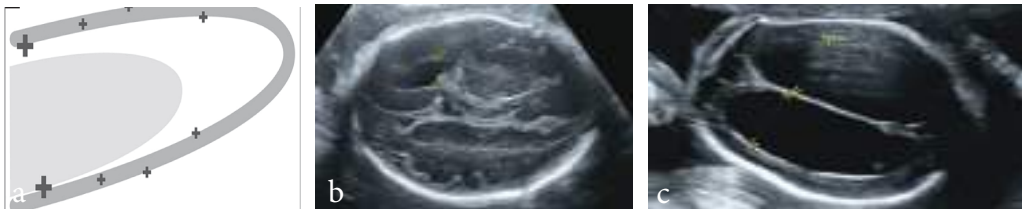
Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri

İnsan beyni dört gelişim aşamasından geçer: (1) dorsal indüksiyon (primer ve sekonder nörulasyon), (2) ventral indüksiyon (ön beyin paterni), (3) nöronal proliferasyon ve göç ve (4) miyelinizasyon. MSS anomalileri de ventrikülomegali, dorsal indüksiyon hataları (nöral tüp defektleri), ventral indüksiyon hataları (holoprozensefaliler), KK agenezisi, arka fossa anomalileri (Dandy-Walker kompleksi, inferior vermician agenezisi, mega sisterna magna vb), kortikal gelişim anomalileri, vasküler malformasyonlar, ve destrüktif lezyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Ventrikülomegali

Fetal ventrikülomegali (VM) prenatal dönemde en sık tanı alan MSS anomalisidir ve canlı doğumlardaki sıklığı %0.3-1.5 arasında bildirilmektedir.^{2,13} VM, herhangi bir gestasyonel haftada, lateral ventrikülün atriyum düzeyinden ölçülen çapının 10 mm'yi aşması olarak tanımlanmaktadır.^{2,14} Ventrikül çapının ortalama değerleri 6.2-7.6 mm arasındadır ve 10 mm üzeri normalin 3-4 standart deviasyon üzerindeki değerleri ifade etmektedir.^{14,15} Ventrikül atriyumu, aksiyal planda talamik çekirdekler ve parieto-okspital sulkus hizasında ventrikülün uzun eksenine dik olarak içten içe ölçülür (Figür 11).⁵ Ventrikülomegali unilateral veya bilateral olabilir, olguların yaklaşık %60'ı unilateral, %40'ı bilateraldir.² Unilateral ve bilateral ventrikülomegalinin etiyojisi ve sonuçları benzerdir, dolayısıyla danışmanlık ve yönetimi de farklılık göstermez.¹⁶ İki lateral ventrikül çapı arasında 2 mm'den fazla fark olması, ventriküler asimetri olarak tanımlanmaktadır.¹⁷ Her iki ventrikül ölçümünün de 10 mm'den az olduğu ventriküler asimetri durumları olumsuz nörogelişimsel sonuçlar ile ilişkili değildir ve normal olarak değerlendirilmelidir.¹⁷

VM, ventrikül dilatasyon derecesine göre 10-15 mm arası hafif, 15 mm üzeri ise ağır VM olarak sınıflandırılmaktadır.^{2,18} VM üç gruba ayrılarak da sınıflandırılabilir; 10-12 mm arası hafif, 13-15 mm arası orta ve 15mm üzeri ağır VM.^{7,18} Hafif ve ağır ventrikülomegali sıklıkları sırasıyla 10.000 canlı doğumda 7.9 ve 3.6 olarak bildirilmektedir.¹⁹ Hidrosefali, çoğunlukla tıkanıklığa bağlı olarak gelişen ve beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı artışına bağlı oluşan VM'leri ifade etmektedir.¹³



Figür 11: a-Ventrikül ölçümü b-hafif ventrikülomegali (11mm) c- ağır ventrikülomegali (18mm)

BOS basıncı intrauterin ölçülmediğinden hidrocefali terimi prenatal dönemde genel anlamda kullanılmamaktadır. Kullanılacaksa da, obstrüksiyonun belirlendiği ağır ventrikülomegeli ve kafa çevresi genişliği ile birlikte olan olgular için kullanılmalıdır.¹³

Etyoloji

VM bir tanı değil, bulgudur. Buz dağının görünen parçasıdır ve altta yatan yapısal ve kromozom anomalileri, enfeksiyonlar ve genetik sendromlar olabilir.² Bütün olası nedenler dışlandıktan sonra ancak izole VM'den bahsedilebilir. Ancak unutulmamalıdır ki, izole kabul edilen olguların da kabaca %10-13'ünde doğum sonrası ilave malformasyonlar saptanabilmektedir.²⁰ VM birkaç farklı mekanizma sonucu oluşabilir;²¹ 1- BOS döngüsündeki bozukluklar; a- Obstrüktif; Monro ve Sylvian kanalı tıkanıklıkları, spina bifida, ensefalosel, Dandy Walker malformasyonlarında Luschka ve Magendie deliklerinin tıkanması, enfeksiyon, tümör veya kanamalarda kanalların tıkanması, b-nonobstrüktif; koroid plexus papillomu, BOS sıvı üretimin artması 2-Nöronal migrasyon bozuklukları; -Lizansefali, şizensefali 3-Nöronal proliferasyon bozuklukları; Megelensefali, mikrosefali, 4-Beyin anomalileri; KK agenezisi, holoprosensefali 5-Destruktif olaylar; Enfeksiyonlar, iskemi, porensfali 6-Genetik sendromlar; Trizomi 13, 18, 21, Apert, Miller-Dieker, Seckel, Smith-Lemli-Oritz, Walker-Warburg, Neu-Laxova, Acrocallosal ve Aicardi sendromları. VM'ye neden olabilecek etyolojik faktörler Tablo 2'de özetlendi.

Kromozom Anomalileri; İlave yapısal anomalisi olan olgularda kromozom anomalisi oranları yüksektir (>%15).²² İlave yapısal anomalisi olmayan hafif (10-12mm), orta (13-15mm) ve ağır (>15mm) VM olgularında kromozom anomalisi oranları sırasıyla %2.7, %14.2 ve %17.4 olarak bildirilmektedir.^{22,23,24} Karyotipi normal olan VM olgularının yaklaşık %7.6'sında kromozom mikroyarray analizi (CMA) ile patolojik kopya sayısı değişiklikleri (CNV) saptanmaktadır.²⁵ Sendromik olmayan VM'li erkek fetusların %5-10'unda LICAM genindeki mutasyona bağlı olarak genetik geçişli X-linked akuaduktal stenoz söz konusudur.²³

Yapısal Anomaliler; İlave sinir sistemi ve diğer sistemlere ait yapısal anomali oranları VM olgularında yüksektir.^{2,13} VM ile ilişkili olabilecek MSS anomalileri, spina bifida, ensefalosel, Dandy Walker malformasyonları, beyin tümörleri, lizansefali, şizensefali, porensfali, KK agenezisi, holoprosensefali vb anomalilerdir.¹⁸ Ağır VM olgularında ilave MSS anomalisi oranları %50-85 dolayında bildirilmektedir.^{13,26} Hafif ve orta VM olgularında ilave sinir sistemi ve diğer sistemlere ait yapısal anomali oranları ise %10-76 arasında değişmektedir ve çoğu çalışmada %50'nin altındadır.^{2,21,22}

Enfeksiyonlar; TORCH grubu enfeksiyonlar serebral atrofi, ependimal fibroze bağlı akuaduktal stenoz veya enflamasyona bağlı BOS üretiminde artışa neden olarak VM yapı-

bilir.¹⁸ İlave yapısal veya kromozom anomalisi olmayan ağır VM olgularında %10-20 dolayında fetal enfeksiyon sıklığı bildirilmektedir.²¹ Hafif VM (10-15mm) olgularında fetal enfeksiyon oranları (CMV; toksoplazma, Zika virüs vb) ise %1-5 dolayındadır.^{18,21}

Tablo 2: Ventrikülomegaliye neden olabilecek etyolojik faktörler

1-BOS dolaşım sorunu

Obstrüktif

- Internal – Aq.Sylvius (yapısal, enfeksiyon,pıhtı)
- Eksternal - Chiari II (spina bifida), Dandy Walker

Non-Obstrüktif

- Aşırı üretim (CP papiloma)
- Emilim azalma (enfeksiyon)

2-Periventriküler lezyonlar

Malformasyon

- Korpus kallozum agenezi
- Neuronal proliferasyon ve migrasyon anomaleri
- Kortikal anomaliler

Destrüktif

- Tumor ve kistler
- Vasküler lezyonlar
- Enfeksiyonlar

Sendromlar

Kromozom

Gen

Diğer

Değerlendirme ve Prognoz

VM tanısı konulduktan sonra öncelikle olası etyolojik neden araştırılır. Ultrasonografi ile yapısal anomaliler açısından tüm sistemler detaylı olarak araştırılmalıdır. MSS detaylı nörosonografik standartlara uygun olarak değerlendirilmelidir.¹⁴ VM'ye neden olabilecek MSS anomalilerini belirlemeye yönelik her iki ventrikül, talamus, KK, germinal matriks, serebellum ve posterior fossa incelenmelidir.¹⁴ Fetal enfeksiyonlar ve genetik sendromları belirlemeye yönelik ultrasonografi bulguları da değerlendirilmelidir.

Fetal manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) izole hafif ve orta VM (10-15mm) olgularında intrakranial anomalileri belirlemede ultrasonografiye olan üstünlüğünü değerlendirmek amacıyla yapılan 16 çalışmanın (1159 fetus) meta-analizinde, MRG'nin fetüslerin %10'unda (%95 CI, 6.2–14.5) ultrasonografi ile saptanamayan kranial anomalileri saptadığı, detaylı nörosonografi ve standart ultrasonografi uygulamalarında bu oranların sırasıyla %5 (%95 CI, 3.0–7.0) ve %16.8 (95%CI, 8.3–27.6) olduğu bildirildi.²⁷ MRG'nin de fetal kranial anomalileri kaçırma oranı %0.9 (%95 CI, 0.04–1.5) olarak saptandı.²⁷ Detaylı nörosonografi ile kaçırılarak fetal MRG'da saptanan kollazal, posterior fossa, kortikal ve hemorajik anomali oranları sırasıyla %0.7, %0.4, %1.6 ve %1.1 olarak bildirildi.²⁷ İtalya, İngiltere ve İspanya'dan 15 merkezin dahil edildiği çok merkezli çalışmada, izole hafif ve orta VM'si olan 556 fetusda MRG'nin %5.4 olguda ultrasonografi ile saptanamayan kranial anomalileri saptadığı belirlendi.²⁸ MRG ile belirlenen anomaliler, kortikal migrasyon anomalileri veya kanama gibi ultrasonografi ile saptanması zor olan anomalilerdir.²⁸ İngiltere'de yapılan çok merkezli MERIDIAN çalışmasında hafif ve orta VM (10-15mm) olgularında ultrasonografi ve MRG'de kranial anomali yakalama oranları sırasıyla %68 ve %93 olarak saptandı ve fetal MRG'nin %20 olguda tanı ve prognozda değişikliğe neden olduğu bildirildi.²⁹ İzole hafif ve orta VM olgularında detaylı nörosonografi ile kafanın değerlendirilmesi ve gerek duyulan olgularda 22-24 gebelik haftasından sonra fetal MRG tetkiki yapılması önerilmektedir.³⁰

VM olgularında karyotip analizi ve CMA yapılmalıdır ve gerekli görülen olgularda da tek gen hastalıklarını belirlemeye yönelik tüm ekzom dizileme (WES) istenebilir.^{18,30} Fetal enfeksiyonlar açısından CMV ve toksoplazma başta olmak üzere TORCH taraması yapılmalıdır.^{18,30}

Prognoz: VM'de prognoz başlıca iki faktöre bağlıdır, altta yatan etyolojik neden ve ventrikülomegalinin ağırlığı.^{2,13} Alta yatan etyolojik nedene göre prognoz Tablo 3'de gösterildi. İntra veya ekstrakranial malformasyonların olması morbidite/mortaliteyi kabaca %6'lardan %56'lara, nörolojik gelişim bozukluğu oranlarını da %9–36'lardan %84'lere çıkarır.^{13,26,31,32} İzole ağır VM (>15mm) olgularının değerlendirildiği (11 çalışma, 137 fetus) meta-analizde, surviv %87.9 (%95 CI, 75.6–96.2), hafif/orta nörolojik defisit %18.6 (%95 CI, 7.2–33.8), ağır nörolojik defisit %39.6 (%95 CI, 30.0–50.0) ve nörolojik sekelsiz surviv oranı %42.2 (%95CI, 27.5–57.6) olarak bildirilmektedir.³³ İzole hafif-orta VM'de anormal nörolojik gelişim oranı %0 ile %8 arasında değişmektedir.^{34,35,36} Takipte fetal VM'nin artması da kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir.^{13,37} Genel olarak intrauterin saptanan VM'lerin %29'unda rezolüsyon, %14'ünde progresyon ve %57'sinin ise değişmediği bildirilmektedir.³⁸

Tablo 3: Ventrikülomegalide etyolojik nedene göre prognoz

	Neden	Prognoz
Serebral Atrofi	Enfeksiyon	Kötü
	Beyaz madde hasarı	Kötü, yaygınsa
	Fokal enfarkt	Kötü, yaygınsa
BOS tıkanıklık	Aqueduct stenoz	Değişken
	Dand-Walker	Kötü
	Arnold-Chiari	Kötü
	X-linked hidrosefali	Değişken
BOS emilim azalma	Intraventriküler kanama	İyi, küçükse
	Subaraknoid kanama	İyi
	Enfeksiyon	Kötü
BOS üretim artma	Koroid pleksus papilom	İyi, erken tedavi
Gelişim anomali	Ensefalosel	Kötü
	Holoprozensefali	Kötü
	Korpus kallosum agenezi	Değişken
	Lisensefali	Kötü
	Nöral migrasyon anomali	Kötü
Kromozom ve Genetik	Trizomi 13,18,21	Kötü
	Sendromlar (Apert, Miller-Dieker)	Kötü

Nöral Tüp Defektleri

Embriyonun dorsalinde (sırt kısmında) orta hatta, kranialden kaudale doğru uzanan ve primitif çizgi adı verilen bir oluk vardır. Üçüncü embriyolojik hafta içerisinde primitif çizgi kaudale doğru regrese olur ve yerini notokord adı verilen tubular bir yapıya bırakır.³⁹ Notokord ile üzerindeki ektodermin etkileşimi sonucu ektoderm kalınlaşmaya başlar ve nöral tabakayı (neural plate) oluşturur. Bu tabakanın her iki yanı yükselti (neural fold) yaparak ortalarında boylu boyunca uzanan çukurumsu bir oluk oluşturur (neural groove). Nöral katlantılar kabarıklıklarını arttırarak orta hatta doğru yaklaşır ve ilk olarak servikal bölgeden başlayarak kaudal ve sefalik yöne doğru bir fermuar gibi kapanarak

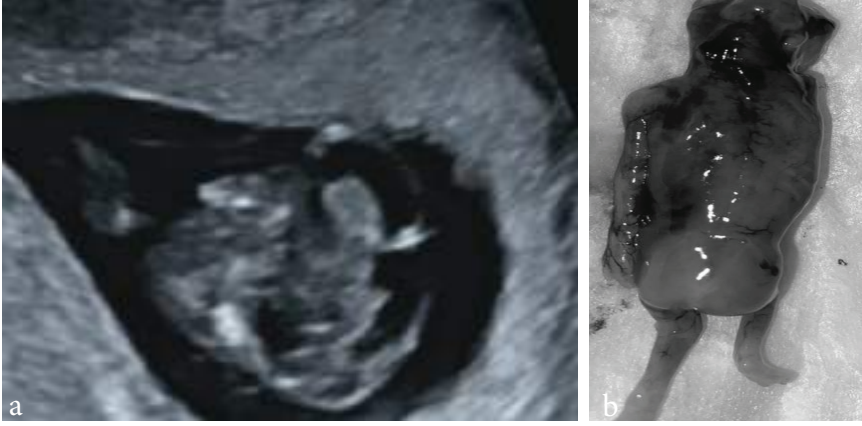
nöral tüp oluşturur.⁴⁰ Nöral tüp oluşumu 4. embriyolojik haftanın ortalarında tamamlanır (Primer nörolasyon).³⁹ Böylece nöroektoderm ile kütanöz ektoderm birbirinden ayrılmış olur. Bu evrede spinal kord 2. sakral segmente kadar oluşur, konus medullaris ve filum terminale daha sonra gelişir. Beşinci-altıncı gebelik haftalarında embriyonun distal kesimindeki pluripotent hücrelerden oluşan kaudal hücre kitlesi, spinal kordun distal kesimini şekillendirir ve sekonder nöral tüp meydana gelir.³⁹ Sekonder nöral tüp başlangıçta soliddir, takiben 'geriye doğru farklılaşma' adı verilen bir süreçle kavitasyona gider ve nihayetinde de konus medullaris ve filum terminale oluşur (Sekonder nörolasyon).³⁹

Notokord erken bölünürse diastematomiyeli, nöroenterik kanal açık kalırsa dorsal enterik fistül veya nöroenterik kist, notokordda segmental kayıp olursa da kaudal agenezi veya segmental spinal disgenezi gibi malformasyonlar gelişir.³⁹ Primer nörolasyon evresinde, nöral tüpün kapanması yetersiz kalırsa nöral tüp defektleri (NTD) oluşur.³⁹ Sekonder nörolasyon evresindeki bozukluklar, persistan terminal ventrikül, gergin omurilik (tethered kord) ve terminal miyelosistozel gibi malformasyonlara yol açar.³⁹

Nöral tüp defektleri dorsal indüksiyon hataları sonucu oluşur ve sıklığı etnik, sosyo ekonomik ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte, kabaca 1000 doğumda 1 olarak bildirilmektedir.⁴¹ NTD klinik spektrumu defektin olduğu bölgeye göre; kranial ise anensefal, ensefalosel, kaudal ise sakral spina bifida, tüm kanal açık ise krani-orasizis veya iniensefali oluşur.⁴¹ Defektin üzeri cilt ile kapalı veya açık olabilir. Spinal disrafizm tanımı, deri, kas, kemik, meninksler ve nöral dokuyu içeren arka orta hat yapılarının anormal bir şekilde farklılaşması ve/veya kapanması ile karakterize doğumsal spinal hastalıkları ifade etmektedir.⁴² NTD'lerin %57'si spina bifida, %33'ü anensefali ve %10'u ensefaloseldir.⁴¹

Eksensefali-Anensefali Sekansı

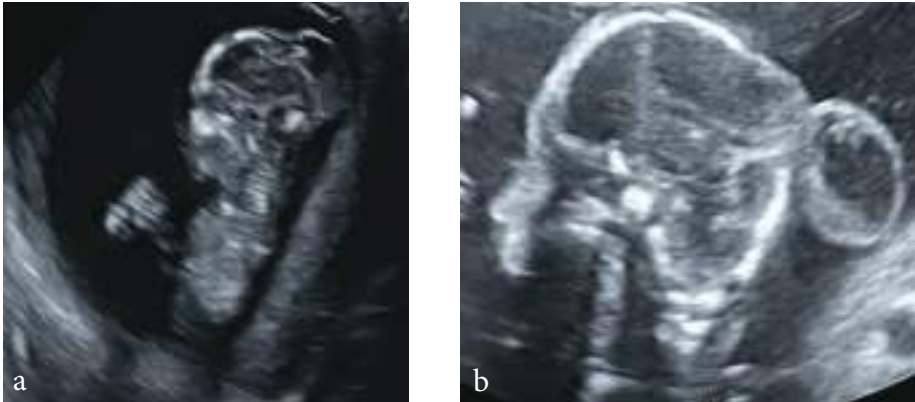
Anensefali sıklığı 10.000 doğumda 3 dolayında bildirilmektedir.⁴³ Genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak nöral tüpün kranial kısmının kapanmaması sonucu kalvarium kemikleri oluşmaz (eksensefali, akrani) ve amnios sıvısı ile temas halinde kalan beyin dokusu da ilerleyen süreçte kaybolarak anensefali oluşur.⁴⁴ Eksensefali-anensefali 1. ve 2. trimester ultrasonografi ile %100 oranında tespit edilmektedir.⁴⁵ Eksensefali kafa kemiklerinin olmadığı beyinin amorf bir kitle olarak görüldüğü bir yapı olarak izlenir, anensefali de beyin dokusu da gözükmez ("Mickey Mouse") (Figür 12). Diğer MSS anomalileri (iniensefali vb), yüz, kalp, iskelet, böbrek ve gastrointestinal sistem anomaliler de %26-50 oranında eşlik eder.^{2,43} Olguların yaklaşık %2'sinde anöploidi (trizomi 21,18,13), triploidi, genetik delesyon ve duplikasyonlar vardır.⁴⁶ Anensefali gebelik terminasyonu gerektirir. NTD tekrarlamaya riskini azaltmak için sonraki gebelikte günde 4mg folik asit takviyesi önerilmektedir.⁴³



Figür 12: a-12 gebelik haftasında akrania ultrasonografisi b- Anansefal tahlili fotoğrafı

Ensefalosel

Sefalosel kafa kemiklerindeki defekten beyin, beyin zarı veya ikisinin birden fıtıklaşmasıdır.⁴⁴ Ensefalosel fıtık kesesi içinde beyin dokusu bulunması, meningoel ise yalnızca BOS'un bulunmasıdır.⁴⁴ Ensefalosel, meningoselden 10 kat daha siktir.⁴⁴ Ensefalosel veya sefalosel sıklığı 10.000 doğumda 0.8 oranında bildirilmektedir.⁴⁷ Kafa kemiğindeki defekt oksipital (%75–85), frontal (%12), parietal (%13–15) veya temporal kemiklerde olabilir.² Ensefaloselerin yaklaşık %80'i cilt ve kalın membran ile kapalıdır ve dolayısıyla maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP) yükselmez.⁴⁴ Ensefaloselde tekrarlama riski yaklaşık %8.9'dur (NTD'lerde genel anlamda %3.8'dir), Meckel-Gruber sendromunun parçası ise bu %25'e çıkar.⁴⁸ Ultrasonografik olarak kafadaki defekten dışarı fıtıklaşmış yapı olarak gözlenir ve %80'e varan oranda 1. trimester ultrasonografisinde tanı konulur (Figür 13).⁴⁴



Figür 13: a-13 gebelik haftasında oksipital ensefalosel b- 17 gebelik hafta parietel ensefalosel

Ensefalosel kromozom anomalileri ve Meckel-Gruber, Walker-Warburg veya Knobloch sendromları ile birlikte olabilir.⁴⁴ İlave yapısal anomaliler sıktır. Karyotip ve mikroarray analizi önerilmektedir.⁴⁴ Gebelik terminasyonu seçenek olarak sunulabilir.

Kranioraşizis

Nöral tüpün kranial ve spinal kısımlarının tamamının açık olmasıdır. Açık NTD'nin en ağır formudur ve sıklığı 10.000 doğumda 0.1'dir.⁴⁹ Açıklık midbrainden başlar, telensefalon, hindbrain ve spinal kanal açıktır, dismorfik yüz görünümü vardır (Figür 14).

İniensefali

Oksipital kemik defekti, omurganın serviko-toraksik kısmında açıklık ve başta ekstansiyon vardır.⁷ Omurga kısadır, boyun gelişmemiştir.⁷



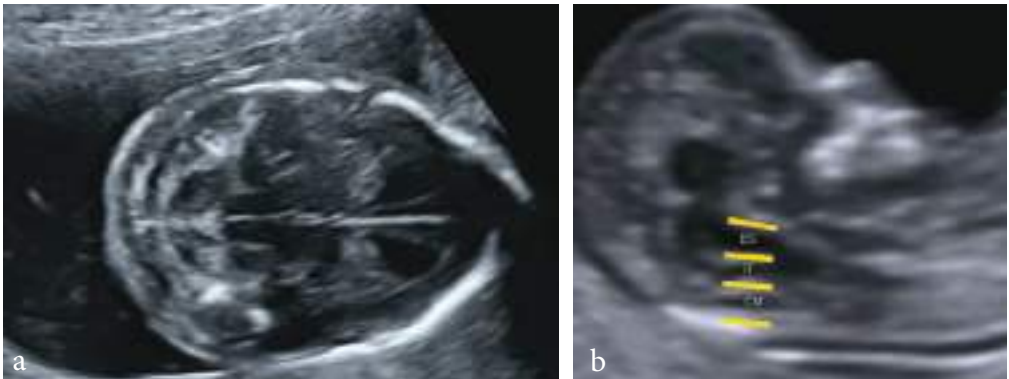
Figür 14: 12 gebelik haftalık kranioraşizis

Spina Bifida

Spina bifida, vertebraların arka osseöz elemanlarının tam kapanmamasını veya tam olmayan füzyonunu ifade eder. En sık olarak lumbosakral bölgede olur, sonra sırasıyla sakral, torakolumbar ve servikal bölgelerde de olabilir.⁷ Lezyonların %85-90'ı açık (cilt ve ciltaltı defekti var), %10-15'i ise kapalıdır (lezyon cilt ile kapalı).⁷ Açık spina bifida'da BOS amnios sıvısı içine geçer. BOS sistemi içinde basınç düşerek, serebellum ve medulla oblangatanın foreman magnumdan fıtıklaşmasına (Chiari II malformasyonu) neden olur.⁷ Bu durumun açık spina bifida'da kafa içi bulgularının ortaya çıkmasına ve MSAFP yükselmesine neden olur. Açık spina bifida meningoel (meninkslerin herniye olması, kese var içinde sinir dokusu yok), meningomiyelosel (kese içinde sinir dolusunun olması) ve

miyeloşizis (omurga açık, kese yok, omurilik direk olarak amnios sıvısı ile temas halinde) olarak görülebilir.⁷ Açık spina bifida sıklığı 10.000 doğumda 1.8-2 dolayındadır ve diyabetik ve obez gebeliklerde, antiepileptik, warfarin ve vitamin A kullananlarda sıklığı artmaktadır.⁵⁰ Tekrarlama riski %2-4'dür ve perikonsepsiyonel folik asit takviyesi önerilmektedir.⁵⁰ Gebelikten 3 ay önce başlanan günde 4 mg folik asit takviyesi spina bifida tekrarlama riskini %1'e indirmektedir.⁵⁰

Spina bifidanın %90-100 dolayında prenatal tanısı mümkündür.⁵⁰ Prenatal tanıda altın standart ultrasonografidir. Açık spina bifidanın ikinci trimesterdeki (18-22 gebelik hafta) ultrasonografi bulguları, kafa ve spinal bulgular olarak değerlendirilebilir. Kafa bulguları temporal kemiklerin düzleşmesi (limon bulgusu), ventrikülomegali, lateral ventrikül posterior hornun ucunun sivrileşmesi serebellum herniasyonu (Chiari II malformasyonu, "banana sign") ve sisterna magnanın kapanmasıdır (Figür 15a).^{7,50,51} Omurga da her 3 kesitte değerlendirilerek mevcut defekt saptanabilir (arkada açıklık V veya U şeklinde vertebra, kesenin görünmesi).⁷ Birinci trimesterde spina bifida taraması için intrakranial translucency (IT) bakılması önerilmektedir.⁵² IT, 11-14 gebelik haftaları arasında kafanın midsagital kesitinde (NT ölçülen kesit) değerlendirilir ve 4. ventriküle karşılık gelmektedir. CRL 45mm (11 hafta) ve CRL 84mm'de (13.6 hafta) ortalama değerleri sırasıyla 1.5mm ve 2.5 mm olarak bildirilmektedir.⁵³ IT ölçümünün yapıldığı midsagital kesitte önden arkaya 4 hiperekojen çizgi ve aralarında 3 hipoejojen bölge mevcuttur (Figür 15b).⁵² İlk 2 paralel çizgi beyin sapının üst ve alt kenarları, 3. çizgi 4. ventriküldeki korooid pleksus ve 4. çizgi ise okipital kemiktir. Hipoejoik 3 alan da, beyin sapı, 4. ventrikül (IT) ve sisterna magnadır. Açık spina bifida da beynin arkaya doğru yer değiştirmesi 4. ventrikül veya sisterna magnanın daralmasına neden olur.⁵² Maruotti ve ark'nın yaptığı meta-analizde IT'nin görülmemesi veya küçük ölçülmesinin spina bifida tanısındaki sensitivitesi %53.5 (%95 CI 42.4-64.3), spesifitesi %99.7 (%95 CI 99.6-99.8), pozitif LR



Figür 15: a-Spina bifidada kafada limon ve muz bulgusu b-1. trimesterde midsagital kesitte 4 hiperekojen çizgi ve aralarında 3 hipoejojen bölge

62.1 (%95 CI 12.2–317) ve negatif LR 0.55 (%95CI 0.45–0.68) olarak saptandı.⁵⁴ 11-14 gebelik haftası ultrasonografisinde 4-çizgi görüntüsünün kaybolmasının (IT ve/veya sista magna görülüyor) açık spina bifida tanısındaki sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla %66.1 (%95 CI 56–75) ve %99.6 (%95 CI 98.2–99.9) olarak bildirildi.⁵⁵ İkinci trimesterde MSAFP ölçümünün açık spina bifida tanısındaki sensitivitesi %90, yanlış pozitiflik oranı ise %1-3 dolayındadır.⁵⁶

Spina bifida tanısı konulan fetuslarda ilave yapısal anomalileri (%20-30 oranında mevcuttur) belirlemek amacıyla detaylı ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır.^{50,57} Omurgadaki defektin yeri, ventrikülomegali ve talipes varlığı değerlendirilmelidir.⁵⁰ Di Mascio ve ark'nın yaptığı meta-analizde ultrasonografi ve MRG'nin omurgadaki lezyonun yerini doğru belirlemedeki etkinliği sırasıyla %40 ve %42.5 olarak saptandı.⁵⁸ Amniyosentez ve karyotip analizi yapılması önerilmektedir.⁵⁰ Spina bifida olgularında 37 gebelik haftasından önce doğum oranları %15-20 dolayında bildirilmektedir.⁵⁰ Sezaryen ile doğumun vaginal doğuma kıyasla yeni doğanlardaki nörolojik sonuçlar açısından anlamlı bir yararı olmadığı bildirilmektedir.⁵⁹

Spinal defektin prenatal dönemde kapatılması BOS kaybını ve nörolojik hasarı önlemeyi amaçlamaktadır. Spina bifidanın prenatal tedavisi başlıca 3 yöntem ile yapılmaktadır; 1-Histerotomi ile açık cerrahi onarım, 2- laparotomi ile uterusu açığa çıkarıp, histerotomi yapmadan fetoskopik onarım ve 3- Ciltten (perkutanöz) fetoskopik cerrahi spina bifida onarımı.⁵⁰ İlk olarak uygulanan ve "Management of Myelomeningocele Study" (MoMs trial) çalışması ile sınanan açık cerrahi girişimde, prenatal tedavinin postnatal tedaviye kıyasla hindbrain herniasyonunu %32 oranında geriye çevirdiği, ventrikülo-peritoneal şant gereksinimini azalttığı (%40 vs %82), alt ekstremitte fonksiyonlarını arttırdığı (%42 daha iyi fonksiyon) ve 30 aylıkta yürüme olasılığını arttırdığı (%42 vs %21) gösterildi.⁶⁰ Ancak açık cerrahi uygulamanın erken membran rüptürü (%46), erken doğum (%38) ve maternal perioperatif riskleri (pulmoner ödem, koryoamniyonit vb) ve sezaryen ile doğum gereksinimi riskleri mevcuttur.^{50,61} Ayrıca %9-14 oranında bir sonraki gebelikte uterus rüptürü ve %50 oranında da fetal kayıp riski bildirilmektedir.⁶² Prenatal spina bifida cerrahisi kriterleri olarak; tekil gebelik, lezyon sınırı T1-S1, hindbrain fıtıklaşması mevcudiyeti, 19-25.9 gebelik haftası arası, normal karyotip ve sağlıklı annedir.⁶⁰ Sanz Cortes ve ark'nın çok merkezli 300 fetoskopik spina bifida cerrahisi sonuçlarına göre; 285'inde fetoskopik cerrahinin tamamlandığı, 5 olguda fetal kayıp olduğu, 1 yılı geçen 208 olguda, 7 ölüm (%3.4), geriye kalan olguların da %43.8'ine şant uygulandığı bildirildi.⁶³ Fetoskopik ve açık cerrahi girişimlerin benzer sonuçlara sahip olduğu belirlendi.⁶³

Gergin Omurilik Sendromu (Tethered Kord Sendromu)

Fetal gelişim sürecinde kolumna vertebralis omurlikten daha hızlı gelişir ve omuriliğin en alttaki kısmı yukarı doğru çekilerek erişkindeki L1 hizasına gelir.² Gergin omurilik

sendromunda, L1 hizasında sonlanması gereken omurilik daha aşağılarda sonlanır ve gerilir. Omuriliğin gerilmesi, iyi kanlanamaması ve oksijen alamaması neticesinde, nörolojik sorunlara yol açar. Gergin omurilik sendromu edinsel veya NTD'ye bağlı olarak konjenital olabilir. Omuriliğin alt ucu (konus medullaris) iğne ucu şeklinde üçgen hipoekojen yapı olarak gözlenir ve böbreğin üst ucuna yakın (T11) veya son kaburganın altı (T12) hizasında sonlanır. Tethered kordda sonlanma yeri L2'nin altındadır (Figür 16).²



Figür 16: Konus medüllerisin sonlanma yeri

Diastematomyeli (Ayrık Kord)

Alt torasik ve üst lomber kordun kemik veya kıkırdak dokuyla iki hemikorda ayrılmasıdır.² Ultrasonografik olarak koronal kesitte spinal kanal geniştir ve ortasında ekojen kemik fragmentler vardır (Figür 21). İlave yapısal anomaliler sıktır, izole olgularda prognoz iyidir.⁶⁴

Holoprozensefali

Embriyonun rostral ucundaki ventral indüksiyon hataları sonucunda prozensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin), rombensefalon (arka beyin) ve yüzde anomaliler oluşur. Prozensefalonun telensefalon (beyin lobları ve lateral ventriküller) ve diensefalon (talamus ve 3. ventrikül) gelişir.⁷ Prozensefalon 5-6. gebelik haftalarında sağ ve sol serebral hemisferlere ayrışır ve orta hattın her 2 tarafında bazal ganglionlar oluşur.⁷ Prozensefalik veziküllerin oluşmamasına aprozensefali, telensefalonun oluşamayıp (beyin lobları), diensefalonun (talamus) oluşmasına ise atelensefali denir.⁷ Bu iki patoloji çok nadirdir. Ön beyin yapılarının (prozensefalon) oluşumu esnasında beyin yapılarının ayrışmasındaki (klivajındaki) total veya subtotal başarısızlıklar sonucu gelişen, yüz ve beyin bir dizi malformasyonunu içeren orta hat gelişim anomalileri spektrumuna holoprozensefali (HPE) denir.² HPE sıklığı embriyogenez aşamasında 1/200-250 iken, canlı doğumlarda ki sıklığı 0.4-1.2/10.000 olarak bildirilmektedir.⁶⁵

HPE, ilave yapısal ve kromozom anomalileri ile yakından ilişkilidir.² Ön beyin ve yüz orta hattı aynı prekordal mezodermden geliştiğinden HPE olgularının yaklaşık %80'ninde yüz orta hat anomalileri mevcuttur.⁶⁶ En ağır formları siklopia (tek göz), proboscis (yüzde burnu temsil eden, orbitanın altında veya üstünde yer alan silindirik oluşum, hortum), sebosefali (ağır hipotelorizm, tek burun deliği), etnosefali (ağır hipotelorizm ve gözler arasında proboscis), daha hafif formları da yarık damak/dudak, hipotelorizm ve burun kökü basıklığıdır.^{44,66} Ayrıca MSS (mikrosefali, makrosefali, Dandy-Walker malformasyonu vb), kalp, gastrointestinal ve iskelet sistemi anomalileri de eşlik edebilir.⁴⁴ Kromozom anomalisi oranları %25-50 dolayında bildirilmektedir ve en sık olarak trizomi 13 (%75'i), triploidi (%20'si) ve trizomi 18 (%1-2'si) saptanır.^{44,67} Etyolojik olarak tek gen hastalıkları (SHH 7q36, ZIC2 13q32, SIX3 2p21, TGIF 18p11.3, PCTH, TDGF1, GLI2, FOXH1, NODAL, DISP1, GAS1, FGF8) ve sendromlar da (%18-25'inde, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Pseudo trizomi 13, Meckel sendromu, Steinfeld sendromu) sorumlu olabilir.^{2,67}

HPE, bölünmedeki defektin ağırlığına bağlı olarak geniş bir spektrum oluşturur. DeMeyer sınıflamasına göre klasik tipleri alobar, semilobar ve lobar HPE'dir.⁶⁸ Klasik tiplere göre daha ağır formları aprozenesefali ve atelensefali, daha hafif formları ise middle interhemisferik varyant (MIH) ve septopreoptik varyantır.⁶⁸ Alobar, semilobar, lobar HPE ve MIH özellikleri Tablo 4'de özetlendi.⁶⁹ Alobar HLE'de tamamen veya tamama yakın prozenesefalon ayrışım defekti vardır. Tek bir serebral kitle (holosfer) kafanın arkasında bir kitle olarak durur (pankek, kupa veya top gibi) ve önde tek bir ventrikül vardır (monoventrikül).^{7,69} Bazen beyin kitlesinin arkasında dorsal kese veya kist görülebilir. İnterhemisferik fisür (İHF) ve KK yoktur.⁶⁹ Semilobar'da prozenesefelondaki klivaj yalnızca oksipital bölgede gerçekleşir. Beyinin frontal ve temporal bölgeleri bölünmez. Lateral ventriküllerin posterior boynuzları ayrıışmıştır, gövde ve ön boynuzlar ayrıışmamıştır ve orta hatta birleşik olarak gözlenir.⁷ Ön tarafta İHF, falks serebri yoktur, arkada oksipital loblar arasında İHF vardır.⁷ Yüz malformasyonları hafiftir, mikrosefali ve ağır motor ve nörolojik bozukluklar vardır.⁶⁹ Lobar HLE'de oksipital ve pariyetal loblar, lateral ventriküllerin posterior boynuzları ve gövdeleri ayrıışmıştır. Lateral ventrikülün ön boynuzları ayrıışmamıştır ve tek boşluk şeklindedir. İHF oksipital ve parietal loblar arasında vardır, ancak frontal loblar arasında yoktur.⁷ Middle interhemisferik varyant da (MIH, synte-lensefali) frontal ve oksipital bölgelerde ayrıışma var, parietal bölgede ise yoktur.⁷ Lateral ventriküllerin gövdeleri tek, ön ve arka boynuzları ise ayrıktır.

Alobar HPE'de ultrasonografide, tek ventriküler kavite, orta hat yapıları (İHF, falks serebri, KK ve CSP yoktur, 3.ventrikül gözlenmez, talamus bölünmemiştir, dorsal kist görülebilir, sulkus ve fissürler gelişmemiştir, tek veya azigoz anterior serebral arter vardır ve Wills poligonu anormaldir (Figür 17a).^{7,44} Alobar HPE tanısı 11-14 gebelik haftası ultrasonografisinde de kolaylıkla koyulabilir.⁷ Semilobar HPE'de, lateral ventriküllerin ön boynuzları birleşiktir, CSP gözlenmez, İHF önde görülmez, oksipital bölgede vardır, KK'un rostrum, genu ve gövdesinin ön kısmı yoktur, tek veya azigoz anterior serebral

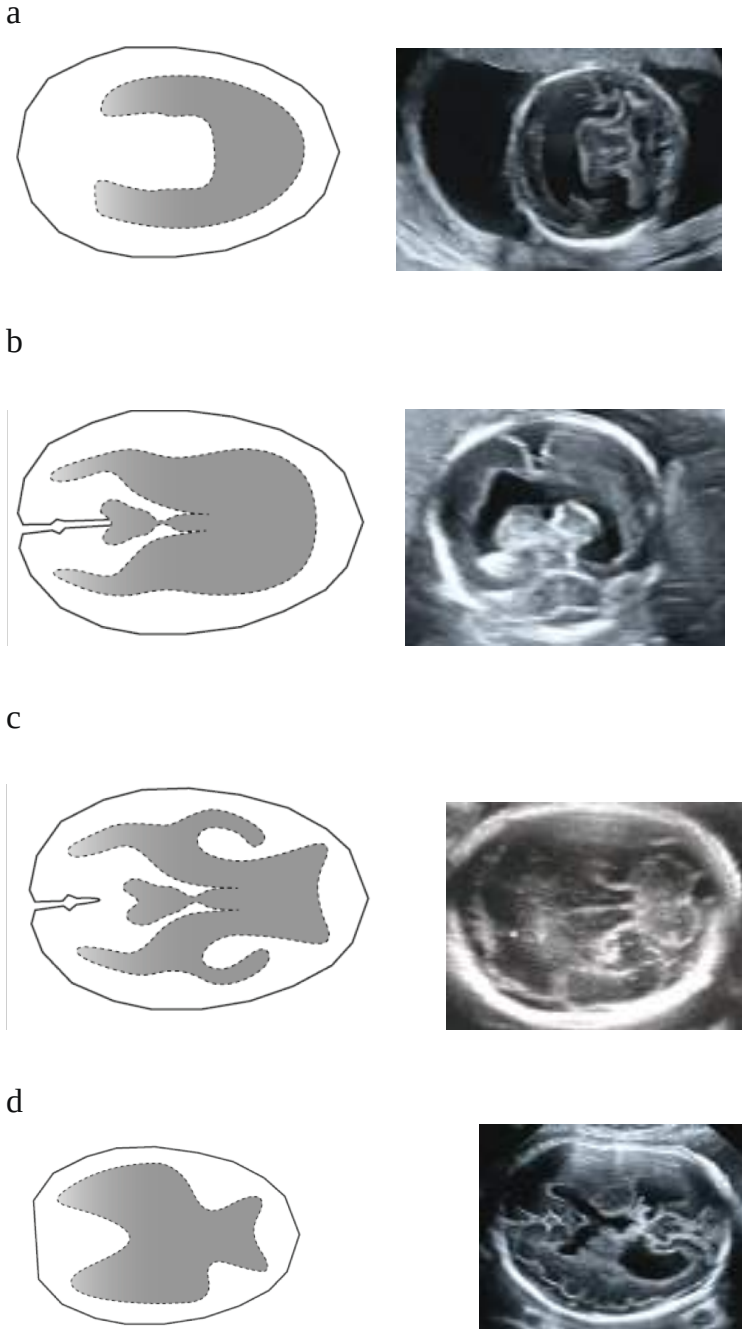
arter vardır ve Wills poligonu anormaldir (Figür 17b).^{7,44} Lobar HPE'de CSP gözlenmez ve lateral ventriküllerin ön boynuzları birleşiktir, önde İHF gözlenmez, orta ve arkada vardır. Koronal kesitte forniksler birleşiktir, KK vardır ancak iyi gelişmemiştir, anterior serebral arter beynin yüzeyinden kafa kemiğinin hemen altından geçer (Figür 17c).^{7,44} Middle interhemisferik varyantta CSP gözlenmez, lateral ventriküllerin ön ve arka boynuzları ayrıışık ortası birleşiktir. İHF posterior frontal ve parietal bölgelerde yoktur. KK gövdesi görülmez ve Wills poligonu anormaldir (Figür 17d).^{7,44} HPE'de ortak ultrasonografik bulgular; CSP yokluğu, KK'nin ve İHF'nin segmenter olarak ayrıışmamış bölgelerde yokluğu, Wills poligonu ve anterior serebral arter seyrinde anormalliklerdir.⁷

HPE tanısı konduktan sonra karyotip analizi (FISH ile hızlı anöploidi taraması) ve gerektiğinde mikroyarray analizi yapılmalıdır.⁴⁴ Aile öyküsü olan ve gerekli görülen koşullarda tek gen hastalıkları tanısı için WES uygulanabilir.⁴⁴ HPE prognozu kötüdür.² İzole nonsendromik alobar HPE olgularının oturamadığı, konuşamadığı ve %50'sinin ilk 5 ay içinde öldüğü bildirilmektedir.⁴⁴ Semilobar ve lobar HPE'lerin %50'sinden fazlası 1 yıldan fazla yaşamakta ancak ciddi nörolojik sekelleri olmaktadır.⁴⁴

Tablo 4: Alobar, semilobar, lobar holoprozensefali ve MIH özellikleri

	Alobar	Semilobar	Lobar	MIH
Kortikal ayrıışmama	Difüz	Frontal	Bazal frontal	Posterior frontal ve parietal
Korpus kallozum	Yok	Splenum var	Rostrum ve genu yok	Gövde yok
IHF ve Falks	Yok	Arkada var	Arkada var Önde hipoplastik	Posterior, frontal ve parietal yok
Ventrikül	Monoventrikül	Anterior horn+ Posterior horn- 3. ventr küçük	Rudimenter anterior horn 3. ventr normal	Normal veya hipoplastik anterior horn 3. ventr normal
Dorsal kist	Genelde var	Değişken var	Yok	¼'ünde var
Septum Pellucidum	Yok	Yok	Yok veya displastik	Yok
Talamus	Yapışık	Parsiyel yapışık	Ayrık	1/3 yapışık
Sylvian fissür	Yok	Geniş, frontal lob birleşik	Geniş frontal lob küçük	Anormal
Damarlar	Rete	Azigoz anterior serebral arter	Azigoz anterior serebral arter	Azigoz anterior serebral arter

MIH: middle interhemisferik varyant

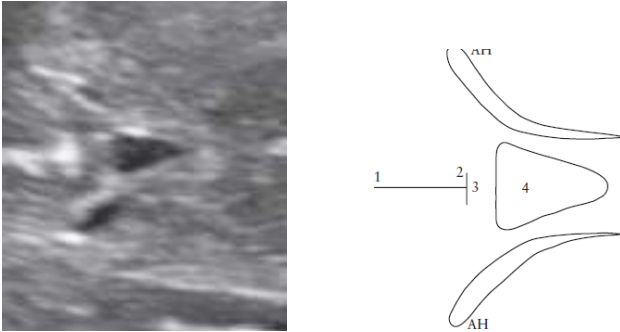


Figür 17: a- alobar, b-semilobar c- lobar holoprozensefali d- middle interhemisferik varyant

Korpus Kallozum ve Septum Pellusidum Anomalileri

Korpus kallozum, yaklaşık 200 milyon aksonu içeren, sağ ve sol beyin loblarını birbirine bağlayan ve beyin korteksindeki sinir liflerinin %2-3'ünü oluşturan kalın bir sinir lifleri bantıdır.⁷⁰ Beyindeki en büyük ak maddesidir.⁷⁰ KK iki lob arasındaki iletişim ve işbirliğinden ve kognitif fonksiyonlardan sorumludur.^{70,71} KK, motor, duyu ve kognitif bilgiyi, yarıküreler arasında aktarır.⁷⁰ Görüntüleri her bir yarıkürede ayrı ayrı işleyen görme alanımızın ayrı yarılarını birleştirerek, görmede önemli bir rol oynar.⁷⁰ Ayrıca, görsel korteksi beyin dil merkezlerine bağlayarak, gördüğümüz nesneleri tanımlamamızı sağlar.⁷⁰ Parietal loblarda işlenen dokunsal bilgiyi beyin yarıküreleri arasında aktararak, dokunuşumuzu konumlandırmamızı sağlar.⁷⁰ KK, önden arkaya doğru anatomik olarak rostrum (gaga), genu (eğrilik), body (gövde) ve splenium'dan (şerit) oluşur. Rostrum ile genu, beyin sol ve sağ ön loblarını, gövde ve splenium ise temporal ve oksipital loblarının yarıkürelerini bağlar.² KK, 12. gebelik haftasında genu hizasında oluşmaya başlar ve arkaya doğru gelişerek gövde ve splenium, en son olarak da en öndeki rostrum oluşur.² KK'un oluşumu 18-20 gebelik haftalarında tamamlanır.⁷

Septum pellusidum, lateral ventriküllerin anterior boynuzları arasındaki membranlardır. Fetusta iki membran arasında sıvı vardır ve kavum septum pellusidum olarak adlandırılır. Otuzyedi gebelik haftasından sonra boşluktaki sıvı absorbe edilir ve CSP doğum sonrası dönemdeki septum pellusiduma döner.⁷ CSP'nin oluşumu, KK'un oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkili ve bağlıdır.⁷ CSP 18-37 gebelik haftaları arasında kafanın aksial kesitlerinde görülmelidir.⁷² Transventriküler aksial kesitte CSP ve anatomik belirteçlerin değerlendirildiği "anterior kompleks" orta hat defektleri ve kortikal malformasyonların tanısında etkilidir (Figür 18).⁷³ Normal şekil ve büyüklükteki CSP normal KK'un göstergesidir.⁷ CSP'nin görülmemesi KK agenezisi, CSP antero-posterior ölçümünün kısalığı ise kısa KK ve parsiyel KK agenezisi ile ilişkilidir.⁷ KK en iyi olarak mid-sagittal kesitte değerlendirilir ve koronal kesitlerde de hipoekojen yapı olarak görülür (Figür 5,6).⁷⁴



Figür 18: "Anterior kompleks" (1) interhemisferik fisür, (2) kallozal sulkus, (3) korpus kallozum genusu, (4) kavum septi pellusidum, (AH) lateral ventrikül ön boynuz. (Vinals ve ark⁷³)

KK anomalileri, primer nörulizasyon sonrası ventral indüksiyon kusurları sonucu oluşan orta hat anomalileri grubundadır.⁷² KK disgenezisi, komplet veya parsiyel KK agenezisi, hipoplazisi (ince KK), hiperplazisi (kalın KK) ve morfolojik olarak şekil bozukluğu olan KK'ları içerir.²

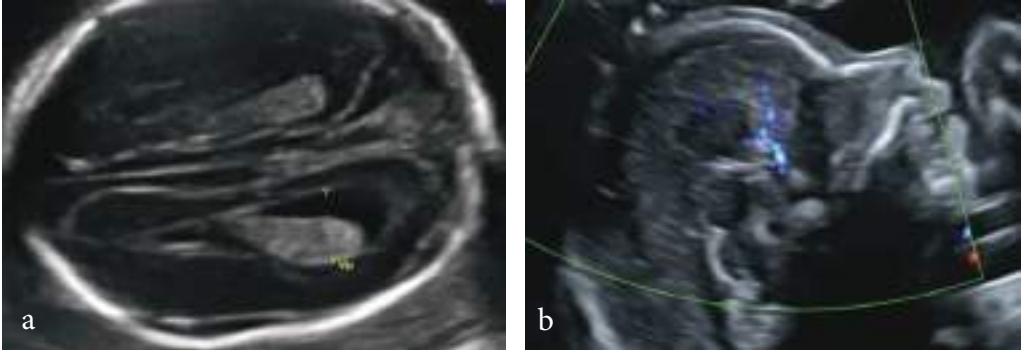
Korpus Kallozum Agenezisi

Korpus kallozum agenezisi (KKA) komplet veya parsiyel olabilir. KKA sıklığı çalışılan popülasyona ve tanı yöntemine göre değişmektedir. Genel popülasyonda KKA sıklığı 10.000 canlı doğumda 0.4-1.8, nörolojik gelişim sorunu olan çocuklarda ise 10.000 doğumda 230-600 arasında bildirilmektedir.^{2,72} KKA'da kromozom anomalisi oranı, ilave yapısal anomalisi olanlarda %18, olmayanlarda ise komplet ve parsiyel KKA'da sırasıyla %4.8 ve %7.5 oranlarında bildirilmektedir.⁷⁵ En sık rastlanılanları trizomi 18,13 ve mozaik trizomi 8'dir.⁴⁴ KKA'da kromozom mikroyarray analizi ile %5.7 oranında patolojik kopya sayısı varyantı bildirilmektedir.⁷⁵ KKA 200'den fazla genetik sendrom ile (Aicardi ve Andermann sendromları en belirgin) ilişkilidir.^{2,44} KKA olgularında karyotip ve mikroyarray analizi önerilmektedir.⁴⁴ KKA olgularının yaklaşık %60'ında ekstraserebral anomaliler, %40-45'inde ise ilave beyin anomalileri mevcuttur.^{44,72} İlave beyin anomalilerinin tanısında (özellikle kortikal anomaliler) fetal MRG yararlıdır.^{44,72} Sileo ve ark.'larının yaptığı meta-analizde, ilave yapısal anomalisi olmayan komplet ve parsiyel KKA olgularında MRG ile beyinde ilave anomali saptama oranları sırasıyla %5.7 ve %13.4 olarak belirlendi.⁷⁶

Prenatal Tanı

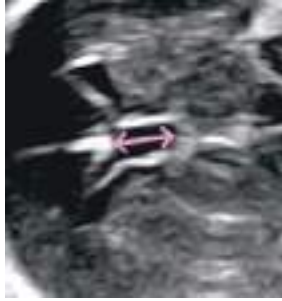
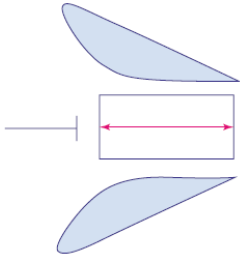
Komplet KKA'de transventriküler aksial ve koronal kesitlerdeki indirek bulgular (Figür 19)⁷; 1-CSP aksial ve koronal kesitlerde görülmez. Koronal kesitte İHF kesintiye uğramaz ve KK gözlenmez, 2- Lateral ventriküllerin anterior boynuzları yanlara doğru uzaklaşmıştır. Transvers kesitte atria ve posterior boynuzlar hafif dilate (kolposefali) ve anterior boynuzların ucu sivrileşmiştir ("gözyaşı damlası" görüntüsü), 3- 3. ventrikül genişler ve yukarı doğru yer değiştirir. Sagital kesitte direk olarak KK gözlenmez. İndirek bulgular olarak da singulat sulkus ve girus gözlenmez ve perikollazal arterlerin normal seyri bozulur.

Parsiyel KKA prenatal tanısı zordur. CSP boyu KK boyu ile direk ilişkilidir. Parsiyel KKA'da KK boyu kısalırsa CSP'nin de boyu kısalır, normalde diktörgen olan şekli, kare şekline döner, CSP uzunluk genişlik oranı <1.5 olur (Figür 20).⁷ Midsagital kesite KK kırsadır, kesintiye uğrayan kısmı gözlenmez, singulat sulkus da kesintiye uğrar.⁷ Komplet ve parsiyel KKA'nın ultrasonografi bulguları Tablo 5'de özetlendi.^{72,77}

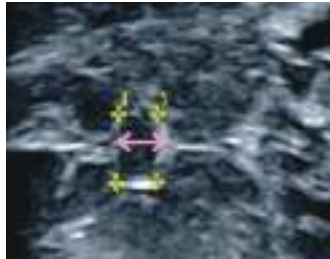
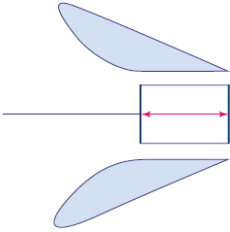


Figür 19: Korpus kallozum agenezisi a- transvers kesit; CSP gözükmüyor, kolposefali, hafif ventrikülomegali ve anterior boynuzların ucu sivrileşmiş ("gözyaşı damlası" görüntüsü), b- Sagittal kesitte; korpus kallozum gözükmüyor ve perikollazal arterlerin seyri bozuk

a



b



Figür 20: a- Normal kavum septum pellucidum ve korpus kallozum b-Kısa kavum septum pellucidum ve parsiyel korpus kallozum agenezisi

Tablo 5: Komplet ve parsiyel korpus kallozum agenezisinin ultrasonografi bulguları

USG kesit	Komplet KKA	Parsiyel KKA
Mid-sagittal	KK gözükmaz	KK parsiyel gözüdür
	Perikollazal arter anormal seyir	Perikollazal arter kısa seyir
	Sulkusların hemisifer içi yüzeyi radial dağılımı	
Aksial	CSP görülmez	CSP anormal şekil
	Frontal boynuzlar uzaklaşmış	
	Kolposefali	
Koronal	CSP görülmez	KK zor görülür
	Frontal boynuzlar uzaklaşmış	

Nörolojik Sonuçlar, Prognoz

Korpus kallozum anomalileri kabaca %50 oranında izoledir.⁷⁷ KK anomalilerine izole diyebilmek için fetal beynin MRG ile değerlendirilmesi (özellikle ileri gebelik haftalarında bulgu verebilecek kortikal anomaliler açısından) önerilmektedir.⁴⁴ Fetal MRG sonuçları normal olgularda da doğum sonrası ilave sorunlar ortaya çıkabilir.⁷⁸ İzole KKA olgularında prognoz ve nörolojik sonuçları öngörmek zordur, mevcut fetusa özgü prognoz bilinemez ve genel istatistiki sonuçlar sonulabilir. da Cunha ve ark.'larının 128 izole KKA (komplet ve parsiyel) olgusunu değerlendirdikleri sistematik derlemede, olguların 2/3'ünde (%64.8) normal nörolojik gelişim, 1/3'ünde ise sınırda, orta veya ağır nöromotor gelişim sorunu geliştiği saptandı.⁷⁹ Sotiriadis ve ark.'nın 132 izole KKA olgusunu değerlendirdikleri meta-analizde, komplet KKA olgularında normal nörolojik gelişim, orta ve ağır nörolojik gelişim bozukluğu oranları sırasıyla %74.3, %14.3 ve %6.9; parsiyel KKA olgularında ise normal nörolojik gelişim, orta ve ağır nörolojik gelişim bozukluğu oranları sırasıyla %65.5, %11.4 ve %27.6 oranlarında bildirildi.⁸⁰ DAntonio ve ark.'larının yaptığı meta-analizde, komplet KKA olgularının %76'sında normal nörolojik gelişim, %16'sında hafif ve %8.2'sinde ağır nörolojik gelişim sorunu saptandı.⁷⁵ Motor fonksiyon bozukluğu, kognitif bozukluk, epilepsi ve konuşma güçlükleri sırasıyla %4.4, %15.2, %6.8 ve %8 oranlarında belirlendi.⁷⁵ Parsiyel KKA olgularının %71.4'ünde normal nörolojik gelişim, %14.9'unda hafif ve %12.5'inde ağır nörolojik gelişim sorunu saptandı.⁷⁵ İnce motor fonksiyon bozukluğu, kognitif bozukluk, epilepsi ve konuşma güçlükleri sırasıyla %11.7, %17.3, %16.1 ve %17.3 oranlarında bildirildi.⁷⁵

Korpus Kallozum Hipo ve Hiperplazisi

KK hipoplazisi, KK'un gebelik haftasına göre ince olması anlamına gelir. KK kalınlığının normogramları yeterince güvenilir değildir.⁷⁷ KK hipoplazisi daha çok teratojenler (alkol, radyasyon) ve dışardan baskı gibi (ventrikülomegali, intrakranial kitle) eksternal faktörlere bağlı olarak oluşur.⁷⁷

KK hiperplazisi, KK kalınlığının nomogramlara göre 2 sd'nin üzerinde olmasıdır ve KK patolojilerinin kabaca %5'ini oluşturur.^{77,81} Çoğunlukla ventrigülomegali, kortikal malformasyonlar ve makrosefali gibi diğer beyin anomalileri ile birlikte dir.⁷⁷ Ayrıca nörofibromatozis, makrosefali-kapiller sendrom ve Cohen sendromu (mikrosefali ile birlikte) gibi nörogenetik sendromların parçası da olabilir.⁷⁷ KK'un gövde kısmının kalınlığının %5 ve %95 persantil değerleri Tablo 6'da belirtildi.⁸²

Kavum Septum Pellusidum Agenezisi

Kavum septi pellusidum, ince septum pellusidumlar arasında bulunan BOS ile dolu bir boşluktur. Üst sınırını korpus kallozum, yan duvarlarını lateral ventriküllerin ön boynuzları ve alt sınırını da forniks oluşturur.⁸³ Orta hattta septalar arasında kalan ve önden arkaya doğru uzanan tek bir boşluk vardır, ön kısmına (foramina Monra'nın önünde) CSP, arka kısmına ise kavum vergae adı verilir.⁸⁴ CSP 24-26. gebelik haftasından sonra arkadan öne doğru kapanmaya başlar ve miadında %97 oranında kavite tamamen ortadan kalkar.⁸⁴ Çok nadiren CSP çocukluk dönemi sonuna kadar kapanmayabilir.⁸⁴ Korpus kallozum ve kavum septi pellusidum aynı komisüral plaktan köken alır ve KK olmadan CSP'de gelişemez.⁸⁵ Dolayısıyla KKA'de CSP gözlenmez.

CSP, 16-18. gebelik haftasından itibaren ultrasonografik olarak transvers, koronal ve sagittal kesitlerde kolaylıkla gözlenir. Transvers kesitte lateral ventriküllerin her iki frontal boynuzlarının medial duvarları arasında yer alır. Dikdörtgen şeklindedir, midtrimesterde ortalama ön-arka çapı 3-4mm'dir ve 26. haftadan sonra gittikçe azalır.² Sagittal kesitte KK'nın ön kısmının altında, koronal kesitte ise frontal boynuzların uçları, KK ve fornikler arasında gözlenir (Figür 4,6).

CSP 18-37 gebelik haftalarında görülmelidir. CSP'nin görülememesine, CSP agenezisi veya yokluğu adı verilir.² CSP agenezisi 10.000 doğumda 0.2-0.3 oranında bildirilmektedir.² CSP yokluğu izole veya sekonder olabilir. Çoğunlukla holoprozensefali, şizensefali, ağır ventrikülomegali veya KKA gibi ciddi serebral anomalilerin bir parçasıdır.^{86,87} İlave

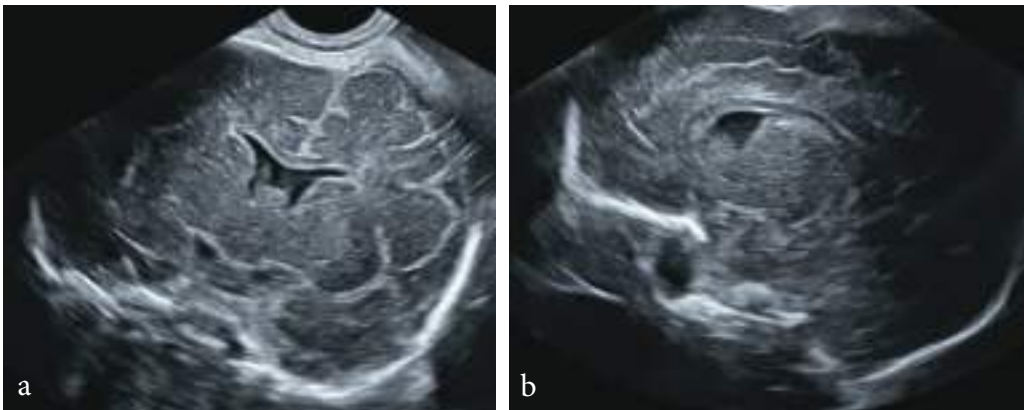
Tablo 6: Korpus kallozumun gövde kısmının kalınlığının %5 ve %95 persantil değerleri

Gebelik hafta	20-21	22-23	24-25	26-27	28-29	30-31	32-33	34-35	36-37
5. pers (mm)	1.3	1.8	1.9	1.9	1.7	2.0	2.0	2.2	2.2
95. pers (mm)	1.9	2.2	2.3	2.3	2.2	2.8	3.4	3.3	2.55

beyin anomalilerinin saptanamadığı izole olgularda optik disk ve sinir yokluğu, hipofiz anomalisi ve endokrin bozukluklar ile karakterize septo-optik displazi (SOD) akla gelmelidir.⁸⁶ SOD tanısı 2D, 3D USG veya MRG ile optik trakt, optik sinirler ve optik kiazmanın değerlendirilmesi ile konulur.^{86,88,89} İzole CSP yokluğunda ultrasonografide koronal kesitte her iki frontal boynuz birbiriyle devamlılık gösterir, interhemisferik fissür ve KK normal görünümündedir (Figür 21).⁷ İzole CSP yokluğu saptanan olgularda karyotip mikrorarray analizi ve antenatal MRG incelenmesi önerilmektedir.^{44,86} Di Pasquo ve ark'larının antenatal izole CSP yokluğu tanısı alan olguların postnatal değerlendirmelerini incelenildiği meta-analizlerinde, %14'ünde postnatal beyin anomalisi, %19'unda SOD ve %7'sinde major nörolojik sorun olduğu belirlendi.⁸⁶

Posterior Fossa Anomalileri

Posterior fossa, serebellum (serebeller hemisferler ve vermis), serebral pedinküller, 4. ventrikül, beyin sapı (pons ve bulbus), sisterna magna ve tentoryum'dan oluşur.⁹⁰ Posterior fossayı oluşturan yapılar embriyolojik olarak rombensefalon'dan (arka beyin) köken alır.⁹⁰ Rombensefalon da metensefalon ve myelensefalona farklılaşır.⁹⁰ Beyincik, pons ve 4. ventrikülün üst kısmı metensefalon, bulbus ve 4. ventrikülün alt kısmı ise myelensefalondan gelişir.² Altıncı gebelik haftasında ponsun bükülmesi sonucu ortaya çıkan ön membranöz alandan vermis, arka membranöz alandan ise sisterna magna ve Blake's poş (Blake kesesi) oluşur.⁹⁰ Serebeller vermisin gelişimi 4. ventrikül tabanının vermisin altından siterna magnaya doğru fıtıklaşmasına neden olarak Blake kesesini oluşturur.² Blake kesesi 16-18 gebelik haftasında 4. ventrikülün kapanması ve Magendi ve Luschka deliklerinin oluşması ile kaybolur.⁹¹ Subaraknoid mesafe ile 4. ventrikül arasındaki ilişki



Figür 21: İzole kavum septi pellucidum agenezisi a-koronal kesit; her iki frontal boynuz birbiriyle devamlılık gösterir, interhemisferik fissür ve korpus kallozum normal görünümde b- sagittal kesit; korpus kallozum normal görünümde

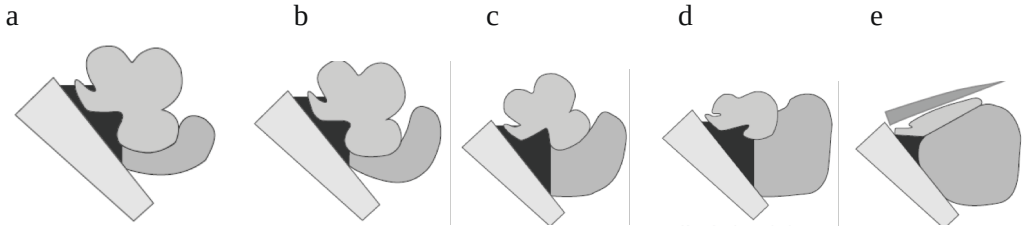
Magendi ve Luschka delikleri ile sağlanır. Beyinciğin gelişimi 6. gebelik haftasında vermis oluşumu ile başlar, 11. gebelik haftasında serebellum 4. ventrikülü tamamen kapatır.² Serebellum ilk ortaya çıkan MSS yapılarından biridir ancak maturasyonu uzun sürer ve bu uzun süreç farklı anomalilerin oluşmasına neden olur.⁹² Beyinciğin gelişimi beyin sapı gelişimi ile doğrudan ilişkilidir ve anomalileri de çoğunlukla ortaktır.⁷

Ultrasonografik olarak posterior fossa rutin olarak kullanılan transerebellar aksial kesitte değerlendirilir (Figür 4). Serebellum yuvarlak şekilli iki yarı kürenin, ortada biraz daha ekojenik vermis ile birbirine bağlandığı kelebek şeklinde bir yapıdır. Sisterna magna beyinciğin arkasındaki sıvı dolu yapıdır. Bu alanda ince septasyonlar görülmesi normaldir ve bunlar damarsal yapı ya da kistik anomali sanılmamalıdır.⁵ Transerebellar çap ölçülür ve kabaca gebelik haftasına eşittir, serebellar hemisferlerin çapları da transerebellar çapın yarısı kadardır.⁹² Koronal transerebellar kesitte, serebellum ve vermis ayrı olarak değerlendirilir ve vermis agenezisi tanısı için oldukça yararlı bir kesittir (Figür 6). Posterior fossanın en iyi olarak değerlendirilebileceği kesit ise midsagittal kesittir. Bu kesitte beyin sapı (pons, bulbus), vermisin morfolojisi, kranio-kaudal ve ön-arka çapı, vermisteki fissürler (Primer fissür, vermisi alt ve üst blümlere ayırır, oranı 1:2), fastigium, 4. ventrikül, sisterna magna, tentoryum ve pons değerlendirilir (Figür 5).⁹⁰

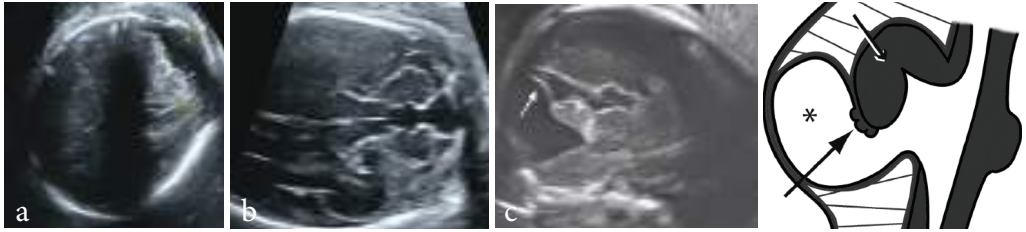
Posterior fossa anomalileri embriyolojik kökenlerine, nörogörüntüleme, moleküler genetik ve gelişimsel biyolojik kriterlere göre sınıflandırılabilir. Posterior fossa malformasyonları tanısında 4 soru sorulabilir;⁹² 1- posterior fossa büyüklüğü normal mi 2- 4. ventrikül büyüklük ve şekli normal mi, 3-vermis, serebellar hemisferler ve beyin sapı normal mi 4- ilave MSS anomalisi var mı. Milani ve ark'nın önerdiği sınıflamaya göre; öncelikle sisterna magna büyüklüğüne göre normal veya genişlemiş olarak 2'ye ayrılır.⁹⁰ Sisterna magna geniş ise 4. ventrikül ile ilişkisine bakılır; iletişim varsa Dandy-Walker kompleksi, yoksa megasisterna magna düşünülmelidir. Midsagittal kesitte fastigium ve vermis anormal ve tentoryum kalkık ise Dandy-Walker malformasyonu; fastigium ve vermis anormal ve tentoryum normal yerinde ise vermian hipoplazi; fastigium, vermis ve tentoryum normal ise Blake kesesi kisti düşünülmelidir (Figür 22).⁹⁰ Posterior fossa anomalileri ayrı bir sınıflama ile basitçe kistik ve kistik olmayan olmak üzere ikiye ayrılabilir.⁹³ Kistik olanlar; Dandy Walker malformasyonu (DWM), vermian hipoplazi (VH), Blake kesesi kisti, mega sisterna magna (MSM) ve araknoid kistidir.⁹³ Kistik olmayanlar; serebellar hipoplazi, rombensofalosinapsis ve Chiari II malformasyonudur.⁹³

Mega Sisterna Magna

Mega sisterna magna (MSM), beynin arka kısmında posterior fossadaki subaraknoid alanın 10mm üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır.²³ Ultrasonografide serebellar vermis şekli, büyüklüğü ve yapısı normaldir. Vermiste rotasyon yoktur, beyin sapı-vermis açısı normaldir (<10°) (Figür 23a).⁷ İlave beyin anomalilerinin eşlik etmediği, subaraknoid mesafenin genişlediği bu durum normalin bir varyantı olarak kabul edilmelidir.⁹²



Figür 22: Posterior fossa anomalileri a- Normal, b-Mega sisterna magna c- Blake poş d-Vermis hipoplazisi e- Dandy Walker malformasyonu



Figür 23: Posterior fossa anomalileri a- Mega sisterna magna b- Blake poş kisti transvers kesit c- Blake poş kisti sagittal kesit (ultrasonografi ve şekil)

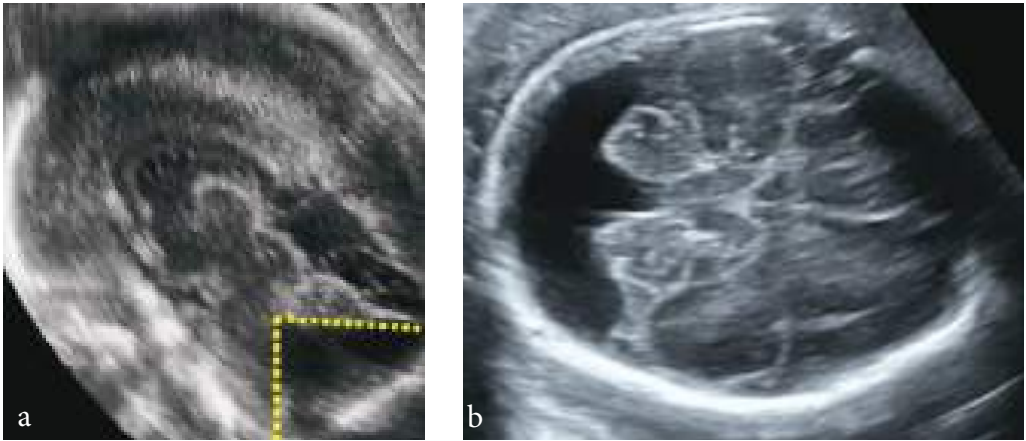
Blake Kesesi Kisti

Blake kesesi (Blake poş) kisti, posterior fossada kistik yapı olarak görülür ve 4. ventrikülün vermisin altından sisterna magnaya fıtıklaşmasıdır.⁴⁴ Blake poş kisti 4. ventrikülün tavanını yapan ince endodermal dokunun normalde 12 hafta civarlarında perforasyonu (foramina Magendi), perforasyonun gerçekleşmemesi sonucu oluşur.⁴⁴ Ultrasonografide, posterior fossada kistik oluşum vardır, kistin içindeki sıvı sisterna magnadaki sıvıdan daha hipoekojendir, midsagittal kesitte vermis yukarı doğru yer değiştirir (beyin sapı-vermis açısı artar ($10-45^\circ$) ve vermis şekli ve yapısı normaldir (Figür 23b,c).⁷ Blake poş kisti ileleyen gebelik haftalarında fenestrasyona bağlı olarak ortadan kaybolabilir.⁷ D'Antonio ve ark.'nın meta-analizinde 45 olgudan 1'inde (%2.2) trizomi 21 saptandı.⁹⁴ Blake poş kistinde karyotip analizi yapılması tartışmalıdır, karyotip analizini önerenler⁴⁴ olduğu gibi önermeyenler de vardır.⁹⁵ İzole Blake poş kistinin prognozu çok iyidir, nörolojik ve entelektüel gelişim normaldir.⁹⁶

Dandy-Walker Malformasyonu

Dandy-Walker malformasyonu (DWM) 10.000- 30.000 doğumda 1 gözlenen beyincik ve posterior fossayı ilgilendiren bir anomalidir.⁴⁴ Diğer yapısal beyin anomalileri ile ilişkilidir; en sık ventrikülomegali (%36-67), KKA (%5-50) ve HPE gözlenir.² Kalp, üriner sistem ve yüz anomalileri de eşlik edebilir.² Eşlik eden MSS ve diğer sistemlere ait anomali oranları sırasıyla %13-67 ve %9-44 arasında bildirilmektedir.⁹⁷ Kromozom anomalileri (%16-20, trizomi 13,18,21,45 X, delesyonlar) ve genetik sendromlar (Walker- Warburg sendromu, Aicardi sendromu, Neu-Laxova sendromu ve Meckel-Gruber sendromu) ile de ilişkilidir.^{2,44} Maternal diyabet, enfeksiyonlar ve aşırı alkol kullanımı da DWM neden olabilir.² Olguların çoğu sporadiktir, ancak 1. derece akrabalarda DWM oluşma riski genel popülasyona kıyasla daha yüksektir.⁹⁸

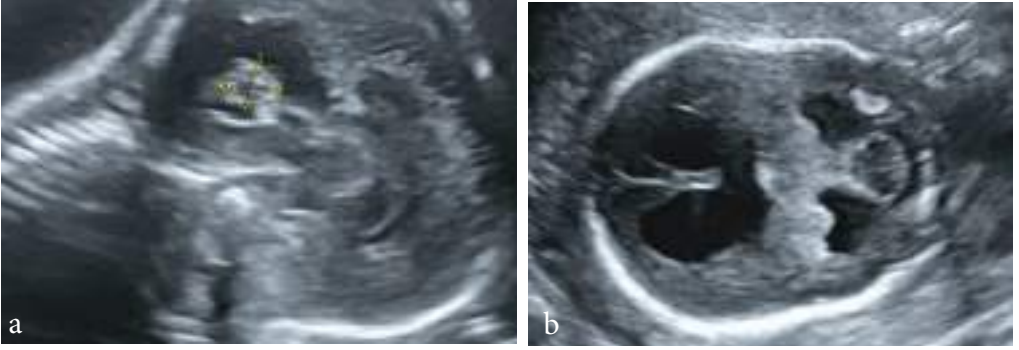
DWM'nun klasik traidi; 1-serebeller vermisin komplet veya parsiyel agenezisi 2- posterior fossanın genişlemesi, tentoryum, transvers sinüs ve torkuların yukarı doğru yer değiştirmesi ve 3- 4. ventrikülün kistik dilatasyonudur.^{44,98} Ultrasonografide, transerebeller kesitte, serebellar hemisferleri ayıran kistik yapı, 4. ventrikül ve sisterna magna arasında ilişki, posterior fossa genişlemiş, midsagittal kesitte vermis displastik veya yok, tentoryum yukarı doğru kalkmış ve beyin sapı-vermis açısı artmıştır ($>45^\circ$) (Figür 24).^{2,7,44} DWM tanısı alanlarda karyotip, mikroarray ve gerekli olgularda WES incelemesi önerilmektedir.⁴⁴ DWM'da prognoz eşlik eden anomalilere bağlıdır. İzole DWM olgularının kabaca 2/3'ünde nörolojik gelişim sorunları olacağı kabul edilmektedir.^{44,78} İzole DWM olgularını içeren (13 olgu) meta-analizde anormal nörolojik gelişim oranı %58 olarak bildirildi.⁹⁴



Figür 24: Dandy-Walker malformasyonu a-sagittal b- transvers kesit

Vermian Hipoplazi

Vermian hipoplazi'de vermis normal yapıda ancak boyut olarak küçüktür (kraniokaudal ve anteroposterior çapları gebelik haftasına göre <-2 sd).⁹⁰ Aksial kesitte 4. ventrikül ile sisterna magna ilişkilidir, tentoryumun yeri normaldir, beyin sapı-vermis açısı artmıştır (Figür 25a).⁷ Mega sisterna magna, Blake poş kisti, vermian hipoplazi ve DWM, Dandy-Walker Devamlılığı (Dandy-Walker Continium veya Dandy-Walker kompleksi) olarak da adlandırılabilir.² Ayırıcı tanıdaki farklar Tablo 7'de gösterildi.⁷ Posterior fossada araknoid kistler de kistik yapı olarak görülebilir, bu durumda serebellum ve 4. ventrikül normaldir.⁹³



Figür 25: a- Vermis hipoplazisi, b- Rombensefalosinapsis ve korpus kallozum agenezisi

Tablo 7: Posterior fossa anomalileri ayırıcı tanıdaki farklar

Tanı	Vermis Boyu	Vermis Şekli	Vermis Rotasyon	Sisterna Magna	Tektum Seviyesi
Megasisterna magna	Normal	Normal	Yok	Geniş	Normal
Blake poş kist	Normal	Anormal	Hafif	Normal/Geniş	Normal
Vermian hipoplazi	Küçük	Anormal	Orta	Geniş	Normal
Dandy Walker malf	Yok	Yok	İleri derece	Geniş	Elave

Serebeller Hipoplazi

Serebeller hipoplazi, hemisferlerin bir veya ikisinin birden gelişim bozukluğu nedeniyle, serebellum ve vermisinin küçük olmasıdır.² Serebeller hipoplazi heterojen bir gruptur, serebeller ve ponto-serebeller hipoplazileri içerir.⁹⁵ Kromozom anomalileri (%54.6, özellikle mikroarray ile saptanan delesyonlar), tek gen hastalıkları (siliopatiler, distroglia-nopatiler, tubulinopatiler), sendromlar (PHACES, posterior fossa anomalileri, hemanjiom, arteriyel lezyonlar, kardiyak anomaliler, göz anomalileri ve sternal notch), metabolik hastalıklar, fetal toksinler (fetal alkol sendromu, kokain), konjenital enfeksiyonlar (sitomegalovirüs) ve kanamalar neden olabilir.^{78,98} Tanısı ultrasonografi ile serebellumun küçük ölçülmesi ile konulur ve tanı için ileri gebelik haftaları gerekebilir.⁷ Karyotip, mikroarray ve gerekirse WES uygulanabilir.⁹⁵ Bilateral serebeller hipoplazisi olan çocuklarda %60-100 oranında kognitif ve nörolojik gelişim sorunu, %44-89 oranında konuşma zorluğu; unilateral hipoplazisi olanlarda da %17-50 oranında kognitif ve %17-100 oranında konuşma problemleri olduğu bildirildi.⁹⁷

Rombensefalosinapsis

Rombensefalosinapsis, vermis agenezisi ve serebeller hemisferlerin füzyonu ile karakterize nadir bir anomalidir.^{2,7} Aksial kesitte serebellum çapı küçüktür, koronal kesitte serebeller hemisferlerdeki çizgilenmeler orta hatta kesitiye uğramadan devamlılık gösterir ve vermis gözlenmez (Figür 25b).⁹⁰ İzole veya diğer sendromlar (özellikle Gomez-Lopez-Hernandez sendromu) ile ilişkili olabilir.⁷⁸ İzole olguların prognozu bilinmemektedir, ciddi nörolojik bozukluklardan normale yakın gelişime kadar geniş bir spektrum oluşturur.⁷⁸

Joubert Sendrom

Joubert sendrom ve ilişkili bozukluklar, serebeller vermis ve beyin sapı gelişim anomalileri ile karakterize 30'dan fazla genin sorumlu tutulduğu otozomal resesif geçişli siliopati grubundan genetik hastalıklardır.² Joubert sendromunda periyodik ataklar, hipotoni, anormal göz hareketleri, retinal koloboma, takipne-apne, ataksi, hiperekogen böbrekler, gelişim ve mental gerilik vardır ve prognoz kötüdür.^{2,7} Ultrasonografik olarak, 1. trimesterde NT artışı, 18-22 gebelik haftası taramasında vermis agenezisi, 4. ventrikül açıklığı ve aksial kesitte "molar diş" görüntüsü vardır.⁷ "Molar diş" görüntüsünün ultrasonografi ile saptanması çok güçtür, asıl olarak fetal MRG incelenmesinde saptanır.⁷

Kortikal Gelişim Anomalileri

Kortikal gelişim anomalileri (KGA), genetik, enfeksiyöz, metabolik veya vasküler nedenlerle serebral korteks gelişimindeki bozukluklar sonucu oluşan hastalıkları tanımlamak-

tadır.⁹⁹ KGA'lı hastaların klinik bulguları asemptomatikden ölüme kadar geniş bir spektrum oluşturur.¹⁰⁰ Mental retardasyon, serebral palsi, tedaviye dirençli epilepsi, nörolojik defisit ve kognitif bozukluklara neden olabilirler.¹⁰⁰ İlaça dirençli çocukluk çağı epilepsilerinin %40-50'sinin nedeni KGA'dır.¹⁰¹ KGA'ların sıklığı kesin olarak bilinmemektedir, ancak mental retardasyon, epilepsi ve konjenital nörolojik defisiti olan hastaları araştırmak için MRG görüntülemenin giderek daha sık kullanımından dolayı tanınma sıklığı da artmıştır.⁹⁹ KGA'ların kesin tanısı histopatolojik değerlendirme ile konulabilir. Ancak çoğunlukla biyopsi ile elde edilen patolojik doku olmadığından tanı, görüntüleme, klinik fenotipleme ve genetik analiz ile konulmaktadır.¹⁰⁰

İnsanda serebral korteks gelişimi karmaşık bir süreçtir ve birbiri içine geçmiş 3 evrede gerçekleşir; proliferasyon, migrasyon (göç) ve organizasyon.⁷ Nöronal proliferasyon evresi 5-6 gebelik haftalarında lateral ventriküllerin çevresindeki periventriküler subependimal tabakadaki (germinal matriks) kök hücrelerin nöroblastlara farklılaşması ile başlar.¹⁰² Nöronların proliferasyonu 16. gebelik haftasından sonra azalmaya başlar ve 22-25. gebelik haftalarında son bulur.¹⁰² Migrasyon evresinde, kök hücrelerden farklılaşan glial ve nöronal hücrelerden, glial hücreler kortekse uzantılar göndererek, nöral hücreler için göç yolları oluşturur. Nöronlar radial olarak glial liflere tutunarak dışa doğru hareket ederek oluştukları ventriküler veya periventriküler zondan beyin yüzeyine doğru göç ederler (ipe tutunup kendilerini yukarı çeker gibi).⁷ İlk göç dalgası ile subpial preplate oluşur ve böylece hücrelerin subaraknoid boşluğa geçişleri engellenir. Ardından son göç eden hücreler korteksin dış katmanlarına ulaşacak şekilde migrasyon dalgalar şeklinde tamamlanır. İlk göç eden nöronlar en derinde, sonrakiler ise öncekileri aşarak daha yüzeyde yer alır (içten-dışa). Radial migrasyon dışında, aynı zonda tanjential (yanlara doğru) migrasyon da söz konusudur.⁹⁹ Migrasyon evresi ilk nöronların farklılaştığı 6-7. gebelik haftalarında başlar, 22-28. haftalarda pik yapar ve 30-35. haftalarda sonlanır (doğum sonrası 6. aya kadar da devam edebilir, serebellar migrasyon 2 yaşına kadar sürebilir).^{7,102} Beyin yüzeyindeki sulkasyon ve girasyon doğrudan nöronal göç ile ilişkilidir ve beyin yüzeyinin kıvrımlaşması ve yüzey alanının artmasını sağlar.⁷ Son aşama nöronal organizasyon aşamasıdır ve 20-22 gebelik haftalarında başlayıp, doğum sonrası 2 yaşına kadar devam eder.^{7,100} Bu evrede nöronlar göç etmelerini sağlayan radial glial liflerden ayrılır, dentrit ve aksonlar oluşur, sinaptik bağlantılar gerçekleşir ve iyi organize 6-katmanlı serebral korteks oluşur.^{7,99} Post-mitotik olgunlaşma ve farklılaşma süreci de progresif korteks katlanması, sulkus ve girusların oluşumu ile ilişkilidir.⁹⁹

Serebral korteksin gelişimi, bu mekanizmalarda etkili spesifik genler ve karmaşık sinyal yolları ile regüle edilir ve gerçekleşir.⁷ KGA'lar genetik, enfeksiyöz, metabolik veya vasküler nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Genetik nedenlerin bilinmesi gen düzeyinde moleküler tanının konabilmesi için gereklidir. Proliferasyon evresinde, proliferasyonun azlığı veya apoptozisin çokluğu mikrosefaliye, proliferasyonun fazlalığı veya apoptozisin azlığı ise megalensefaliye neden olur.⁹⁹ Anormal proliferasyon (disgenezi), dismorfik

nöron oluşumu ve Tip II fokal kortikal displaziye yol açar.⁹⁹ Migrasyon everesinde, migrasyonun gerçekleşmemesi veya erken sonlanması, periventriküler alanda göç edemeyen nöron kümeleri oluşarak periventriküler nodular heterotopi'ye, nöron göçünde rol alan tubulin ve mikrotübül-ilişkili proteinlerdeki (LIS1 ve DCX gibi) mutasyonlar lizensefali, disgiri gibi hastalıklara neden olur.^{99,103} Aşırı ve düzensiz migrasyon ise polimikrogiri/Arnavut kaldırımı malformasyonuna yol açar.⁹⁹ Post-migrasyon sorunları sekonder mikrosefali, tip II fokal kortikal displazi ve polimikrogiri'ye neden olabilir.⁹⁹

Kortikal gelişim anomalileri 4 ana gruba ayrılabilir;^{99,100,104}

- 1- Anormal glial veya nöronal proliferasyon veya apoptosis
 - a. Mikrosefali
 - b. Megelensefali
 - c. Anormal hücre proliferasyonu ile birlikte kortikal disgenezi
- 2- Nöronal migrasyon anomalileri
 - a. Heterotopi
 - b. Lizensefali spektrumu
 - c. Subkortikal heterotopi ve sublabor displazi
 - d. Arnavut kaldırımı (Cobblestone) malformasyonu
- 3- Anormal kortikal organizasyon anomalileri
 - a. Polimikrogiri
 - b. Şizensefali
 - c. Fokal kortikal displazi Tip I ve III
 - d. Postmigrasyonel mikrosefali
- 4- Sınıflandırılmayan
 - a. Doğuştan gelen metabolizma hatalıkları
 - b. Diğer sınıflandırılmayan

KGA'lerinin embriyonik, klinik ve genetik bulguları Tablo 8'de gösterildi.¹⁰⁰

**Tablo 8: Kortikal gelişim anomalilerinin embriyonik, klinik ve genetik bulguları**

Hastalık	Embriyonik Evre	Neden	Bulgu	Genler
Mikrosefali	Proliferasyon	Proliferasyon azalma	Kafa çevre küçük	MCPH1, CENPJ, CDK5 RAP2, WDR62, NDE1, NDE1, ASPM, CDK5 RAP2, TUBA1A, TUBB-2B, TUBB3, TUBG1, LIS1, DCX, NDE1 DYNC1H ve KIF5C
Hemimegalosefali	Proliferasyon	Proliferasyon artma	Gelişim geriliği	PI3K-AKT-mTOR
Fokal kortikal displazi	Proliferasyon	Anormal	Epilepsi	PI3K-AKT-mTOR
Lizensefali	Migrasyon	Yetersiz	Epilepsi gelişim geriliği hipotoni	LIS1, RELN, DCX
Subkortikal band heterotopi	Migrasyon	Yetersiz	Epilepsi gelişim geriliği	X bağlı geçiş DCX gen
Arnavut kaldırımı malformasyonu	Migrasyon	Aşırı	Musküler distrofi	LAMB1, LAMB2, GPR56
Periventriküler nodüler	Migrasyon	Ektopik	Epilepsi gelişim geriliği	FLN-1, ARFGEF-2
Subkortikal heterotopi	Migrasyon	Ektopik	Epilepsi gelişim geriliği	FLN-A
Polimikrogiri	Postmigrasyon	Disorganizasyon	Epilepsi kognitif bozukluk	mTOR, tubulin genler
Şizensefali	Postmigrasyon	Disorganizasyon	Epilepsi gelişim geriliği	EMX2

Kortikal Gelişim Anomalilerinin Prenatal Tanısı

KGA'lerinin prenatal tanısı zordur.¹⁰⁵ Beyin korteks gelişimi intrauterin dönem boyunca ve hatta doğum sonrası da devam eden bir süreçtir. Dolayısıyla rutin fetal anomali taramasının uygulandığı gebelik haftalarında değil de ileri gebelik haftalarında bulgu verebilir.¹⁰⁵ Hızla gelişen ve değişen beyin korteksi ve ultrasonografi bulguları konusunda yeterli bilgi birikimine sahip değiliz. Spesifik kortikal malformasyonların prenatal tanısı açısından küçük seriler ve olgu sunuları dışında geniş bir bilgi birikimi yoktur.¹⁰⁵ Standart aksial kesitte beyin korteksi konusunda yeterli bilgi edinilemez, sagittal ve koronal kesitler de değerlendirilmelidir.¹⁰⁵ Fetal MRG incelemesi kortikal gelişim anomalilerinin tanısında ultrasonografiye kıyasla daha etkilidir ve bu inceleme metodundan yararlanılmalıdır.¹⁰⁵ Detaylı nörosonografi ve/veya fetal MRG ile KGA'dan şüphelenilen olgularda genetik düzeyde de tanı koymak amacıyla mikroarray, tek gen analizleri ve gerektiğinde WES uygulanmalıdır.¹⁰⁵

Lerman-Sagie ve ark'ları nörosonografik incelemede Tablo 9'da belirtilen bulgular saptanması durumunda KGA'dan şüphelenilmesi gerektiğini bildirmektedir.¹⁰⁵ Sylvian fissür matürasyonu normal kortikal gelişim belirteçlerinden çok önemli bir tanesidir.¹⁰⁶ Sylvian fissürün gelişimi ve operkülerizasyonu (insulanın temporal lob tarafından örtülmesi, 24 haftadan sonra dik açı oluşturmaktadır) kortikal gelişimin normal olduğunun göstergesidir (Figür 9).¹⁰⁶ Sulkasyondaki bozukluklar, ventrikül duvarındaki düzensizlikler, korteks kalınlığı (ince veya kalın), irregüler asimetrik hemisferler ve intraparakimal ekojenik nodüller kortikal gelişim anomalileri açısından değerlendirilmelidir.¹⁰⁵

Mikrosefali

Mikrosefali, kafa çevresinin (HC) gebelik haftasına göre -3 SD'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır.¹⁰⁷ Fetal gelişim eğrisi grafiğinde HC'nin 5. veya 3. persantil altında olması o gebelik haftası için küçük olduğunu gösterir. Ölçümlerde -2SD 3. persantil'i, -3SD ise 0.2 persantil'i ifade eder. HC'nin gebelik haftasına göre -2SD altında saptanması, detaylı değerlendirmeyi ve gelişimin takibini gerektirir, -3SD altında olması ise mikrosefali tanısını koydurur.¹⁰⁷ Mikrosefali tanısı çoğunlukla ileri gebelik haftalarında (3. trimester) konulabilir. Midsagittal kesitte frontal lob hipoplazisine bağlı olarak alın küçük ve geriye çekilmiş olarak görülür.⁷ Sütürlerin küçük olmasına bağlı olarak kafa içi yapılar zor görülebilir. Subaraknoid mesafe artabilir, lisensefali, hidrocefali, polimikrogiri ve kollazal anomaliler gibi ilave MSS anomalileri saptanabilir.⁷

Mikrosefali germinal matrikstekki hücre proliferasyonunda azalma veya apoptozda artıştan kaynaklanır.⁹⁹ Basit giral paternli mikrosefali (hafif form) ve mikrolisensefali (ağır form) olarak sınıflandırılabilir.² Basit giral paternli mikrosefali, çok az sayıda sulkus ve normal kortikal kalınlığa sahip olup genellikle izoledir.¹⁰⁸ Mikrolisensefalide ise kalın bir korteks (>3mm) ve pürüzsüz bir kortikal yüzey mevcut olup genellikle diğer konjenital

anomalilerle ilişkilidir.¹⁰⁸ HC -3SD altında olanların yaklaşık %50'sinde ağır zihinsel gerilik vardır.¹⁰⁹ Mikrosefali sendromik, kromozom anomalileri ve patolojik CNV (%5.4)'lerle ilişkili olabilir.¹¹⁰ Ayrıca pek çok gen bozukluğu (kromozom segregasyonu, mitotik hücre bölünmesi, DNA onarımı, silia fonksiyonunda rol alan vb) da mikrosefaliye neden olabilir.¹¹⁰ Mikrosefali araştırılmasında karyotip analizi, mikraarray ve gerektiğinde WES önerilmektedir.¹¹⁰

Megalensefali ve Hemimegalensefali

Megalensefali, hidrosefali, intrakranial tümör, subdural hematoma veya malformasyonlar gibi bir nedene bağlı olmaksızın HC'nin +2SD üzerinde olmasıdır.^{2,7} Tanı çoğunlukla ileri gebelik haftalarında (3. trimesterde) konulur.⁷ Serebral yapıların büyük olması benign ailesel, metabolik (lizozom depo hastalıkları), ve mTOR, RAS/MAPK, SHH gibi gen hastalıklarından kaynaklanabilir.^{2,111} Subaraknoid mesafenin artması ve ebeveynlerde kafa büyüklüğü olması benign ailesel makrosefali lehine bulgulardır.⁷ İntrakranial yapıları normal olan ve herhangi bir nedene bağlı olmayan megalensefali olgularında prognoz çoğunlukla olumludur.⁷

Tek taraflı hemisfer büyüklüğü ve o hemisferde anormalliklerin olması hemimegalensefali olarak adlandırılır.⁷ Orta hatta karşı tarafa doğru şift vardır. Büyük hemisferde ventrikülomegali, fokal kortikal displazi, kalsifikasyonlar ve beyaz madde bozuklukları olur (Figür 26a).⁷ Klippel-Trenaunay-Weber, Sotos ve Proteus gibi sendromların bir parçası olarak ortaya çıkabilir.⁷ PI3KATK-MTOR yolundaki gen mutasyonlardan oluşabilir.⁷⁸ Prognoz kötüdür.⁷⁸

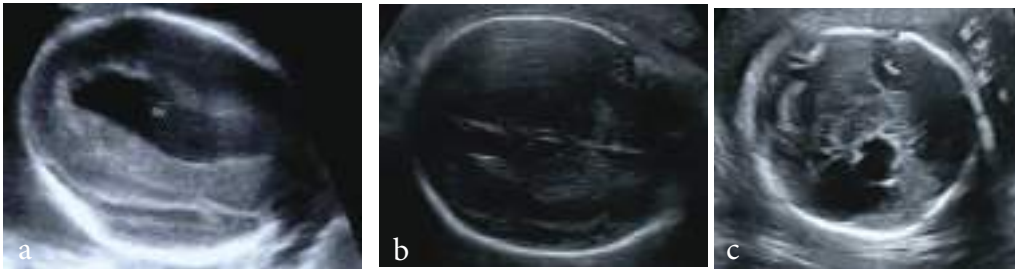
Tablo 9: Fetal kortikal gelişim anomalisi şüphesi uyandıran ultrasonografi bulguları

1. Anormal Sylvian fisür gelişimi
2. Kortikal gelişim kilometre taşlarının geç ortaya çıkması
3. Prematür veya anormal sulkasyon
4. Ventrikül duvar düzensizliği
5. Anormal kortikal kalınlık (ince, kalın)
6. Sulkus ve girusların anormal şekli ve oriyantasyonu
7. Irregüler, anormal, asimetrik, ve geniş hemisfer
8. Basit görünümlü korteks
9. Devamlılık göstermeyen korteks veya kleft
10. Parankim içi ekojen nodüller

Klasik (Tip I) Lizensefali

Lizensefali “düz beyin” anlamına gelir. Nöronal migrasyonun yetersiz olması sonucunda düz, organizasyonu bozuk, kalın, 4-katmalı (6 katman yerine) serebral korteks vardır.¹¹⁰ Beyin yüzeyinde derin sulkus ve giruslar yoktur. Tip I lizensefali sıklığı 1.2/100.000 doğum olarak bildirilmektedir.¹¹⁰ Lizensefali tip I ile ilişkili başlıca 3 gen vardır; LIS1 (17p13.3 bölgesinde), DCX (Xq22.3 erkeklerde) ve tubulinopatilerden TUBA1A.¹¹⁰ LIS1 gen fonksiyonu kaybı Miller-Dieker sendromuna neden olur. Miller-Dieker sendromu çoğunlukla 17p13 bölgesini içeren mikrodelesyonlar sonucunda oluşur ve alın çıkılığı, küçük burun, küçük çene, düşük kulaklar (dismorfik yüz), renal, kardiyak anomaliler ve omfalosel vardır.⁷⁸ Mikrosefali, serebeller disgenezi, vermian hipoplazi ve beyin sapı anomalileri mevcutsa tubulinopatilerden (TUBA1A, TUBB2B, TUBG1 vb), serebeller hipoplazi varsa CDK5 ve RELN mutasyonlarından şüphelenilmelidir.^{78,110} Tubulin genleri mikrotubulleri oluşturan tubulin proteinlerini kodlarlar. Mikrotubüller nöronal migrasyonda rol alır ve TUBA1A, TUBA8, TUB2B, TUBB3, TUBBS ve TUBG1 gen mutasyonları, tubulinopati ve lizensefaliye neden olur.⁷

Ultrasonografik olarak (Figür 26b);⁷ 1- Aksial kesitte, küçük beyin ve lateral fissür operkulinizasyonu olmamasından 8 şekilde görülür, 2- Hafif ventrikülomegali olabilir 3- Sylvian fissür, medial hemisferik sulkuslar (parieto-okspital, kalkarin ve singulat) ve konveksite (santral, pre-ve postsantral temporal) sulkuslar gelişmez veya geç oluşur. 4-Kallozal agenezi 5- İlave serebeller hipoplazi ve ambiguous genitale varsa RELN ve ARX mutasyonları 6- Miller-Dieker sendromunda lizensefali, diamorfik yüz fetal gelişim kısıtlılığı, polihidramnios ve kalp anomalileri vardır. FISH ile 17p13.3 mikrodelesyonu saptanır.



Figür 26: Kortikal gelişim anomalileri a-Hemimegalensefali, tek taraflı hemisfer büyük b- 27 gebelik haftası Sylvian fissür basık ve yetersiz operkülizasyon, Lizensefali Tip 1 c- Şizensefali

Arnavut Kaldırımı (Cobblestone) Malformasyonu

Arnavut kaldırımı malformasyonu, önceleri Tip II lizensefali olarak adlandırılmaktaydı, nodüler bir beyin yüzeyi, oküler anomaliler ve konjenital kas bozuklukları ile birlikte dir.² Sıklığı 100.000 doğumda 1 olarak bildirilmektedir.¹¹⁰ Radial yönde göç eden nöronların aşırı migrasyonu ve pia'yı geçerek subaraknoid boşlukta birikmesiyle oluşur.⁷ Arnavut kaldırımı korteks, nöroblastların ve glial hücrelerin subaraknoid mesafeye aşırı göç etmesinden kaynaklanır. Otozomal resessif geçişli 3 formu vardır; en şiddetli formu Walker-Warburg sendromu (WWS), en hafif formu Fukuyama konjenital müsküler distrofi (FCMD), ara formu ise Muscle-Eye-Brain (MEB) hastalığıdır.¹¹²

WWS ağır hipotoni, oküler anormallikler, progresif makrosefali ve posterior sefalosel ile karakterizedir.¹¹² Yaygın arnavut kaldırımı lizensefali ve myelinize olmamış beyaz cevher söz konusudur. Füzyone kollikül, küçük pons, dismorfik mezensefalon, dorsal pontomedüller kink ve serebellar hipoplazi ile ilişkilidir.¹¹² Tek/çift taraflı mikroftalmi ve retina displazisi, hidrosefali ve posterior sefalosel sıktır.¹¹² WWS, POMT1, POMT2, POMTGNT1, FCMD, FKR ve LARGE genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. (α -distroglycanopati genleri).⁷ Ultrasonografik olarak; Fissür ve sulkusların gelişmemesi, hafif ventrikülomegali, sagittal kesitte Z-şeklinde beyin sapı (pons kıvrıma bağlı), ensefaloel olabilir, vermian hipoplazi, mikroftalmi, katarak, yarık-damak görülebilir.⁷

MEB hastalığı hafif hipotoni, oküler anomaliler ve gelişim geriliği ile kendini gösterir. Frontal loblarda az miktarda sulkasyon ve beyaz cevher hipomiyelinizasyonu, füzyone kollikül, pons hipoplazisi ve anterior longitudinal kleft, vermian hipoplazi, serebellar polimikrogiri ve kistler izlenebilir.¹¹² Glob normalden küçük olup subretinal sıvı ve retinal displazi olabilir. Septum pellucidum yokluğu, kallozal hipogenezi ve hidrosefali görülebilir.¹¹² FCMD, frontal polimikrogiri ve parietooksipital arnavut kaldırımı lizensefali vardır.¹¹² Kollikül füzyonu, serebellar polimikrogiri ve kistler olabilir.¹¹² Bazı hastalarda yaygın kortikal ve oküler displazi izlenebilir.¹¹²

Nöronal Heterotopi

Subependimal bölgeden serebral kortekse kadar herhangi bir yerde nöroblast migrasyonunun durması sonucu anormal konumlanan nöron topluluklarıdır.¹¹² İki tip heterotopi vardır; nodüler ve band.⁷ Nodüler olan periventriküler veya subkortikaldir, bant heterotopi ise subkortikaldir.⁷ Periventriküler (subependimal) heterotopiler, ventriküler duvara yakın yerleşimlidir ve ultrasonografide lateral ventrikül duvarları girintili çıkıntılıdır ve hafif ventrikülomegali vardır.⁷ Fetal MRG heterotopi tanısında ultrasonografiden daha etkilidir.⁷

Şizensefali

Şizensefali, subaraknoid BOS mesafesini ventriküler sistemle birleştiren, displazik gri cevher ile dōşeli bir yarık olarak tanımlanır.¹¹² Yarık duvarı dismorfik gri cevher ile dōşeli olup bazen gri cevher subependimal heterotopi şeklinde lateral ventriküle uzanır. Kapalı ve açık dudaklı olmak üzere iki tiptir. Kapalı dudaklı şizensefalide (Tip 1) gri cevherler birbiriyle temas halindedir ve genellikle unilateraldir.⁷ Açık dudaklıda (Tip 2) ise gri cevher tabakaları ayrılmış olup arasından ventriküle uzanan bir BOS yarığı mevcuttur ve genellikle bilateralidir.⁷ Yerleşim yeri çoğunlukla perisylvian bölgededir.² Kapalı formun prenatal tanısı güçtür, açık form ise subaraknoid mesafeden lateral ventriküle uzanan BOS ile dolu bir yarık olarak görülür (Figür 26c).⁷ Kromozom anomalileri, genetik mutasyonlar (EMX2 geni), antenatal dönemdeki enfeksiyon veya iskemi şizensefaliye neden olabilir.^{2,7}

Polimikroji

Siğ sulkuslarla ayrılmış çok sayıda küçük kıvrımlar ve düzensiz kortikal yüzey ile karakterizedir.¹¹² Polimikroji genetik, enfeksiyöz veya iskemi nedeniyle nöronal proliferasyon, migrasyon veya organizasyon aşamasındaki bozukluklardan oluşur.⁷ Beyin dokusu içinde paketler halinde gri madde kümecikleri mevcuttur. Prenatal tanıda MRG daha etkilidir.⁷

Tuberoz Skleroz

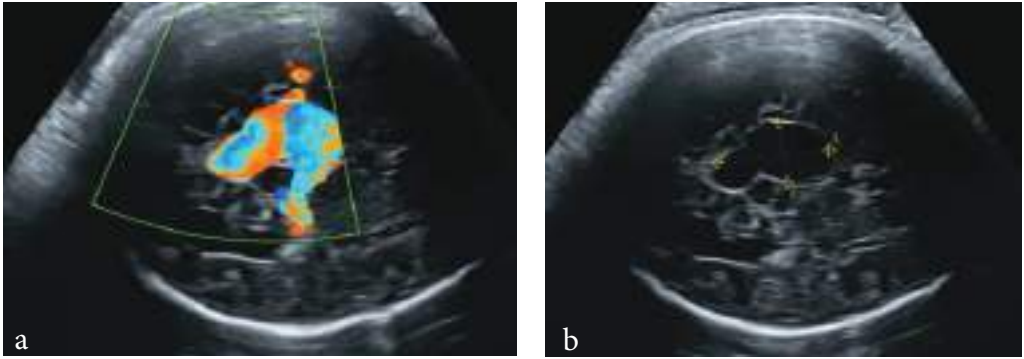
Tuberoz skleroz periventriküler nodüller olarak gözlenir.¹¹⁰ Tuber skleroz olgularının %85'inde TSC1 (%31) ve TSC2 (%69) de otozomal dominant heterozigot mutasyon vardır.¹¹⁰ Olguların %5'inde germ hücrelerinde, %1'inde ise somatik hücrelerde mosaizim söz konusudur.¹¹⁰

Diğer Lezyonlar

Galen Ven Anevrizması

Gelen ven anevrizması (GVA), 10.000-25.000 doğumda 1 rastlanılan ve Galen venine drene olan serebral arterlerin kompleks arteriyovenöz malformasyonudur.⁴⁴ Serebral yapıların vaskülarizasyonu koroidal arterlerden kaynaklanır ve venöz direnaji Markowski median veni ile olur.¹¹³ Markowski veninin ön segmenti regrese olur, arka segmenti ise kalıcı olarak Galen veni adını alır.¹¹³ Serebellumun derin arterleri (koroidal arterler, talamoperforatörler ve posterior serebral perforatörler) ile Markowski veninin ön segmenti arasında oluşan arteriyovenöz şantlar, Markowski veninin ön segmentinin regrese olmayarak Galen venine dökülmesine ve sonuçta da GVA'na neden olmaktadır.¹¹⁴ Prenatal ola-

rak dilate Galen veni, ortada midbrainin arkasında ve korpus kallozumun altında hipo veya anekoik kistik bir yapı olarak görülür, sagittal sinüs de dilate olur ve “anastomoz deliği” bulgusu gözlenir (Figür 27).⁷ Renki Doppler ile kistik yapı içinde türbülant yüksek debili kan akımı saptanır. Juguler venler de dilatedir.⁷ AV malformasyon nedeniyle yüksek debili kalp yetmezliği gelişebilir.² Buna bağlı olarak da kardiomegali, triküspit yetmezliği, hidrops fetalis ve polihidramnios gelişebilir.^{2,7} D’Amico ve ark’larının 11 çalışmayı (226 fetus) dahil ettikleri meta-analizlerinde, olguların tamamına 3. trimesterde tanı konulduğu, %31.8’inde (%95 CI 27.6–47.7) ventrikülomegali, %23.1’inde (%95 CI 14.9–32.5) kardiomegali ve kalp yetmezliği bulguları olduğu, %7.3’ünde ise (%95 CI 2.8–13.6) hidrops olduğu bildirildi.¹¹⁵ İntrauterin, neonatal mortalite ve anormal nörolojik gelişim oranlarının sırasıyla %1.5 (%95 CI 0.2–4.3), %23.8 (%95 CI 16.9–31.4) ve %36.7 (%95 CI 27.9–39.7) olduğu belirlendi.¹¹⁵ Prenatal VGM tanısı alan olgular neonatal beyin cerrahi olanaklarının olduğu üçüncü basamak merkezlerde doğurtulmalıdır.⁴⁴ Büyük VGM, ilave yapısal anomaliler, kalp yetmezliği ve hidrops bulguları kötü prognostik faktörlerdir.⁴⁴

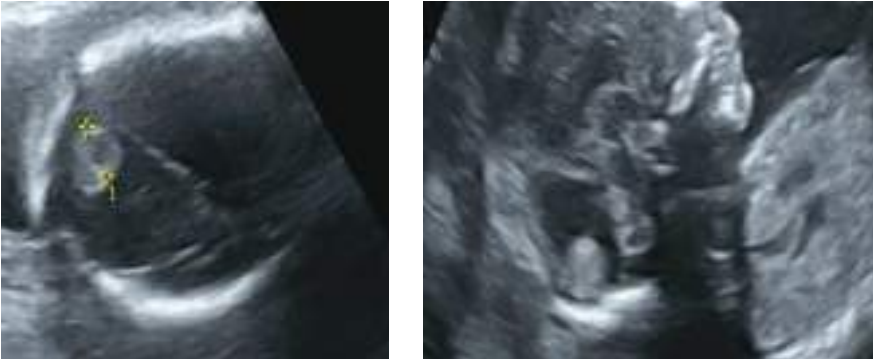


Figür 27: Gelen ven anevrizması a- Renkli, b-2D görüntüsü

Dural Sinus Malformasyonu ve Torkular Herofili Trombozu

Dural sinüsler, dura materin iki yaprağı arasında bulunan baş boyun bölgesi ve kafa kemiklerinin venöz kanı ve beyin omurilik sıvısının boşaldığı, periferik venlerin elastisitesinden yoksun ve valvleri olmayan kanallardır.¹¹⁶ Dura mater sinüsleri meninks, beyin ve kalvariumun kanını internal juguler vene drene ederler.¹¹⁶ Dural sinüsler gelişim sürecinde önce genişler ve balonlaşır, 2. trimesterden sonra ise küçülür ve normal boyutlarına dönerler.⁷ Balonlaşma aşamasında duraklama bazen dural sinus malformasyonu (DSM) adı verilen dev dural sinüslerin oluşumuna neden olabilir.⁷ Ultrasonografik olarak, kafanın orta

ve arkasında büyük üçgen şeklinde kistik yapı olarak görülürler. Üçgenin tabanı okispital kemikte, tepesi ise önde ortadadır ve okispital lobları birbirinden ayırır. Dural sinüs malformasyonu torkula, superior ve inferior sagital ve transvers sinüsleri içerir.⁷ Torkula herofili, sinüs sagittalis süperiorun sonlanma yerindeki bir genişlemedir.¹¹⁶ DSM'nin içi kan ile doludur, ancak dolaşım çok yavaş olduğundan renkli Dopplerde akım gözlenmez.⁷ Kistik yapı içinde hiperekojen pıhtı görülebilir. Tromboz torkular, transvers ve superior sagital sinüslerde de olabilir (Figür 28).⁷ Ancak çoğunlukla DSM ile birlikte ve ilişkilidir.⁷ Tromboz kendiliğinden resorbe olabilir. Fetal MRG tanı da yardımcıdır.⁷ Yang ve ark'ları 60 prenatal tanı konularak canlı doğum yapan torkular Herofili trombozlu olgunun değerlendirmesinde, %83'ünde nörolojik hasarın olmadığı olumlu sonuç bildirdiler.¹¹⁶



Figür 28: Torkular Herofili trombozu

Intrakranial Kanama

Fetal intrakranial kanama (İKK) 10.000 gebelikte 1 rastlanılan nadir bir durumdur.¹¹⁷ İki ana gruba ayrılabilir; ekstraserebral (subdural) ve intraserebral (intraventriküler ve infratentorial olarak 2'ye ayrılır).¹¹⁸ Fetal İKK ile ilişkili maternal risk faktörleri, fetal ve neonatal alloimmün trombositopeni, koagülasyon bozuklukları, ağır travma, epilepsi atakları, konjenital enfeksiyonlar (CMV, toksoplazma), maternal hastalıklar (preeklampsi, dekolman), kokain kullanımı, vitamin K yetersizliği ve genetik hastalıklardır (COL4A1 ve COL4A2 gen mutasyonları).^{44,119,120} Fetal faktörler ise fetal trombofili (Faktör V, protein C mutasyonu), konjenital tümör içine kanama, ikiz-ikiz transfüzyon sendromu, monokoryoniklerde ikiz eşinin ölümü ve fetomaternal kanamadır.^{44,119} Ancak olguların çoğunda neden belirlenememektedir.⁴⁴

İKK tanısı çoğunlukla ileri gebelik haftalarında konulmaktadır.⁴⁴ Ultrasonografik olarak, kanama sonrası öncelikle parankim içinde veya intraventriküler homojen hiperekojen bir kitle olarak gözlenir.⁴⁴ Zamanla kan pıhtısı lizize uğrar ve heterojen, içi daha

hipoekojenik bir kitle haline döner (Figür 29).⁴⁴ Pıhtı ile akuadukt Sylvius'un tıkanması ventrikülomegaliye neden olur. İntraventriküler kanamanın periventriküler parankim içine doğru uzaması ventrikül duvarının girintili çıkıntılı görünümüne ("güve yeniği") neden olur.⁴⁴ Beyin parankimi içine kanama sonrası, oluşan pıhtının resorbsiyonu ile yaklaşık 2 hafta sonra porenselalik kist oluşabilir.¹¹⁷ Fetal MRG yararlıdır ve tanıda yardımcı olur.⁴⁴

İKK'da prognoz, kanamanın büyüklüğüne, olduğu gebelik haftasına, lokalizasyonuna, ilave lezyonların varlığına ve etyolojik nedene bağlıdır. ¹¹⁹ Sileo ve ark.'larının 16 çalışmayı (193 fetus) içeren meta-analizlerinde, perinatal mortalite oranını %14.6 (%95 CI, 7.3–24) ve canlı doğanların %27.6'sına (%95 CI, 12.5–45.9) doğum sonrası şant uygulandığı bildirildi. ¹¹⁹ Serebral palsy, hafif ve ağır nörolojik defisit oranlarının da sırasıyla %32.0 (%95 CI, 22.2–42.6), %16.7 (%95 CI, 8.4–27.2) ve %31.1 (%95 CI, 19.0–44.7) olduğu belirlendi.¹¹⁹



Figür 29: Intraventriküler kanama

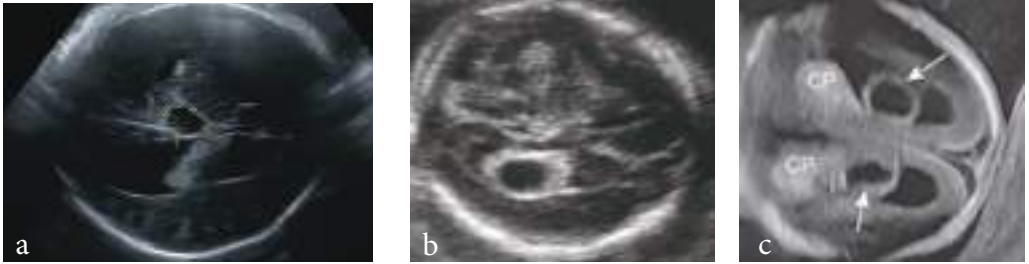
Intrakranial Kistler

Intrakranial kistler ultrasonografik olarak kafa içinde değişik büyüklükte aneoikoik kitleler olarak gözlenir.⁴⁴ Kistlerin ayırıcı tanısında kullanılan parametreler, şekli, büyüklüğü, infra veya supratentorial, ortada veya lateral yerleşimi ve renkli akım mevcudiyetidir.⁷ Kistler lokalizasyonlarına göre ekstra-aksiyal (beyin parankimi dışında), intraparakimal veya intra-aksiyal ve intraventriküler olarak adlandırılır. En sık karşılaşılan ekstra-aksiyal, intra-aksiyal ve intraventriküller kistlere örnekler sırasıyla araknoid kist, periventriküler psödokist ve koroid pleksus kistidir.^{7,44}

Araknoid Kist

Araknoid kistler, leptomeningeal gelişim bozukluğu sonucu araknoid membran zarları arasında BOS birikmesi sonucu oluşan kistlerdir.⁴⁴ Beyin parankimi ve subaraknoid mesafe ile ilişkileri yoktur ve geç 2. veya 3. trimesterde ortaya çıkarlar.⁷ Kistin duvarı kalın kollejen tabakası ve hiperplastik araknoid hücrelerinden oluşur.¹²² Araknoid kistler intrakranial yer kaplayan lezyonların yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır.

Araknoid kistler düzgün, ince kenarlı, septasız berrak sıvı içeren kan akımının olmadığı anekoik kistik yapılar olarak gözlenir (Figür 30a).⁷ Supratentorial lezyonlar daha sıktır ve çoğunlukla ortada (%60) yerleşimlidir.⁷ Takip boyunca stabil kalabilir veya büyüyebilirler, baskı etkisiyle ventrikülomegaliye yol açabilirler.⁷ İlave intrakranial (%45.8, en sık ventrikülomegali) ve diğer sistemlere ait (%13.7) yapısal anomaliler bildirilmektedir.¹²¹ İzole fetal araknoid kistler iyi prognoza sahiptir, invaziv karyotip analizi ve intrauterin müdahale önerilmemektedir.⁴⁴



Figür 30: a- interhemisferik araknoid kist, b-koroid pleksus kisti, c- gangliyonik eminence kavitasyonu

Periventriküler Psödokist

Periventriküler psödokistler (PVPK) subependimal veya germinolitik kistler olarak da adlandırılan, kist duvarının gerçek kistlerde olduğu gibi ependimal epitel ile döşeli olmadığı kavitelerdir.¹²³ PVPK'ler periventriküler germinal matriks hasarına bağlı olarak oluşan lateral ventriküllerin frontal/temporal/oksipital hornlarında veya talamusun kaudat sulkusuna lokalize anekoik yapılarıdır.¹²³

PVPK, enfeksiyonlar (CMV, toksoplazma, rubella, influenza), hipoksi, vasküler hasar (kanama, infarktüs), metabolik ve mitokondrial bozukluklar, Zellweger sendromu, Canavan sendromu, aşırı indometazin tokolizi ve kromozom anomalileri sonucu oluşabilir.^{123,124} PVPK sıklığı term yenidoğanlarda %1-5, prematürlerde ise daha fazla oranda bildirilmektedir.¹²⁵ Fetuslarda detaylı nörosonografik incelemelerin artmasına bağlı olarak gittikçe tanı sıklığı artmaktadır.¹²³

Ultrasonografik olarak, ventrikül duvarlarının yanında küçük, yuvarlak veya göz yaşı şeklinde anekoik kistler olarak görülürler.⁷ PVPK olgularında ilave yapısal anomaliler değerlendirilmelidir. Özellikle beyin anomalilerini tespit edebilmek amacıyla fetal MRG incelemesi önerilmektedir.¹²³ İzole PVPK'lerde %95 oranında olumlu prognoz ve normal sonuçlar bildirilmektedir.¹²³ İzole olmayan olgularda ise normal nörolojik gelişim oranları %19-22'lere düşmektedir.¹²³

Koroid Pleksus Kisti

Koroid pleksus kist (KPK) 2. trimesterde fetusların yaklaşık %2'sinde saptanan bir ultrasonografi bulgusudur.¹²⁶ Koroid pleksuslar içinde BOS'un birikmesi sonucunda oluşur ve gerçek bir kist değildir.² Ultrasonografik olarak hiperektojen koroid pleksusun glomusu içinde gebelik 3-10 mm büyüklüğünde tek veya multiple anekoik kistik yapılar olarak gözlenir (Figür 30b).⁷ İzole olgular 15-16 gebelik haftasında ortaya çıkıp, 26 gebelik haftasına kadar kendiliğinden kaybolur.² İzole olgularda kromozom anomalisi riski artmaz ve karyotip endikasyonu değildir.² Diğer kromozom anomalisi belirteçleri ile birlikte ise özellikle trizomi 18 riskini artıran bir belirteçtir.² KPK'nin büyüklüğü, multiple veya bilateral olması kromozom anomalisi riski üzerine etkili değildir.² Büyük (>10 mm) KPK'ların prognozlarının küçükler ile aynı olduğu genel görüş olarak kabul edilmektedir.^{2,7} Ancak Paladini ve ark.'ları 7 olguluk (çapı 10mm'den büyük KPK) küçük serilerinde 4 olguda kortikal gelişim sorunu geliştiğini ve bu verinin büyük seriler ile sınanması gerektiğini bildirdiler.¹²⁶

Gangliyonik eminence (GE) geçici bir önemli beyin yapısıdır ve 1. ve 2. trimesterde ileri derecede aktif nöronal proliferasyon ile karakterizedir.¹²⁷ GE kavitasyonu özellikle 15-16. gebelik haftasından önce ventrikül içinde koroid pleksusun önünde kistik yapı olarak gözlenir ve KPK ile karıştırılmamalıdır (Figür 30c).¹²⁸ GE kavitasyonu kollazal serebeller ve kortikal beyin anomalileri ile ilişkili olabilir ve o açıdan olguların takipleri gerekir.¹²⁸

Porencefali

Beyin dokusu içinde ventriküler sistem veya subaraknoid mesafe veya her ikisi ile birlikte ilişkisi olan kistik lezyondur.⁷ Kanama, infarkt veya iskemiye bağlı olarak oluşan beyin parankim hasarı sonucu oluşur.⁷ Monokoryonik ikizlerde TTTS veya ikiz eşi ölümü sonrası oluşabilir.⁷ Porencefali fetuslarda prognoz kötüdür.² Ultrasonografik olarak çoğunlukla pariyetal bölgede (middle serebral arter bölgesi) parankim içinde ventrikül ile ilişkili düzensiz kenarlı, kitle etkisi gözlenmeyen kistik yapı olarak gözlenir (Figür 31).⁷ Şizensefali de kortikal defekt gri madde ile döşelidir ve ayrımda MRG etkilidir.⁷



Figür 31: Porensefali

Hidransefali

Bilateral internal karotid arterlerin oklüzyonu sonucu beyin dokusunun tamamen harap olması ve kafatasının içinin su ile dolmasıdır.⁷ Falk serebri, beyin sapı ve posterior fossa genellikle korunur, her iki beyin hemisferi ise tamamen yok olmuştur.² Ultrasonografik olarak, ortada falksın gözlendiği, serebellumun görüldüğü, ancak her iki beyin hemisferinin olmadığı ve kafatasının içinin su ile dolu gözlendiği yapıdır.⁷

Kaynaklar

- 1- Cater SW, Boyd BK Ghatte SV (2020) Abnormalities of the Fetal Central Nervous System: Prenatal US Diagnosis with Postnatal Correlation. *RadioGraphics*, 40:1458–1472
- 2- De Catte L, De Keersmaecker B, Joteux L, Aersen M (2020) Sonography of the Fetal Central Nervous System. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 275–304
- 3- Volpe N, Dallasta A, Di Pasquo E et al (2021) First-trimester fetal neurosonography: technique and diagnostic potential. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57: 204–214
- 4- De Robertis V, Sen C, Timor-Tritsch I et al (2021) WAPM-World Association of Perinatal Medicine practice guidelines: fetal central nervous system examination. *J Perinat Med*, 49: 1033–41
- 5- ISUOG Practice Guidelines (updated) (2020): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56: 476–484
- 6- ISUOG Practice Guidelines (updated) (2021): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57: 661–671
- 7- Murthy BSR (2029) Neurosonoanatomy In Murthy BSR (eds). *Imaging of Fetal Brain and Spine. An Atlas and Guide*. Singapore, Springer Nature, pp 1–32
- 8- Malinger G, Lev D, Oren M, Lerman-Sagie T (2012) Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 165–170

- 9- Alpay V, Alici Davutoglu E, Kaymak D, Madazlı R (2021) Establishment of nomograms for fetal vermis and brainstem structures in the midsagittal cranial plane by ultrasonography. *J Clin Ultrasound*, 49:947–955
- 10- Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinfer G (2006) Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27: 494–502
- 11- Aslan Cetin B, Madazlı R (2022) Assessment of normal fetal cortical sulcus development. *Arch Gynecol Obstet*, doi: 10.1007/s00404-021-06334
- 12- Chen X, Sheng-Li L, Guo-Yang L et al (2017) Ultrasonographic Characteristics of Cortical Sulcus Development in the Human Fetus between 18 and 41 Weeks of Gestation. *Chinese Medical Journal*, 130: 920-928
- 13- Mirsky DM, Stence NV, Powers AM et al (2020) Imaging of fetal ventriculomegaly. *Pediatr Radiol*, 50:1948–1958
- 14- Pisapia JM, Sinha S, Zarnow DM et al (2017) Fetal ventriculomegaly: Diagnosis, treatment, and future directions *Childs Nerv Syst*, 33:1113–1123
- 15- Almog B, Gamzu R, Achiron R et al (2003) Fetal lateral ventricular width: what should be its upper limit? A prospective cohort study and reanalysis of the current and previous data. *J Ultrasound Med*, 22:39–43
- 16- Scala, C, Familiari A, Pinas A et al. (2017) Perinatal and long-term outcomes in fetuses diagnosed with isolated unilateral ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49: 450-459
- 17- Meyer, R, Bar-Yosef O, Barzilay E et al (2018) Neurodevelopmental outcome of fetal isolated ventricular asymmetry without dilation: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52: 467-472
- 18- Fox NS, Norton ME, Monteagudo A et al (2020) Fetal Ventriculomegaly Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) *Am J Obstet Gynecol*, 223:B30-B33
- 19- Sethna, F, Tennant PWG, Rankin J et al (2011) Prevalence, natural history, and clinical outcome of mild to moderate ventriculomegaly. *Obstet Gynecol*, 117: 867-76
- 20- Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, et al. (2009) Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34:212–224.
- 21- Gaglioti P, Oberto M, Todros T (2009) The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short- and long-term outcomes *Prenat Diagn*, 29: 381–388
- 22- D'Addario V, Rossi AC. (2012) Neuroimaging of ventriculomegaly in the fetal period. *Semin Fetal Neonatal Med*, 17:310-318
- 23- Van den Veyver IB (2019) Prenatally diagnosed developmental abnormalities of the central nervous system and genetic syndromes: A practical review. *Prenat Diagn*, 39:666–678
- 24- Mighell AS, Johnstone ED, Levene M. (2009) Post-natal investigations: management and prognosis for fetuses with CNS anomalies identified in utero excluding neurosurgical problems. *Prenat Diagn*, 29:442-449
- 25- Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, et al. (2012) Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn*, 32:986-995
- 26- Madazlı R, Şal V, Erenel H et al (2011) Characteristics and outcome of 102 fetuses with fetal cerebral ventriculomegaly: Experience of a university hospital in Turkey. *J Obstet Gynecol*, 31:142-145
- 27- Di Mascio D, Sileo FG, Khalil A et al (2019) Role of magnetic resonance imaging in fetuses with mild or moderate ventriculomegaly in the era of fetal neurosonography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54: 164–171

- 28- The ENSO Working Group (2020) Role of prenatal magnetic resonance imaging in fetuses with isolated mild or moderate ventriculomegaly in the era of neurosonography: international multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56: 340–347
- 29- Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ et al (2017) Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study *Lancet*, 389: 538–46
- 30- Fox NS, Monteagudo A, Kuller JA et al (2018) Society for Maternal-Fetal Medicine; Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 219:B2-B9.
- 31- Lee CS, Hong SH, Wang K-C et al (2006) Fetal ventriculomegaly: prognosis in cases in which prenatal neurosurgical consultation was sought. *J Neurosurg*, 105:265–270
- 32- Wax JR, Bookman L, Cartin A et al (2003) Mild fetal cerebral ventriculomegaly: diagnosis, clinical associations, and outcomes. *Obstet Gynecol Surv*, 58:407–414
- 33- Carta S, Agten AK, Belcaro C, Bhide A (2018) Outcome of fetuses with prenatal diagnosis of isolated severe bilateral ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52: 165–173
- 34- Pagani G, Thilaganathan B, Prefumo F (2014) Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44:254–260
- 35- Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D et al (2004) Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12mm: a simple variation of the norm? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23:14–18
- 36- Thorup E, Jensen LN, Bak GS, et al.(2019) Neurodevelopmental disorder in children believed to have isolated mild ventriculomegaly prenatally. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54: 182–9.
- 37- Weichert J, Hartge D, Krapp M et al (2010) Prevalence, characteristics and perinatal outcome of fetal ventriculomegaly in 29,000 pregnancies followed at a single institution. *Fetal Diagn Ther*, 27: 142–148
- 38- McKechnie L, Vasudevan C, Levene M (2012) Neonatal outcome of congenital ventriculomegaly. *Semin Fetal Neonatal Med*, 17: 301–307
- 39- Yazıcı Z.(2019) Doğumsal Spinal Malformasyonlar. *Trd Sem*, 7: 384-405.
- 40- Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. (2000) Spinal dysraphism:a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology*, 42: 471-91
- 41- Eggink AJ, Steegers-Theunissen RPM (2019) Neural Tube Anomalies: An Update on the Pathophysiology and Prevention In Kilby MD, Johnson A, Oepkes D (eds). *Fetal Therapy Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits*. Cambridge University Press pp449-455
- 42- Gupta P, Kumar A, Kumar A, Goel S.(2013) Congenital spinal cord anomalies: a pictorial review. *Diagn Radiol*, 42: 57-66
- 43- Williams J, Mai CT, Mulinare J, et al.(2015) Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification - United States, 1995-2011 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 64:1–5.
- 44- Monteagudo A, Kuller JA, Craigo S et al (2020) SMFM Fetal Anomalies Consult Series #3: Intracranial Anomalies. *Am J Obstet Gynecol*, 223:B2-B50
- 45- Edwards L, Hui L (2018) First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin Fetal Neonat Med*, 23:102–11
- 46- ACOG Practice Bulletins (2017) Practice Bulletin no. 187: neural tube defects. *Obstet Gynecol*, 130:e279–90
- 47- Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. (2010) Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 88:1008–16
- 48- Joó JG, Beke A, Papp C, et al. (2007) Neural tube defects in the sample of genetic counselling. *Prenat Diagn*, 27:912–21

- 49- Avagliano L, Massa V, George TM et al (2019) Overview on Neural tube defects: from development to physical characteristics *Birth Defects Res*, 111: 1455–1467
- 50- Gotha L, Pruthi V, Abbasi N et al (2020) Fetal spina bifida: What we tell the parents *Prenat Diagn*, 40:1499–1507
- 51- Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F et al (2017) Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery *Childs Nerv Syst*, 33:1083–1099
- 52- Meller C, Aiello H, Otano L (2017) Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. *Childs Nerv Syst*, 33:1101–1106
- 53- Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H et al (2009) Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11–13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34:249–252
- 54- Maruotti GM, Saccone G, D'Antonio F et al (2016) Diagnostic accuracy of intracranial translucency in detecting spina bifida: a systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*, 36:991–996
- 55- Mace P, Mancini J, Gorincour G, Quarello E.(2021) Accuracy of qualitative and quantitative cranial ultrasonographic markers in firsttrimester screening for open spina bifida and other posterior brain defects: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*,128:354–365
- 56- Wilson RD, Audibert F, Brock JA, et al. (2014) Prenatal screening, diagnosis and pregnancy management of fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can*, 36(10):927-939
- 57- Toru HS, Sanhal CY, Uzun OC et al (2016) Associated anomalies with neural tube defects in fetal autopsies. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29:798-802
- 58- Di Mascio D, Greco F, Rizzo G et al (2021)Diagnostic accuracy of prenatal ultrasound in identifying the level of the lesion in fetuses with open spina bifida: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 100:210–219
- 59- Tolcher MC, Shazly SA, Shamshirsaz AA et al (2019) Whitehead WE, Espinoza J, Vidaeff AC, Belfort MA, Nassr AA. Neurological outcomes by mode of delivery for fetuses with open neural tube defects: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*,126:322–327
- 60- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. (2011) A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*, 364 :993-1004
- 61- Al-Refai A, Ryan G, Van Mieghem T(2017) Maternal risks of fetal therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 29:80-84
- 62- Lapa DA (2019) Endoscopic fetal surgery for neural tube defects. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, 58: 133-141
- 63- Sanz Cortes M, Chmait RH, Lapa DA, et al.(2021) Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium. *Am J Obstet Gynecol*, 225:678.e1-11
- 64- Has R, Yuksel A, Buyukkurt S, et al.(2007) Prenatal diagnosis of diastematomyelia: presentation of eight cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30:845–849
- 65- El-Dessouky SH, Aboulghar MM, Gaafar HM et al (2020) Prenatal ultrasound findings of holoprosencephaly spectrum: Unusual associations. *Prenat Diagn*, 40:565–576
- 66- Leombroni M, Khalil A, Liberati M, D'Antonio F.(2018) Fetal midline anomalies: diagnosis and counselling part 2: septal anomalies. *Eur J PaediatrNeurol*, 22:963-971
- 67- Kruszka P, Muenke M (2018) Syndromes associated with holoprosencephaly. *Am J Med Genet*, 178C:229–237
- 68- Kousa YA, Plessis AJ, Vezina G (2018) Prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet*.178C:206–213

- 69- Hahn JS, Barnes PD (2010) Neuroimaging Advances in Holoprosencephaly: Refining the Spectrum of the Midline Malformation. *Am J Med Genet. Part C (Seminars in Medical Genetics)* 154C:120–132
- 70- Palmer EE, Mowat D. (2014) Agenesis of the corpus callosum: A clinical approach to diagnosis. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 166C:184–197
- 71- Bloom JS, Hynd GW (2005) The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev*, 15:59–71
- 72- Leombroni M, Khalil A, Liberati M, D'Antonio F (2018) Fetal midline anomalies: Diagnosis and counselling Part 1: Corpus callosum anomalies. *Eur J Paediatr Neurol*, 22:951–962
- 73- Vinals F, Correa F, Goncalves-Pereira PM. (2015) Anterior and posterior complexes: a step towards improving neurosonographic screening of midline and cortical anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46:585–594
- 74- Youssef A, Ghi T, Pilu G (2013) How to image the fetal corpus callosum *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42: 718–720
- 75- D'Antonio F, Pagani G, Familiari A, et al. (2016) Outcomes associated with isolated agenesis of the corpus callosum: a meta-analysis. *Pediatrics*, 138:e20160445
- 76- Sileo FG, Di Mascio D, Rizzo G et al (2021) Role of prenatal magnetic resonance imaging in fetuses with isolated agenesis of corpus callosum in the era of fetal neurosonography: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 100:7–16
- 77- Moradi B, Taherian R, Tahmasebpour A et al (2022) Fetal corpus callosum abnormalities: Ultrasound and magnetic resonance imaging role. *J Clin Ultrasound*, doi: 10.1002/jcu.23212
- 78- Hart AR, Vasudevan C, Griffiths PD et al (2022) Antenatal counselling for prospective parents whose fetus has a neurological anomaly: part 2, risks of adverse outcome in common anomalies. *Develop Med Child Neurol*, 64: 23–39
- 79- da Cunha SB, Carneiro MC, Sa MM et al (2021) Neurodevelopmental Outcomes following Prenatal Diagnosis of Isolated Corpus Callosum Agenesis: A Systematic Review. *Fetal Diagn Ther*, 48:88–95
- 80- Sotiriadis A, Makrydimas G. (2012) Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol*, 206:337.e1–e5
- 81- Malinger G, Zakut H. (1993) The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 161:1041–1043
- 82- Achiron R, Achiron A. (2001) Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18:343–347
- 83- Sundarakumar DK, Farley SA, Smith CM et al (2015) Absent cavum septum pellucidum: a review with emphasis on associated commissural abnormalities *Pediatr Radiol*, 45:950–964
- 84- Winter TC, Kennedy AM, Byrne J et al (2010) The Cavum Septi Pellucidi Why Is It Important? *J Ultrasound Med*, 29:427–444
- 85- Callen PW, Callen AL, Glenn OA, Toi A. (2008) Columns of the fornix, not to be mistaken for the cavum septi pellucidi on prenatal sonography. *J Ultrasound Med*, 27:25–31
- 86- Di Pasquo, Kuleva M, Arthuis C et al (2022) Prenatal diagnosis and outcome of fetuses with isolated agenesis of septum pellucidum: cohort study and meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol*, 59: 153–161
- 87- Malinger G, Lev D, Kidron D, (2005) Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25: 42–49
- 88- Bault JP, Salomon LJ, Guibaud L, Achiron R. (2011) Role of three-dimensional ultrasound measurement of the optic tract in fetuses with agenesis of the septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37: 570–575

- 89- Paladini D, Birnbaum R, Donarini G, et al (2016) Assessment of fetal optic chiasm: an echoanatomic and reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48: 727–732
- 90- Milani HJF, Barreto EQS, Ximenes RLS et al (2019) Fetal posterior fossa malformations: review of the current knowledge. *Radiol Bras*, 52:380–386
- 91- Shekdar K.(2011) Posterior fossa malformations. *Semin Ultrasound CT MR*, 32:228–41
- 92- Miller E, Orman G, Huisman TAGM (2021) Fetal MRI assessment of posterior fossa anomalies: A review *J Neuroimaging*, 31:620–640
- 93- D'Addario V, Di Cagno L, Capuano P et al (2017) Malformations of the Posterior Fossa. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 11(4):294-301
- 94- D'Antonio F, Khalil A, Garel C, et al (2016) Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal imaging (part 2): neurodevelopmental outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48:28-37
- 95- Massoud M, Guibaud L (2018) Prenatal imaging of posterior fossa disorders. A review. *Europ J Pediatr Neurol*, 22: 972-988
- 96- Gandolfi Colleoni G, Contro E, et al (2012) Prenatal diagnosis and outcome of fetal posterior fossa fluid collections. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39: 625-31
- 97- Bolduc ME, Limperopoulos C. (2009) Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: asystematic review. *Dev Med Child Neurol*, 51: 256–67
- 97- Stambolliu E, Ioakeim-Ioannidou M, Kontokostas K et al (2017) The most common comorbidities in Dandy-Walker syndrome patients: a systematic review of case reports. *J Child Neurol*, 32:886–902
- 98- Robinson AJ, Ederies MA. (2016) Diagnostic imaging of posterior fossa anomalies in the fetus. *Semin Fetal Neonatal Med*, 21: 312-320
- 99- Severino M, Geraldo AF, Utz N et al (2020) Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines *Brain*, 143; 2874–2894
- 100- Khandelwal A, Aggarwal A, Sharma A et al (2022) Magnetic Resonance Imaging of Malformations of Cortical Development—A Comprehensive Review. *World Neurosurg*. 159:70-79
- 101- Pasquier B, Peoch M, Fabre-Bocquentin B et al.(2002) Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord*, 4: 99–119
- 102- Bystron I, Blakemore C, Rakic P. (2008) Development of the human cerebral cortex: boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci*, 9:110–22
- 103- Di Donato N, Timms AE, Aldinger KA, et al.(2018) Analysis of 17 genes detects mutations in 81% of 811 patients with lissencephaly. *Genet Med*, 20: 1354–64
- 104- Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI et al (2012) A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update. *Brain J Neurol*. 135: 1348-1369
- 105- Lerman-Sagie T, Pogledic I, Leibovitz Z, Malinger G (2021) A practical approach to prenatal diagnosis of malformations of cortical Development. *Eur J Paediatr Neurol*, 34: 50-61
- 106- Quarello E, Stirnemann J, Ville Y et al (2008) Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32: 44-49
- 107- Guibaud L, Lacalm A (2016) Diagnostic imaging tools to elucidate decreased cephalic biometry and fetal microcephaly: a systematic analysis of the central nervous system *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48: 16–25
- 108- Reghunath A, Ghasi RG (2020) A journey through formation and malformations of the neo-cortex. *Child's Nervous System*, 36:27–38

- 109- Mighell AS, Johnstone ED, Levene M.(2009) Post-natal investigations: management and prognosis for fetuses with CNS anomalies identified in utero excluding neurosurgical problems. *Prenat Diagn*, 29:442-449
- 110- Van den Veyver IB (2019) Prenatally diagnosed developmental abnormalities of the central nervous system and genetic syndromes: A practical review *Prenat Diagn*, 39:666–678
- 111- Winden KD, Yuskaitis CJ, Poduri A.(2015) Megalencephaly and macrocephaly. *Semin Neurol*. 35:277–287
- 112- Varol ŞÜ, Derinkuyu BE.(2021) Konjenital beyin malformasyonları. *Trd Sem*, 9: 431-448.
- 113- Herghelegiu D, Ionescu CA, Pacu I et al (2017) Antenatal diagnosis and prognostic factors of aneurysmal malformation of the vein of Galen A case report and literature review. *Medicine*. 96 : 30 (e7483)
- 114- Philippe GM, Declan P, O’Riordan D, et al. (2005) Diagnosis and management of vein of Galen aneurysmal malformations. *J Perinatol*, 25: 242–51.
- 115- D’Amico A, Tinaria S, D’Antonio F et al (2021) Outcome of fetal Vein Galen aneurysmal malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fet Neonat Med*, DOI: 10.1080/14767058.2021.1878494
- 116- Yang E, Storey A, Olson HE, et al. (2018) Imaging features and prognostic factors in fetal and postnatal torcular dural sinus malformations, part II: synthesis of the literature and patient management. *J Neuro Intervent Surg*, 10:475–479
- 117- Ghi T, Simonazzi G, Perolo A, et al. (2003) Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22:121–30
- 118- Adiego B, Martínez-Ten P, Bermejo C et al (2019) Fetal intracranial hemorrhage. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes. *J Matern Fetal Neonat Med*, 32:1, 21-30
- 119- Sileo FG, Zollner J, D’Antonio F et al (2022) Perinatal and long-term outcome of fetal intracranial hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 59: 585–595
- 120- Maurice P, Guilbaud L, Garel J et al (2021) Prevalence of COL4A1 and COL4A2 mutations in severe fetal multifocal hemorrhagic and/or ischemic cerebral lesions *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57: 783–789
- 121- Beresford C, Hall S, Smedley A et al (2020) Prenatal diagnosis of arachnoid cysts: a case series and systematic review. *Child’s Nervous System*, 36:729–741
- 122- Yin L, Yang Z, Pan Q et al (2018) Sonographic diagnosis and prognosis of fetal arachnoid cysts *J Clin Ultrasound*, 46:96–102
- 123- Qiu L, Chen N, Luo H (2022) Fetal periventricular pseudocysts: is MRI evaluation needed? What is the long-term neurodevelopmental outcome? Systematic review and meta-analysis *Arch Gynecol Obstet*, doi: 10.1007/s00404-022-06624
- 124- Bats AS, Molho M, Senat MV et al (2002) Subependymal pseudocysts in the fetal brain: prenatal diagnosis of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 20:502–505
- 125- Makhoul IR, Zmora O, Tamir A, et al (2001) Congenital subependymal pseudocysts: own data and meta-analysis of the literature. *Israel Med Assoc J*, 3:178–183
- 126- Paladini D , Donarini G, Bottelli L et al (2021) Isolated, persisting, large choroid plexus cysts should warrant neurosonographic follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57: 1006–1014
- 127- Prefumo F, Petrilli G, Palumbo G, et al (2019) Prenatal ultrasound diagnosis of cavitation of ganglionic eminence. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54:558–560
- 128- Brusilov M, Malinger G, Erlik U et al (2021) Ganglionic eminence cavitations – these are not choroid plexus cysts! *Ultrasound Obstet Gynecol*, 58: 483–492

Bölüm 8 | Yüz ve Boyun Anomalileri

Verda Alpay • Rıza Madazlı

Yüz Anomalileri

Fetal yüzün görüntülenmesi, özellikle üç boyutlu (3D) ultrasonografinin (USG) kullanıma girmesiyle fetal anatomik değerlendirmenin önemli bir parçası haline geldi.¹ Bu sayede bir yandan ailelerin bebekle ilk bağı kurulurken, diğer yandan majör ve/veya minör yüz anomalilerinin erken dönemde tespit edilmesi, bu anomalilerin genetik veya kromozomal sendromlarla ilişkisinin saptanması, izole yüz anomalilerinde olası kozmetik sorunlar ile bunların çözümünün planlanması ve ailelerin prenatal dönemde hazırlanması mümkün olmaktadır.^{1,2} Fetal yüz, iki boyutlu (2D) USG'de sagittal, transvers ve koronal olmak üzere üç farklı plan kullanılarak değerlendirilebilir (Figür 1).³ Her bir plan kraniyofasial anatomisinin incelenmesine ayrı ayrı katkı sağlar. Sagittal planda fetal yüz profili, alın veya burundaki dismorfizimler, nazal kemik varlığı, fetal çenenin yerleşimi ve mikrognati veya retrognati değerlendirilir.⁴ Transvers kesitte yukarı segmentte orbitalar izlenir, gözler ile ilişkili ölçümler yapılabilir, aşağı segmentte ise üst dudak, damak ve mandibula görülür.⁴ Koronal planda ise orbitalar, burun ve dudaklar izlenir.⁴ 3D USG yüzün girintili çıkıntılı yapısından dolayı yüzeyel küçük anatomik detaylar hakkında daha fazla fikir verebilir.² 3D USG'nin multiplanar modunda transvers, koronal ve sagittal kesitler eşzamanlı incelenir ve yüzey render (surface rendering) modu fetal yüzün modelini yaratmak için kullanılır.⁵ Transparan mod veya maksimum mod ise hiperekojen fetal kemik yapıların değerlendirilmesi ve kraniyosinostozların tanısında yararlıdır.⁵ Tomografik ultrason görüntüleme, tek bir 3D hacim görüntüsünün içinde çok sayıda paralel kesit oluşturulmasıyla elde edilir ve özellikle sert damağın değerlendirilmesinde faydalıdır (Figür 2).^{3,5} Dört boyutlu (4D) USG'de ise 3D görselin üzerine dördüncü boyut olarak zaman eklenir, böylece ağız, dil ve göz kapağı hareketleri incelenebilir.⁵ Fetal yüzün 2D ve 3D ultrasonografik değerlendirmesi ile yüzdeki yarıklar, mikroftalmi gibi belirgin anomaliler kolayca tanı alabilirken hafif dismorfik özellikler ancak dikkatli bir inceleme ile yakalanabilir. Yüzdeki bu dismorfik belirteçler sıklıkla spesifik genetik sendromların parçasıdır ve diğer anomalilerle ilişkili olabilir. Bu nedenle herhangi bir yüz anomalisi varlığında fetusun tüm anatomisi detaylı biçimde incelenmelidir.



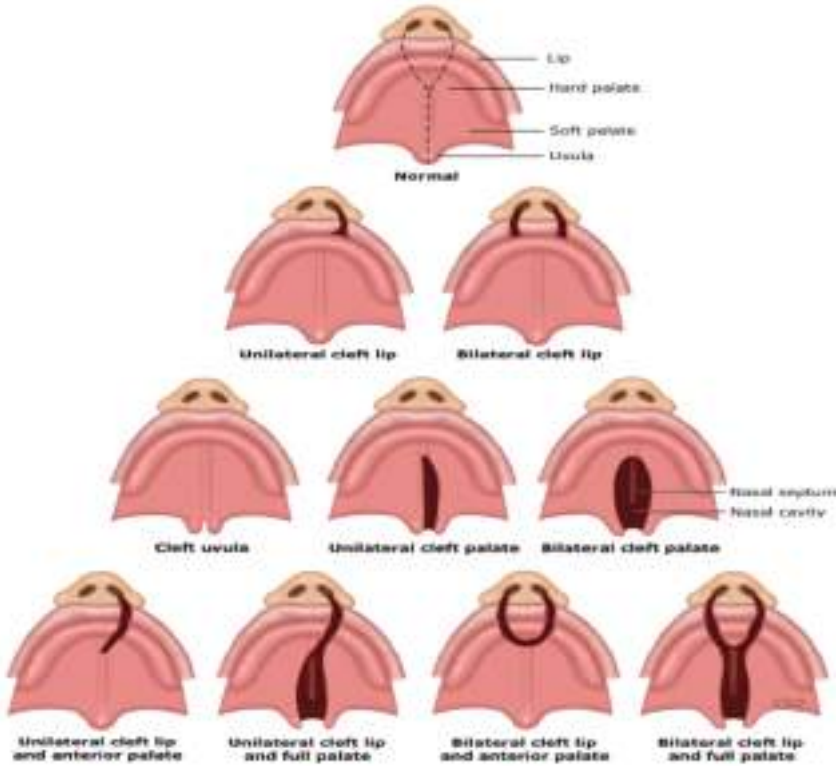
Figür 1: a: fetal yüz sagittal kesit, b: fetal yüz koronal kesit, c: fetal yüz transvers kesit



Figür 2: 3D USG'de fetal yüz görünümü

Orofasiyal Yarıklar-Yarık Dudak, Damak

Yarık dudak/damak, 1000 canlı doğumda 1-2 oranı ile en sık görülen yüz anomalisidir.⁶ Defekt yalnızca üst dudakta olabilir (izole yarık dudak, %25), maksillada alveolar kabartıya veya sert damağa uzanabilir (yarık dudak/damak bir arada, %50) ya da yalnızca damakta yer alabilir (izole yarık damak, %25) (Figür 3).⁷ Orofasiyal yarıklar, paramedian (lateral) veya median yerleşimli olabilir.⁷ Median yüz yarıkları nadirdir (tüm yüz yarıklarının %0,4-3'ü), holoprozensefali gibi orta hat defektleriyle ilişkilidir ve kötü prognozludur.⁸ Yüz yarıklarının çoğu paramediandır, %64'ü unilateral ve %34'ü bilateralidir.⁷ Unilateral yarıkların %69'u sol tarafta, %31'i ise sağ tarafta yer alır.⁷ Yarık dudak/damak olgularının büyük çoğunluğu idiyopatiktir.² Fenitoin, fenobarbital, karbamezapin, diazepam, retinoid ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı ile yarık dudak/damak arasında ilişki bildirilmektedir.^{9,10}



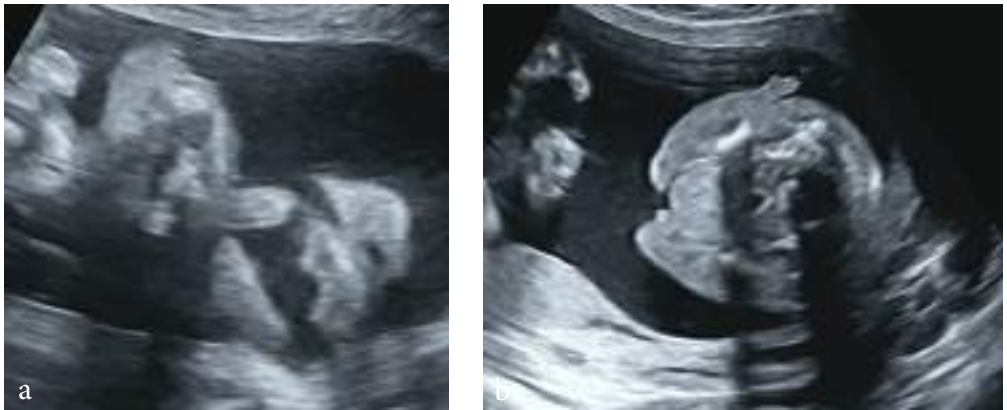
Figür 3: Yarık dudak/damak tipleri

Yüzdeki yarıklar, embriyolojik dönemde fasiyal çıkıntıların füzyon bozuklukları sonucu oluşur.¹¹ Dudak ve damağın ön kısmı (primer damak) medial nazal ve maksiller çıkıntıların birbirleriyle birleşmesi sonucu oluşur.¹¹ Birleşmede sorun olursa unilateral veya bilateral dudak/damak yarığı gelişir.¹¹ Medial nazal çıkıntıların aşağı doğru gelişiminde duraksama olursa median tip yarık gelişir.¹² Damağın arka kısmı (sekonder damak) 6. haftada gelişmeye başlar, 7. haftada ortada birleşir ve 10. haftada önde sert, arkada ise yumuşak damak farklılaşır.¹¹ Orta hatta birleşme önden arkaya doğru ilerler.¹³ Dolayısıyla önde (sert damakta) yarık var ise, arkada (yumuşak damakta) da yarık vardır. İzole damak yarığının en hafif formu bifid uvuladır.¹⁴

Yarık dudak/damak olgularının %70'i izole, %30'u ise sendrom veya genetik hastalıkların (trizomi 13,18 vb) bir parçasıdır. Trizomi 13'te %65, triploidi'de %30, trizomi 18'de %15 ve trizomi 21'de %0,5 oranlarında yarık dudak/damak bildirilmektedir.¹⁵ Kromozom anomalisi oranı median ve bilateral yarıklarda %15-30, unilateral de ise %5-15 oranında bildirilmektedir.¹² İzole damak/dudak yarığı ise kromozom anomali riskini minimal dü-

zeyde artırmaktadır.¹² Yüz yarıklarının %10'unda Di-George sendromu da dahil olmak üzere mikrodelesyon ve duplikasyonlar bildirilmektedir.¹⁶ Yarık dudak/damak, Fryns sendromu, oro-fasiyal-dijital sendrom, Pierre Robin sekansı, Goldenhar sendromu, Van der Woude sendromu, CHARGE asosiasyonu (koloboma, kalp defektleri, koana atrezisi, gelişme geriliği, genital anomaliler ve kulak anomalileri), Treacher-Collins sendromu olmak üzere 200'den fazla sendromda mevcuttur.^{11,14} The Online Mendelian Inheritance in Man'de (OMIM) kayıtlı 400'den fazla tek gen hastalığı yarık dudak /damak ile ilişkilidir.¹⁷ Yarık dudak/damak olgularının yaklaşık %20-30'unda eşlik eden ilave yapısal anomali vardır.² En sık diğer yüz anomalileri olmak üzere, merkezi sinir sistemi, iskelet, kardiyovasküler sistem, boyun, gastrointestinal ve genitoüriner sistem anomalileri eşlik eder.^{18,19} Unilateral yarık dudak/damak olgularında eşlik eden yapısal anomali oranı %9,8 iken, bilateral yarık dudak/damak olgularında %25'e yükseldiği bildirilmektedir.²⁰

Fetal yüzün ultrasonografik değerlendirmesine fetal dudakların ve damağın incelemesi de dahil edilmelidir.²¹ Ultrasonda 13-14. gebelik haftasından itibaren fetal yüz görüntülenebilir, ancak 18-20. gebelik haftasından önce yarık dudak/damak tanısının duyarlılığı düşüktür.²¹ Fetal yüz sistematik biçimde üç ortogonal planda değerlendirilmelidir.²² Koronal planda fetal dudakların bütünlüğü ve nostriller görülmelidir, dudakların bütünlüğünde herhangi bir bozulma yarık dudağa işaret eder.²² Bu yarık nostrillere kadar uzanabilir, ultrasonografik değerlendirmede nostrillerde asimetri, genişleme veya açılma şeklinde görülebilir (Figür 4).¹² Transvers plan primer damağı oluşturan alveolar kabartının bütünlüğünü değerlendirmek açısından önemlidir ve primer damağa uzanan yarık varlığında alveolar kabartı bozulmuş görülür.^{2,13} Dudak yarığının alveolus veya primer damağa, hatta sekonder damağa ulaşıp ulaşmadığını doğrulamada en güvenilir yaklaşım transvers kesit ile elde edilir (Figür 4).³

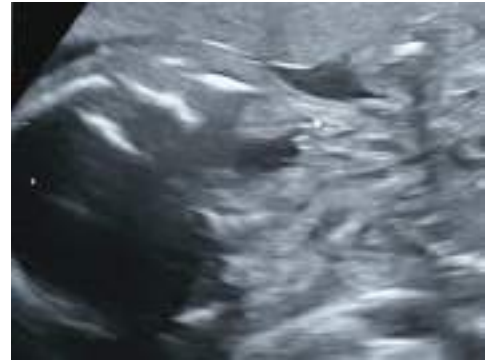


Figür 4: Yarık dudak/damak a-koronal planda görünümü b-transvers planda görünüm

Sagittal planda burun ve dudakların konturu değerlendirilir, bilateral veya orta hat yarık dudak/damakta, filtrum hizasında premaksiller protrüzyon olarak adlandırılan bir çıkıntı izlenebilir.²³ Unilateral yarık dudak/damak, orta hat sagittal görüntüde kanca şeklinde burun dışında herhangi bir bulgu vermeyebilir, bu olgularda premaksiller protrüzyon görülmesi beklenmez.^{12,14} Orta hatta yer alan defektlerde, üst dudakta damağı da içerisine alan geniş bir boşluk izlenir, sıklıkla deforme bir burun veya burun yerine probosis görülebilir (Figür 5).^{13,14} Umblikal kord üst dudağın üzerinde yer alırsa, umblikal vene karşılık gelen sonolüsen bölge yanlışlıkla yarık dudak/damak olarak değerlendirilebilir, renkli Doppler uygulaması ile tanı doğrulanmalıdır.¹² Damağın değerlendirilmesi yüzdeki kemiklerin gölge yaratması nedeniyle zordur, dolayısıyla ultrasonografi ile izole yarık damağın prenatal tanısı güçtür.^{7,20} Normalde, orofarinksin transvers görüntülemesinde, uvulanın lateral sınırlarının ekojenitesi “eşit (=) işareti” biçiminde görüntü verir, yüz yarıklarında ve izole yumuşak damak anomalilerinde arka damağın bu şekli bozulur (Figür 6).²⁴ Orofarinksin bu görece basit değerlendirmesinde uvula “eşit (=) işareti” biçiminde görüldüğü takdirde, izole yarık damak veya yarıklarda yumuşak damak tutulumu dışlanabilir.²⁴ Buna karşılık, yarık damak her zaman uvuladan başladığı için, eğer uvula tipik biçiminde görülmezse, yarık damak varlığından şüphelenilmesi gerekir.² Yarık dudak/damak değerlendirmesine son yıllarda 3D USG de dahil edilmiştir (Figür 7). 3D USG’de yüzey render moduyla elde edilen görüntüler ailelerin anomalinin kapsamını daha iyi kavramasını ve plastik cerrahi ile daha başarılı prenatal konsültasyon yapılmasını sağlar.¹² Ancak bu teknik tanısal kesinliği arttırmamaktadır.¹³ Fetusta arka, yumuşak damağın görüntülenme başarısını arttırmak için 3D USG’de multiplanar mod ile elde edilebilen ters yüz (reverse-face), çevrilmiş yüz (flipped-face) veya oblik yüz gibi teknikler tanımlanmaktadır (Figür 8).^{11,21,25,26} Arka taraftaki damak yarıklarından şüphelenilen olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) faydalı olabilir.²⁷



Figür 5: Median yarık dudak/damak



Figür 6: Uvulanın lateral sınırlarını gösteren “eşit (=) işareti” bulgusu



Figür 7: 3D USG'de yarık dudak/damak görünümü



Figür 8: 3D USG'de ters yüz tekniği ile yarık dudak/damağın gösterilmesi

Ultrason değerlendirmesinde saptanan yarığın yerleşimi, lateralitesi ve yumuşak doku uzanımı (komplet/inkomplet) mutlaka belirtilmelidir, nostrillerin görünümü, damak tutulumu olup olmadığı ve diğer yüz yapıları da tanımlanmalıdır.²³

Yüzdeki yarıkların giderek birinci trimesterde de tanısı mümkün hale gelmiştir ve bu tanıdan ense saydamlığının ölçüldüğü standart midsagittal görüntüde şüphelenilebilir.³ Midsagittal profilde premaxiller doku çıkıntısı izlenebilir.⁵ Maksiller boşluk açısından damağın değerlendirilmesi yüzdeki yarıkların erken saptanmasına yardımcı olabilir. İlk trimesterde yüzün sagittal kesitinde maksilla bütün olarak hiperekojen görülür. Maksillada 1,5 mm'ye kadar olan hipoekojen çizikler ossifikasyon sürecindeki gecikmelerle ilişkilidir ve normal kabul edilir.²⁸ İlk trimesterde fetal yüzün koronal kesitinde maksillanın iki frontal çıkıntısı ve damağın oluşturduğu retronazal üçgen görüntülenebilir, bu üçgen yapının bozulmuş olması ve damak bölgesinde hipoekoik defekt izlenmesi yarık dudak/damak açısından erken dönem belirteç olabilir (Figür 9).^{29,30,31} Ayrıca birinci trimesterde genişlemiş maksilla-burun kökü-mandibula açısı da yüz yarığına işaret edebilir.³² Artmış ense saydamlığı olan fetuslarda yüz yarıklarının da oranı artmaktadır ve fetal yüz daha dikkatli incelenmelidir.³³

Fetusta yarık dudak/damak saptandığında, maternal-fetal tıp uzmanı tarafından detaylı anatomik tarama yapılmalı, corpus callosum ve serebellar vermis başta olmak üzere orta hat yapıları mutlaka değerlendirilmeli, fetal kardiyak anatomi detaylıca incelenmelidir.²³ Ultrason görüntülemesi yetersizse veya serebral anomali şüphesi varsa MRG istenebilir. Aileye genetik danışmanlık verilerek, karyotip ve kromozomal mikroarray analizi önerilmelidir.³



Figür 9: Birinci trimesterde koronal kesitte maksillanın frontal çıkıntıları ile damağın oluşturduğu retronazal üçgen ve mandibular boşluk görünümü

İlave anomaliler, akrabalık veya spesifik bir durum için aile öyküsü varsa, tek gen hastalıklarını saptamak üzere gen paneli testi veya tüm ekzom dizilenme istenebilir.²³ İzole dudak yarıkları ile yarık dudak ve damak olguları benzer gelişimsel süreçlerin sonunda geliştiği için her iki durumda da aynı biçimde danışmanlık verilmesi önerilmektedir.^{3,23} İzole yarıklar daha düşük mortalite ve morbidite taşıırken primer olarak estetik ve fonksiyonel problem yaratır, bu nedenle ailenin bebeğin fiziksel görünümü ve doğum sonrası süreç ile ilgili bilgi sahibi olması önemlidir.⁵ Kromozomların normal olduğu izole yarık dudak/damak olgularında, doğum sonrası takibi yapacak neonatoloji ekibi ve cerrahiyi gerçekleştirecek plastik cerrah ile prenatal konsültasyon yapılmalı, aileye cerrahinin zamanlaması ve olası sonuçlar hakkında detaylı bilgi verilmelidir.⁵ Yarık dudak/damak olgularında çoğunlukla amniyotik sıvı hacmi normaldir, ancak yutkunma etkilendiye polihidramnios gelişebilir.¹⁴ Doğum şekli ve zamanlaması obstetrik endikasyonlara göre belirlenir, doğum sırasında yenidoğanın hava yolu güvenliğini sağlamak için deneyimli bir merkezde doğumun gerçekleşmesi önerilir.^{14,23}

Prognozu belirleyen en önemli faktör ilişkili yapısal ve kromozomal/genetik anomalilerin varlığıdır.²³ İzole olgularda ise prognoz, defektin büyüklüğüne bağlıdır. Sağ kalım etkilenmese de hayat kalitesi, cerrahinin kozmetik ve fonksiyonel sonuçları defektin büyüklüğüne göre değişir.³⁴ Damağın büyük ölçüde etkilendiği yarıklarda, beslenme, solunum ve konuşma fonksiyonları etkilenebilir.³⁴ Özellikle bu olguların, plastik cerrah, maksillo-fasyal cerrah, konuşma terapisti, genetik ve ortodonti uzmanları tarafından multidisipliner yaklaşımla ele alınması gerekir.³ Cerrahinin zamanlaması anatomik malformasyonun tipine bağlıdır: yarık dudak genellikle 2-3. ayda onarılırken, yarık damak onarımı 9-18. ayda gerçekleştirilir.^{14,35} Defekt boyutu genişledikçe, onarım süresi ertelenir ve bu süre zarfında cerrahi öncesi nazal alveolar kalıp kullanılması gerekir.³⁵ Kimi olgularda, cerrahi işlem kafa büyümesi sürecinin sonunda 10'lu yaşlarda yapılır.³⁵ Olguların çoğunda cerrahi sonuçlar mükemmeldir, estetik restorasyon tam sağlanır ve konuşma gelişimi iyi sonuçlanır.³⁵

Mikrognati ve Retrognati

Mikrognati, yüz yarıklarından sonra en sık görülen konjenital yüz anomalisidir.⁵ Mikrognati, mandibula hipoplazisine bağlı olarak çenenin küçük olması, retrognati ise mandibulanın maksillaya göre daha geriye doğru yerleşimli olmasıdır (Figür 10).³⁶ Bu iki durumun sonografik olarak ayrımı zordur ve prenatal ultrasonda mikrognati tanısı alan fetuslarda sıklıkla bu iki durum bir arada bulunur.³⁷ Agnati (otosefali) mandibulanın tümünden yokluğudur. Temporal kemikler mediale doğru döner ve kulaklar mandibulanın olması gereken yerde, horizontal biçimde yan yana, hatta yapışık biçimde izlenir. Mikrognatinin çok ileri bir formudur ve çok nadir görülür.³⁷

Mandibulanın gelişimi gebeliğin 4. haftasında nöral krest hücrelerinin brankiyal arkların oluşumunu başlatmak üzere gelecekteki baş-boyun bölgesine göç etmesiyle başlar.³⁸ Birinci brankiyal arkustan mandibular ve maksiller çıkıntılar gelişir, maksiller çıkıntılar maksilla, zigoma ve temporal kemiğin skuamöz kısmını oluştururken, mandibular çıkıntılar orta hatta mandibulayı ve bunun üzerinde alt dudak oluşturmak üzere birleşir.³⁸ Nöral krest hücrelerinin birinci brankiyal arkusa yetersiz migrasyonunun mandibular hipoplaziye neden olduğu düşünülmektedir.³⁸ Mandibulanın oluşumu gebeliğin 8. haftası civarında hızlanır, iki mandibular çıkıntının füzyonu ile primer mandibular eklem oluşur ve aynı zamanda dil, nazal kaviteden aşağı ve ileri doğru yer değiştirir.³⁷ Dilin bu şekilde yer değiştirmesi sekonder damağın oluşumuna izin verir.³⁷ Mandibula gebeliğin ilerleyen döneminde büyümeye devam eder ve maksillanın ilerisine uzanır.³⁸ Mandibulanın hipoplazik olması, dilin aşağı doğru yer değiştirmesine engel olur ve sert damak üzerine mekanik etkisiyle yarık damağa neden olabilir.¹⁴

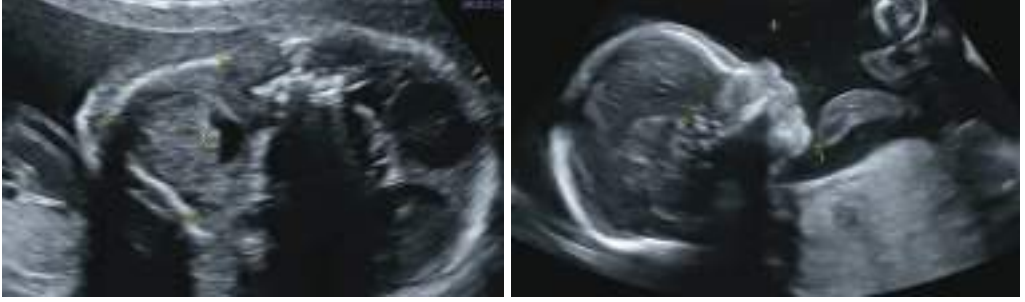
Mikrognati çok nadiren izole olabildiği gibi, sıklıkla eşlik eden yapısal veya genetik/kromozomal anomalilerle birlikte görülür.⁵ Mikrognati ile ilişkili tablolar dört grup halinde sınıflandırılabilir: (1) primer mandibular bozukluklar, (2) iskelet sistemi ve nöromusküler sistem anomalileri, (3) kromozomal anomaliler ve (4) diğer non-kromozomal send-



Figür 10: Mikrognati / retrognati izlenen fetuslar

romlar.³⁷ Primer olarak mandibulanın gelişimiyle ilgili anomaliler Pierre-Robin sekansı, Treacher Collins sendromu ve orofasiyodijital sendromu içerir.⁵ Pierre-Robin sekansı, mikrognati, U şeklinde yarık damak ve glossoptozisi kapsayan klinik bir triaddır ve dilin geriye doğru yer değiştirmesine bağlı yenidoğanda üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olur.^{36,39} Treacher Collins sendromu, otozomal dominant kalıtım paterni gösteren, 5q32-q33.1'deki TCOF1 genindeki mutasyonlarla ilişkili ve primer olarak birinci brankiyal arkusta gelişim defektine neden olan bir tek gen hastalığıdır.⁴⁰ Mikrognati, düşük gözler, mikroti ve diğer kulak anomalileri, hipoplastik zigomatik arkuslar ve makrostomi karakteristik özellikleridir.⁴⁰ Akondrojenesis, kampomelik displazi, diastrofik displazi gibi iskelet displazileride ve pek çok nöromusküler hastalıkta temporomandibular eklem kontraktürüne bağlı çene hareketleri kısıtlanır ve değişken derecelerde mandibular hipoplazi gelişebilir.³⁷ Fetusta mikrognati en sık kromozom anomalileri (Trizomi 18, trizomi 13, triploidi, 22q11 mikroleksyonu, Cri du chat sendromu ve Pallister Killian sendromu) ile ilişkilidir.^{2,5,37} Mikrognatinin ayrıca Meckel-Gruber, Goldenhar, Smith-Lemli-Opitz, Noonan, Joubert ve Fryns sendromu gibi pek çok non-kromozomal sendromla da ilişkili olduğu bildirilmektedir.^{5,36} Fetal mikrognati sıklıkla, başta yarık damak ve iskelet sistemi anomalileri olmak üzere diğer yapısal anomalilerle bir arada görülür.¹⁴ Mikrognati gerçekten izole bir bulgu olarak izlendiğinde, her iki ebeveynin de değerlendirilmesi önerilir, çünkü hafif mikrognati sıklıkla kalıtsal özellik gösteren konstitüsyonel bir varyanttır.³⁶

Fetal mandibula, fetal başın pozisyonu uygun olduğu sürece, 10. gebelik haftasından terme kadar ultrasonda değerlendirilebilir.³⁷ Transvers kesitte mandibula kemiği, alveolar çıkıntı ve ramuslar izlenir, daha yukarı plana çıkıldığında maksilla görülür.³⁷ Prenatal dönemde mikrognatinin ultrasonografik tanısı subjektif veya objektif olarak koyulabilir.³⁷ Mikrognati genellikle subjektif olarak, herhangi bir ölçüm kullanılmadan yüzün tam midsagittal görüntüsünde üst dudağın çıkık, çenenin geride izlenmesi ile tespit edilir (Figür 10).⁴¹ Normal bir fetal profilde, yüzün midsagittal kesitinde çene ve mandibula burun ve üst dudak ile aynı hizada olmalıdır.³⁶ Fetal profil gerçek midsagittal kesit yerine, suboptimal bir görüntü ile değerlendirildiği takdirde, yanlışlıkla mikrognati tanısı koyulabilir.³ Fetal yüz profilinde bulgular aşıkara ise ölçüm yapılması genellikle gerekmez.⁴² Ancak objektif biçimde tanının doğrulanması gereken olgular için çeşitli ölçüm, oran ve açılar tanımlanmıştır.^{42,43,44} Bunların ilki yüzün fetal mandibulanın transvers kesitinde ölçülen Jaw indekstir (Figür 11a).⁴³ Bunun için öncelikle mandibulanın iki ramusunu birleştiren bir çizgi çizilir (laterolateral çap), ardından simfizis mentisten laterolateral çapın tam ortasına uzanan bir ön-arka çap çizgisi çizilir. Bu ölçülen ön-arka çap çizgisi gebelik haftasından bağımsız olması için biparietal çapa bölünür ve 100 ile çarpılır (Jaw indeks=ön-arka çap/BPDx100).⁴³ Bu hesaplamada 23 değeri 5. persentile karşılık gelmektedir, bunun altındaki değerler mikrognati olarak tanımlanır.⁴³ Diğer önemli objektif değerlendirme biçimi ise, inferior yüz açısidir (IFA) (Figür 11b).⁴² Bunun için yüzün midsagittal kesiti alınır, ilk olarak nazal kemiklerin birleşme yeri hizasında alnın vertikal kısmına dik bir çizgi çizilir, ardından çenenin ucu ile dudakların en çıkıntı kısmının ön sınırını birleştiren ikinci bir çizgi çizilir.⁴²



Figür 11: a-Jaw indeks ölçümü, b- Inferior yüz açısı ölçümü

Bu iki çizgi birleştirildiğinde aralarında oluşan açı inferior yüz açısı olarak adlandırılır ve 18-28. gebelik haftalarında standart olarak $65^{\circ} \pm 8^{\circ}$ 'dir.⁴² Mikrognati varlığında bu açı azalır.⁴² IFA değerinin $<50^{\circ}$ olması ise, retrognati tanısı koydurur.^{42,45} IFA ölçümü için mutlaka fetal yüzün ideal midsagittal kesiti alınmalıdır, öte yandan Jaw indeksin avantajı, ölçüm için mandibulanın transvers kesitinin alınmasının yeterli olması, böylece fetal profilin elde edilemediği pozisyonlarda da ölçüm yapılabilmesidir.³⁷ Retrognati tanısında, yüzün orta hat değerlendirmesinde elde edilen maksilla-nasion(burun kökü)-mandibula (MNM) açısı kullanılabilir (Figür 12).⁴⁶ Burun kökü ile maksilla ve burun kökü ile mandibula arasında çekilen iki çizginin oluşturduğu açıdır ve gebelik boyunca sabit biçimde ortalama $13,5^{\circ}$ 'dir.⁴⁶ Açının 5. ve 95. persentilleri sırasıyla $10,39$ ve $16,91^{\circ}$ 'dir ve retrognatide MNM açısı genişler.⁴⁶ Özellikle ağır mikrognati veya retrognatinin birinci trimesterde de tespiti mümkün hale gelmiştir.



Figür 12: Maksilla-nasion-mandibula (MNM) açısı ölçümü

Yüz yarıklarının belirlenmesinde de kullanılan retronazal üçgen, yüzün koronal kesit görüntüsüdür ve primer damak ile maksillanın frontal çıkıntılarının eşzamanlı incelenmesini sağlar.⁴⁷ Normal fetuslarda retronazal üçgende, mandibulanın ortasında, sağ ve sol ramusların arasında fizyolojik olarak “mandibular boşluk” olarak adlandırılan bir boşluk görülürken, ağır mikrognatisi olan fetuslarda bu boşluk görülmemektedir.⁴⁷ Birinci ve erken ikinci trimesterde mandibular boşluğun izlenmemesi mikrognatinin erken bir bulgusu olarak kullanılabilir.^{36,47} Mikrognati ve retrognati tanısı aşikar olmadığı sürece subjektif olarak koyulmamalı, objektif değerlendirmelerle tanı doğrulanmalıdır.³⁶ Özellikle retrognatiyi değerlendirirken, mandibulanın 20. gebelik haftasından sonra belirgin büyüme gösterdiği ve erken ikinci trimesterde hafif retrognatinin normalin varyantı olarak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.³

Fetusta mikrognati veya retrognati saptanması halinde, benzer olgular açısından aile öyküsü alınmalı, genetik danışmanlık verilmeli, karyotip ve kromozomal mikroarray analizi önerilmeli, 22q11 mikrolelesyonu dışlanmalıdır.¹⁴ İlave anomaliler, akrabalık veya spesifik bir durum için aile öyküsü varsa, tek gen hastalıklarını saptamak üzere gen paneli testi veya tüm ekzom sekanslama istenebilir.³⁶ Nadiren izole bir anomali olduğu için detaylı anatomik inceleme ve fetal ekokardiyografi yapılmalıdır.¹⁴ Serebral anomali şüphesinde veya damağın net değerlendirilemediği durumlarda fetal MRG yararlı olabilir.³⁶ Mikrognati ve eşlik eden majör yapısal anomali varlığında ve agnati olgularında aileye gebelik sonlandırma seçeneği sunulabilir.⁴⁸ Prognoz esas olarak eşlik eden yapısal ve genetik/kromozomal sendromların varlığına bağlıdır.³⁷ Antenatal takip sürecinde, yutkunmanın bozulmasına bağlı %70 oranında polihidramnios gelişebilir, aylık ultrasonografi takibiyle amniyotik sıvı hacmi değerlendirilmelidir.¹⁴ Mandibular anomalisi olan yenidoğanlarda, özellikle Pierre-Robin sekansı varlığında, esas problem hava yolu obstrüksiyonu ve beslenme sorunlarıdır, bu nedenle doğum tersiyer merkezde yapılmalıdır.¹⁴ Doğum şekli obstetrik endikasyonlarla belirlenir.³⁶ Doğum sonrası takibi yapacak neonatoloji ekibi ve kulak burun boğaz ekibi ile prenatal konsültasyon yapılmalı, ekip zor hava yolu yönetimi ve olası entübasyon ihtiyacı hakkında bilgilendirilmelidir.^{3,49} İleri düzeyde hava yolu obstrüksiyonu beklenen bebekler için ex utero intrapartum tedavi (EXIT) seçeneği düşünülebilir.⁴⁹ Mikrognati veya retrognatinin derecesine göre doğum sonrası çeşitli tedavi olasılıkları vardır. Cerrahi olmayan yaklaşımlar pron pozisyonunda yatırma ve nazofaringeal hava yolu kullanılmasıdır.^{49,50}

Göz Anomalileri

Gözün gelişimi konsepsiyondan yaklaşık 22 gün sonra başlar ve 42. günde tamamlanır.³ Orbitanın gelişimi karmaşıktır, frontal, zigomatik, sfenoid, etmoid, maksiller, lakrimal ve palatin kemiklerin bir araya gelmesiyle oluşur.⁵¹ Gebelik haftası ilerledikçe gözler büyür ve mediale doğru yaklaşır, optik sinirlerin arasındaki aç daralır.⁵¹ Yüzün koronal ve trans-

vers kesitlerinde orbitalar etrafı kemik yapılarla sınırlandırılmış hipoekoik küreler olarak, lensler ise orbitaların içinde ekojenik halkalar olarak görülür (Figür 13).² Bu yapılar gebeliğin erken döneminden itibaren çap, çevre ve alanlarının ölçülmesiyle değerlendirilebilir. İnteroküler (orbitaların iç duvarları arasındaki) ve binoküler (orbitaların dış duvarları arasındaki) mesafeler de ölçülebilir ve bu ölçümler için oluşturulmuş nomogramlar bulunmaktadır.^{52,53,54} Orbitalar arası mesafe, ideal bir yüz proporsiyonu açısından, yaklaşık olarak bir orbitanın çapı kadardır.⁵⁴ İnsan yüzünün bu kalıtsal simetrisinde sübjektif olarak bir bozulma izlenmesi halinde, kesin ölçümlerin yapılması ve bu ölçümlerin nomogramlarla karşılaştırılması gerekir.⁴⁰ Orbita ve lenslerin değerlendirilmesi rutin midtrimester ultrason taramasının bir parçasıdır ve oküler anomaliler, başta merkezi sinir sistemi anomalileri olmak üzere, sıklıkla diğer malformasyonlarla ilişkilidir.⁵ Prenatal görüntülemeye hızlı bir kontrol listesi ile gözün değerlendirmesini tamamlamak mümkündür. Buna göre, her iki gözün olup olmadığı, ebatları, lenslerin ve orbitayı dolduran vitröz maddenin morfolojisi incelenmeli, gereklilik halinde oküler ölçümler yapılmalıdır.⁵⁵



Figür 13: Bilateral orbita ve lenslerin transvers kesitte görünümü

Hipotelorizm, interoküler mesafenin 5. persentilin altında olmasıdır, bununla birlikte binoküler mesafe de azalır.⁵⁵ İki göz küresi birbirine yakın yerleşimli izlendiğinde veya iki göz küresi arasında en az bir orbita genişliği kadar mesafe olmaması durumunda şüphelenilmelidir.³ Yüzün iki yarısının orta hatta aşırı migrasyonu nedeniyle oluşur ve bu durum beynin orta hat gelişimiyle doğrudan bağlantılıdır.⁵⁵ Neredeyse her zaman başta holoprosensefali spektrumu olmak üzere diğer majör yapısal anomalilerle bir arada bulunur, çok nadiren izole bir bulgu olarak izlenir.⁵⁶ En sık trizomi 13 olmak üzere %40 oranında kromozom anomalileriyle ilişkilidir.¹² Hipotelorizmin en ileri formu siklopsdur.⁵ Kraniosinostozlarda izlenen anormal kafa şekli ise sekonder hipotelorizme neden olabilir.^{55,56} Hipotelorizm saptandığında, amniyosentez veya koryon villus biyopsisi ile kar-

yotip ve kromozomal mikroarray analizi önerilmelidir.⁵⁶ Ek yapısal anomaliler, akrabalık ve ailede bilinen genetik hastalık öyküsü varsa gen paneli testi veya tüm ekzom sekanslama istenebilir.⁵⁶ Hipotelorizm izlenen fetuslara başta fetal ekokardiyografi olmak üzere detaylı anatomi taraması yapılmalı, şüpheli beyin bulgularının varlığında fetal MRG istenmelidir.⁵⁶ Prognoz altta yatan sendrom veya ilişkili anomalilerin varlığına bağlıdır.^{12,57}

Hipertelorizm, interoküler mesafenin 95. persentilin üzerinde olmasıdır, buna karşılık binoküler mesafede artış belirgin değildir.^{14,55} Embriyolojik gelişimde nazal çıkıntılarının orta hatta yetersiz göç etmesi sonucu primer hipertelorizm gelişir.⁵⁵ Altta yatan neden sıklıkla 4p delesyonu (Wolf-Hirschhorn sendromu), 9p duplikasyon, tetrazomi 12p (Pallister-Killian sendromu), triploidi ve trizomi 18 gibi kromozomal anomaliler ile frontonazal displazi gibi sendromlardır.^{3,55,58} Hipertelorizm OMIM'de kayıtlı 500'den fazla sendromla ilişkilidir.^{3,55,58} Frontonazal displazi, hipertelorizm, median yüz yarıkları ve kallosal agenezi ile karakterize bir sendromdur, hipertelorizm izlenen olgularda ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.⁵⁵ Kranyal sinostoz ve frontal ensefaloselde kafa şeklinin bozulmasına bağlı olarak sekonder hipertelorizm izlenebilir.^{40,58} Fetusta hipertelorizm saptanması durumunda, amniyosentez veya koryon villus biyopsisi ile karyotip ve kromozomal mikroarray analizi önerilmelidir.⁵⁸ Ek yapısal anomaliler, akrabalık ve ailede bilinen genetik hastalık öyküsü varsa gen paneli testi veya tüm ekzom sekanslama istenebilir.⁵⁸ Ayrıca detaylı anatomi taraması ve fetal ekokardiyografi yapılmalıdır.⁵⁸ Hipotelorizmde olduğu gibi, prognoz altta yatan genetik sendromların veya ilişkili yapısal anomalilerin varlığına bağlıdır.³ İzole hafif hipertelorizm nadiren normalin varyantı olarak görülebilir, bu durumda prognoz çok iyidir, nadiren kozmetik nedenlerle cerrahi gerekebilir.^{12,58}

Mikroftalmi, göz küresinin boyutlarının küçük olmasıdır, oküler çap küçük ölçülür, detaylı sonografik incelemede çoğunlukla lens izlenir.^{3,13} Anoftalmi ise, göz küresinin yokluğudur, lens izlenmez ancak göz kapakları, kirpikler ve lakrimal organ gibi nöroektodermal olmayan yapılar mevcuttur.⁵⁵ Mikroftalmi, unilateral veya bilateral olabilir, trizomi 13 veya birinci ve ikinci brankiyal arkuslarda gelişim defektine bağlı oluşan Goldenhar sendromu (hemifasyal mikrozomi) gibi pek çok genetik sendromla ilişkili olabilir.³ Ayrıca ağır mikroftalmi, intrauterin enfeksiyon, vasküler hasar veya teratojen maruziyeti sonucu gelişebilir.⁵⁹ Bu durumlarda gebeliğin ikinci trimesterinde oküler çap normal izlenirken, üçüncü trimesterde mikroftalmi gelişir.⁵⁹ Gerçek anoftalmi ile ağır mikroftalmi'nin ayrımı zordur, kimi zaman ayırım ancak patolojik olarak yapılabilir.⁵ Primer anoftalmi sıklıkla trizomi 13 gibi kromozomal anomaliler ve SOX-2 ile ilişkili göz bozuklukları, Walker-Warburg sendromu, CHARGE sendromu gibi genetik sendromlarla ilişkilidir.⁵⁵ Fetusta mikroftalmi/anoftalmi saptanması halinde karyotip tayini, kromozomal mikroarray analizi ve detaylı anatomi taraması yapılmalıdır.¹²

Katarakt, lenste opasite varlığı olarak tanımlanır, fetal ultrasonografik değerlendirmede lensler hiperektojen görülür.² Prenatal dönemde katarakt genetik (otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı geçişli) olabildiği gibi, trizomi 13 ve 21 gibi anöploidilerle,

Smith-Lemli-Opitz sendromu gibi çeşitli sendromlarla veya metabolik durumlarla ilişkili olabilir.^{2,60} Ayrıca rubella, sitomegalovirus (CMV), varisella, herpes simpleks ve tok-soplazmozis gibi intrauterin enfeksiyonlar da konjenital katarakta yol açabilir.² Bilateral kataraktın genetik veya sendromik kökenli olma olasılığı daha yüksektir ve prognozu daha kötüdür.⁶⁰ Aksine, izole, unilateral olgular genelde intrauterin enfeksiyona bağlıdır, prognozu enfeksiyonun ciddiyeti ve yaygınlığı belirler.¹² Katarakt, mikroftalmi ile birlikte ise sendrom olma olasılığı artar.¹²

Kulak Anomalileri

Embriyolojik olarak kulaklar birinci ve ikinci brankiyal arkuslardan köken alır, gelişimi konsepsiyondan 3 hafta sonra başlar ve 20 hafta civarında tamamlanır.⁶¹ Yirminci haftadan sonra dış, orta ve iç kulak yapılarının progresif büyümesi devam eder.⁶¹ Doğumda iç ve orta kulak yapıları erişkin boyutuna ulaşmıştır, dış kulak ise çocukluk çağında da büyümesini sürdürür.⁶¹ Kulak anomalileri anoti (kulak yokluğu), mikroti (küçük kulak), büyük kulak, düşük kulaklar, anormal şekil ve preauriküler tag olarak sıralanabilir.³ Bunlar çeşitli konjenital malformasyonlar veya sendromlarla bir arada görülür.⁶² Pek çok dış kulak anomalisi 2D USG ile tanınabilir, ancak aurikula geometrisini daha iyi yansıttığı için 3D USG yüzey render modunun kullanılması tanısal doğruluğu artırmaktadır.⁶³ 2D ve 3D USG’de kulağın uzunluk ve genişlik ölçümlerine ilişkin nomogramlar tanımlanmıştır.^{64,65} Ultrasonda kulağın değerlendirilmesi için optimum zamanlama 17-25. gebelik haftalarıdır.⁵ Ancak giderek birinci trimesterden itibaren kulak morfolojisinin değerlendirilmesi mümkün hale gelmektedir.⁶⁶ Sonografik olarak kulağın detayları en iyi sagittal pozisyonda görülebilir, ancak düşük kulak tanısı, temporal kemik ve omuzlarla kulağın ilişkisinin daha iyi değerlendirilebildiği koronal planda koyulmalıdır (Figür 14).¹³ Kulak ebatlarının ölçümü de üst ve alt uçları arasındaki en uzak mesafenin görüldüğü koronal veya parasagittal kesitte yapılmalıdır.^{13,40} Özellikle 25. gebelik haftasından sonra kullanıldığında fetal MRG hem dış kulak hem de iç kulak anomalileri açısından yol gösterici olabilir.⁶⁷

Kulak anomalileri ile ilişkili durumlar, trizomi 13, 18, 21, Turner sendromu, holoprosensefali, anensefali, Crouzon sendromu, Goldenhar sendromu, Treacher-Collins sendromu, Noonan sendromu, CHARGE ve VACTERL sendromu olarak sıralanabilir.^{62,63,68} Kulak uzunluğunun 5. persentilin altında olması mikroti olarak adlandırılır ve bir çalışmada mikrotinin özellikle trizomi 21 ile ilişkili olduğu, başka bir çalışmada ise trizomi 21 saptanan yenidoğanların %60’ında mikroti izlendiği bildirilmiştir.^{40,69} Makroti, kulak büyüklüğünün 95. persentil üzerinde olması, fragil X sendromu ile ilişkilidir.⁴⁰ Preauriküler tag varlığı sendromlarla olan yüksek ilişkisi nedeniyle kötü prognostik işaret olarak kabul edilir.¹² Dismorfik kulak da benzer şekilde altta yatan bir sendromun bulgusu olabileceği için, kulak şekli normalden farklı izlendiğinde mutlaka ilişkili anomaliler açısından detaylı anatomik tarama yapılmalıdır.^{3,62} Ancak hafif mikroti/makrotinin ailesel özellik gösterebileceği, bu nedenle herhangi bir prognostik anlam ifade etmeyebileceği de akılda tutulmalıdır.^{12,62}



Figür 14: Fetal kulak görünümü

Dil Anomalileri ve Orofaringeal Tümörler

Dil anomalileri makroglossi, mikroglossi, bifid dil ve dil kökenli tümörlerdir.⁵ Dil ölçümü için geliştirilmiş nomogramlar kullanılabileceği gibi, makroglossi subjektif olarak dilin alveolar kabartının ve dudaklarının dışına çıkması ile tanınır (Figür 15).^{70,71} Ultrasonda makroglossi en iyi sagittal profilde değerlendirilir. Ancak çoğunlukla geç ikinci veya üçüncü trimestere kadar belirgin değildir ve yutma fonksiyonunda bozulmaya da neden olabilir.³ Makroglossi Beckwith-Wiedemann sendromunun karakteristik bulgusudur.⁷² Beckwith-Wiedemann sendromunda makroglossi dışında, omfalosel, karaciğer, dalak, böbrek ve adrenallerde büyüklük, adrenal ve hepatik kistler izlenir, zeka çoğunlukla normaldir.⁷² Bunun dışında, trizomi 21, triploidi, konjenital tiroid yokluğu, metabolik depo hastalıkları ve diğer pek çok genetik sendromda prenatal veya postnatal dönemde makroglossi saptanabilir.^{73,74} Ancak tamamen benign, izole, ailesel geçiş özelliği gösteren olgular da mevcuttur.¹³ Mikroglossi nadiren izole bir bulgudur, çoğunlukla diğer komplike yüz anomalileriyle bir arada görülür. Literatürde parsiyel trizomi 1 ile ilişkili bildirilmiş olgular mevcuttur.^{71,74} Bifid dil ve dil kökenli tümörler nadir görülen anomalilerdir.⁵

Orofaringeal bölgeden köken alan tümörler epulis, epignatus, teratom, hemanjiyom, lenfanjiyom ve nörofibromdur (Figür 16).⁷⁵ Ağız bölgesinde yerleşimli tümörler sürekli açık duran bir ağız izlenimi verebilir.⁵ Bu tümörler sıklıkla gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar, yutma fonksiyonunu bozduğu için polihidramnios eşlik eder ve doğum sonrası EXIT prosedürünün uygulanması gerekebilir.^{5,75} Bahsedilen tümörlerin özellikleri “Fetal Tümörler” bölümünde ele alınmıştır.



Figür 15: Fetal dil görünümü



Figür 16: Orofaringeal teratom

Frontal Bossing ve Düz Yüz Profili

Fetusta alın bölgesinin çıkık olması ve buna eşlik eden burun kökü basıklığı frontal bossing olarak tanımlanır ve pek çok sendromda izlenen bir bulgudur (Figür 17).¹³ Ultra-sonda sagittal planda tanı koyulur.⁷⁶ Akondroplazi ve tanatoforik displazi gibi iskelet displazilerinde, kraniyosinostozlarda ve bazı genetik sendromlarda saptanan bir yüz bulgusudur.⁷⁶ Düz yüz profilinde ise, frontal bossing'in tersine yüz hatları ve alın bölgesi düz bir görünüm sergiler, pek çok genetik ve kromozomal durumda görülür, ancak özellikle trizomi 21'de izlendiği bilinmektedir.^{2,13}



Figür 17: Fetal frontal bossing

Kraniyosinostoz

Kafatasında, çok sayıda düz kemiği birbirinden ayıran, mezenkim dokudan oluşan sutura isimli bölgeler bulunur.⁷⁷ Üç veya daha fazla kemiğin bir araya geldiği bölgeler ise fontanel adını alır.⁷⁷ Normalde suturaların açık olması beynin genişlemesine olanak sağlar.¹³ Kafatasında bir veya birden çok suturanın prematür olarak kapanması kraniyosinostoz olarak adlandırılır.⁷⁷ Bu durumda kafa içi basınç artışına sekonder olarak beyin dokusunda değişiklikler olur, beyin gelişimi kısıtlanır ve beyin herniasyonu gelişebilir.^{77,78} Ayrıca, kafa içi basınç artışı kapanmamış suturalarda genişlemeye neden olarak kafa şeklinin bozulmasına yol açar.⁷⁸ Sinostozdan en çok etkilenen sagittal suturadır, bunu koronal, metopik ve lambdoid suturalar izler.⁷⁹ Kafa şekli etkilenen suturaya göre değişkenlik gösterir: sagittal sutura sinostozu uzun bir kafa şekline (dolikosefali), koronal suturaların sinostozu yuvarlak bir kafa şekline (brakisefali) yol açar.⁸⁰ Suturaların büyük çoğunluğu etkilendiğinde ise kafa şekli ciddi biçimde bozulur ve yonca yaprağı şeklinde kafatası izlenir.⁸¹

Kraniyosinostozun prevalansı 10.000 canlı doğumda yaklaşık 4.3'tür.⁸² Olguların %85'i izole, %7'sinde ilave yapısal anomali, %9'unda ise çeşitli sendromlarla bir arada görülür.^{77,80} Kromozom anomalileri çok çeşitli olabilirken, en sık görülen genetik mutasyon FGFR2 ve FGF3 mutasyonlarıdır.⁷⁹ (Wilkie2010). Kraniyosinostoz 180'den fazla sendromla ilişkilidir, sendromik olgular genellikle daha ağırdır ve diğer yapısal anomalilerin eşlik etme olasılığı daha yüksektir.^{77,83} Sıklıkla iskelet sistemi ve ekstremitte anomalilerini de içeren sendromlarda görülür.⁸⁴ Kraniyosinostoz izlenen sendromlara örnek olarak Crouzon, Apert, Pfeiffer, Antley-Bixler ve Carpenter sendromu sayılabilir.⁸⁰ Apert sendromu, koronal, sagittal ve lambdoid suturaların füzyonuna bağlı gelişen, otozomal dominant geçişli bir sendromdur, ileri baba yaşı bilinen önemli risk faktörlerindendir.⁸⁵ Maksiller hipoplazi, proptozis, el ve ayaklarda sindaktili, yarık damak veya bifid uvula eşlik eden anomalilerdir.⁸⁵ Crouzon sendromu, otozomal dominant geçişlidir, koronal ve sagittal suturalarda füzyon izlenir, yüz ve kafa bulguları Apert sendromundan daha hafiftir, genellikle sindaktili eşlik etmez.⁸⁶ Pfeiffer sendromu da otozomal dominant geçişlidir, Apert ve Crouzon sendromlarından daha nadir görülür, üç alt tipe ayrılır.⁸⁶ Tip 2 ve 3'te çok sayıda sutura etkilendiği için prognoz daha kötüdür ve eşlik eden bulgular daha ağırdır.⁸⁶ Trigonosefali, izole olarak metopik suturanın füzyonuna bağlı olarak gelişir ve genellikle sendromik değildir.³

Kraniyosinostozların prenatal dönemde saptanması zordur, çoğunlukla sadece ağır olgular prenatal dönemde tanı alabilir.⁸⁷ Sonografik olarak suturalar, kafa kemiklerinin arasındaki hipokoik lineer alanlar olarak görülür, yerleşim ve dağılımları karakteristik (Figür 18).¹³ Onaltıncı gebelik haftasından önce suturalar gelişmediği için, tanı ancak geç ikinci trimesterden itibaren koyulabilir.⁷⁷ Anormal baş şekli, gelişim parametrelerinde (biparietal çap, baş çevresi, oksipitofrontal çap) bozulma veya hiperekoik kemik yapıların arasındaki hipokoik suturaların görülebilmesi kraniyosinostoz şüphesi uyandırıcıdır.⁸⁰



Figür 18: Kafa kemiklerinin arasındaki hipoeoik lineer alanlar olarak görülen suturalar

Kafa şeklinde bozulma tüm suturalar kapandıktan sonra ortaya çıkan geç dönem bulgudur.⁸⁰ Kafa kemiklerinin şeklinin ve kapanmamış suturalardaki kompensatuar genişlemenin gösterilmesinde 3D USG'nin yüzey render ve transparan maksimum modundan da faydalanılabilir.⁸⁸ Fetal MRG da kraniyosinostoz ve ilişkili anomalilerin tanısında USG'ye ek olarak kullanılabilen güçlü bir görüntüleme yöntemidir.⁸⁹ 3D USG ve MRG'nin, şüpheli ultrason bulguları olanlarda veya aile öyküsünde kraniyosinostoz bulunanlarda tanı oranlarını belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir.⁷⁷

Fetusta kraniyosinostoz şüphesi olması halinde öncelikle detaylı bir anatomik değerlendirme yapılmalı, kafa içi yapılar, tüm uzun kemikler ile fetal iskelet sistemi, el ve ayaklar ile fetal kalp dikkatlice incelenmelidir.⁹⁰ Aile öyküsü mevcut olan, birden çok suturada kraniyosinostoz izlenen, eşlik eden yapısal anomalilerin izlendiği olgularda karyotip araştırması ve sitogenetik analiz yapılması önerilir.⁷⁹ Kraniyosinostozla bağlı fetal baş hareketleri kısıtlı olacağı için, doğum zamanında makat prezentasyon veya sefalik malpozisyon izlenme olasılığı yüksektir, buna bağlı olarak sezaryen doğum riski artar.⁹⁰ Postnatal dönemde tedavisi cerrahidir, birden çok suturada sinostoz izlenen hastalarda cerrahi birkaç evrede tamamlanır. Cerrahinin amacı kafatasındaki şekil bozukluklarının düzeltilmesi ve kafa içi basınç artışı ile buna bağlı gelişecek nörolojik hasar riskinin azaltılması ve normal beyin gelişiminin sağlanmasıdır.^{77,79} Nüks riski sendromik olmayan olgularda çok düşüktür.⁷⁹

Boyun Anomalileri

Boyun bölgesi farklı embriyolojik kökenlerden gelişen ve farklı gelişimsel yolları paylaşan kompleks yapılardan oluşur.⁴⁰ Rutin ultrasonografik taramada gebelik haftaları ilerledikçe fetal boyun yapılarının görüntülenme başarısı artar. Ultrasonda boynun değerlendirilmesi, başın oksipital bölgesi, servikal spina, orofarinks ve boyun damarlarının incelenmesini de kapsar.¹³ Boyundaki anomaliler baskın olarak kistik ve/veya solid gö-

rünümde, görülen yapının pozisyonunun ve boyundaki uzanımının değerlendirilmesiyle ayırıcı tanıları daraltacak yeterli veriye ulaşılabilir.⁴⁰ Görüntüleme başarısı gereklilik halinde 3D USG ile artırılabilir.³ Boynun arka tarafındaki kitleler çoğunlukla kistik higroma, oksipital ensefalosel veya servikal meningomiyeloseldir.¹³ Boynun ön tarafındaki kitleler ise çoğunlukla teratom, hemanjiyom veya guatrdir.¹³

Kistik Higroma

Gebeliklerde 1/1000-6000, spontan gebelik kayıplarında ise 1/750 oranında görülür ve en sık karşılaşılan boyun anomalisidir.⁹¹ Kistik higroma, lenfatik-venöz bağlantı noktalarında anormal sıvı birikmesi ile karakterize bir konjenital malformasyondur.⁹² Gerçekte lenfanjiyomun bir tipidir. Günümüzde nukal ödem veya artmış nukal translüensi ile aynı anlamda kullanılmaktadır.^{93,94} Kistik higromanın gelişim fizyolojisi, juguler lenfatik obstrüksiyon ile açıklanmaktadır.^{95,96} Buna göre, fetusta lenfatik sıvı ilk olarak juguler lenfatik keselerin içinde birikir, juguler keseler daha sonra venöz sistemle bağlantı kurar ve bunlar en sonunda sağ lenfatik kanalın ve torasik kanalın terminal kısımlarını oluşturur.^{95,96} Bu gelişim basamaklarında başarısızlık olursa ve venöz bağlantılar sağlanamazsa, primitif juguler lenfatik sistem juguler venlere drene olamaz ve servikal düzeyde lenfatik sistem dilate olarak kistik higroma görüntüsünü oluşturur.^{95,96} Kistik higromaya bağlı olarak periferik lenfödem ve nonimmün hidrops fetalis gelişebilir, fetal kayıp olabilir. Kistik higroma, %75 oranında baş-boyun bölgesinde görülür.⁹² Ayrıca aksiller bölgede, mediastende, batında, retroperitonda da olabilir ve fetusun tamamını da kaplayabilir.⁹⁷ Ultrasonografik tanı sıklıkla birinci trimesterde, 11-14 hafta muayenesi sırasında veya ikinci trimesterin başında koyulur, gebelik ilerledikçe daha nadir karşılaşılr.^{92,98} Lezyon ultrasonda, fetusun nukal bölgesinde bilateral belirgin hipoeoik yapılar olarak görülür, septalı veya septasız olarak izlenebilir (Figür 19).⁹⁷ İçerisinde çok sayıda septa olması bal peteği görüntüsü oluşturur.⁹⁷ Kimi zaman kistik higroma ultrasonla geçici bir bulgu olabilir, gebelik ilerledikçe lenfatik sistemin rekanalizasyonu veya kollaterallerin gelişmesiyle gerileyebilir ve kaybolabilir.⁹⁸ İlk trimesterde eşlik eden yapısal ve kromozom anomalisi olmayan, izole kistik higroma olgularının gebeliğin devamında %78 oranında gerilediği bildirilmektedir.⁹²

Kistik higroma, lenfatik malformasyonların yanı sıra kromozom anomalileri, diğer yapısal fetal anomaliler ve fetal kayıplarla ilişkilidir.⁹⁴ İlk trimesterdeki kistik higroma olgularının daha sık trizomi 21, ikinci trimesterdekilerin ise Turner sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹² Ancak genel olarak kistik higroma varlığında tüm anöploidilerin riski artar.⁹² Ayrıca, kromozomlarda kopya sayı değişkenliklerinin (copy number variant-CNV) de kistik higroma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{94,99} En sık ilişkili patolojik CNV'ler 22q11.2 mikrolezyon sendromu ve 22q11.2 duplikasyondur.⁹⁹ Kistik higroma Noonan sendromu ile de ilişkilidir, ayrıca Roberts, Cornelia de Lange ve multipl ptrengiyum sendromu gibi nadir genetik hastalıklarla da ilişkisi mevcuttur.⁹⁴



Figür 19: Kistik higroma

Karyotipi normal olan olgularda en sık kardiyak anomaliler izlenir (%62,2-72,7), bunu iskelet sistemi anomalileri, artrogripozis, diyafragma hernisi, bilateral hidronefroz ve corpus callosum agenezisi takip eder.^{92,100} Anöploidi ve/veya yapısal anomalilerin eşlik etmesi halinde prognoz kötüdür.¹⁰¹ Septalı ve büyük kistik higromaların, kromozom ve yapısal anomalilerle birlikteliği daha fazladır.^{92,98} Karyotipi normal olan ve eşlik eden yapısal anomali bulunmayan olgularda spontan rezolüsyon olasılığı yüksektir, bu olgularda prognoz tamamen normal olabilir.⁹² Ancak hidrops fetalise ilerleyen olgular yapısal ve kromozom anomali olmasa da kötü prognozludur.⁹⁴ Karyotip anomalisi olan kistik higroma olgularında da spontan rezolüsyon izlenebilir, hastaya danışmanlık verilirken bu olasılık akılda bulundurulmalıdır.⁹⁴ Kistik higroma büyüklüğü de prognoz hakkında fikir verebilir, normal karyotipi olan olgularda nukal kalınlığının >6,5 mm olması daha kötü prognozla ilişkilirken, <6 mm olması daha iyi prognozla ilişkilidir.^{102,103} Kistik higromanın septasyonu da prognostik önem taşımaktadır.⁹² Septasyon göstermeyen kistik higromaların in utero regresyon olasılığı ve sağ kalım oranları daha yüksek bulunmuştur, buna karşılık septalı kistik higromalarda hidrops fetalise gelişme riski daha yüksektir.^{97,98} Turner sendromu septalı kistik higromalarda daha çok izlenirken, septasız kistik higromalarda en sık saptanan kromozom anomalisi trizomi 21 olarak bildirilmiştir.⁹⁴

Fetusta kistik higroma saptanması halinde ilk olarak zaman kaybetmeden invaziv tanısal işlem ile anöploidi açısından karyotip tayini ve diğer genetik durumlar açısından mikroarray analizi yapılması önerilir.⁹⁴ İlk trimesterde detaylı anatomik tarama, seri ultrasonla gelişimin takibi, ikinci trimesterde fetal ekokardiyografi ve tekrar detaylı anatomik tarama yapılmalıdır.⁹⁴ Tüm bu sonuçlar prenatal danışmanlık açısından belirleyicidir, kromozomal anomali veya eşlik eden majör yapısal anomali varsa aileye gebeliğin sonlandırılması seçeneği sunulabilir.⁹⁴ Karyotipi normal olan ve seri ultrasonlarda ilave anomali izlenmeyen fetuslarda kistik higromanın takibi yapılmalı, dev kistik higroma sebat etmesi halinde yenidoğanda hava yolu obstrüksiyonu veya beslenme güçlüğü ya-

ratacağı için çocuk cerrahi ile konsülte edilmelidir.⁹⁴ Doğumda hava yolu obstrüksiyonu riski varsa EXIT altın standart yaklaşımıdır.^{93,94} Canlı doğan, ek sorunu olmayan bebeklerde postnatal dönemde cerrahi eksizyon veya doğrudan kitle içine sklerozan ajan enjeksiyonu planlanabilir.¹⁰⁴

Diğer Boyun Kitleleri

Başlıca boyun kitleleri, lenfanjiyom, hemanjiyom, servikal teratom, ve fetal guatrdir.¹⁰⁵ Teratom ve guatr temel olarak boynun ön tarafında, lenfanjiyom daha çok arka tarafında, hemanjiyom ise her iki tarafta da olabilir.¹⁰⁶ Kitlenin solid veya kistik yapısı, kalsifikasyon, septasyon gibi kitle içi özellikleri, lateralitesi, duvar kalınlığı ve vaskülaritesi belirlenmelidir.¹⁰⁶ Ayrıca eşlik eden anomaliler, polihidramnios ve hidrops açısından da değerlendirilmelidir.¹⁰⁶

Lenfanjiyomlar, kistik higromaya benzeyen, subkutan boşluğa ve kasların içine uzanım gösteren lenfatik malformasyonlardır.¹⁰⁷ Prenatal ultrasonda çevre dokuları infiltrate eden, kistik komponentleri olan, değişken ebatlarda boyun kitleleri olarak görülür, spon-tan rezolüsyon olmaz ve vasküler komponent içermez (Figür 20).¹⁰⁸ Kitle etkisine, trakea oklüzyonuna ve invazyona bağlı olarak doğum sırasında EXIT uygulanması gerekebilir, EXIT sayesinde antenatal dönemde lenfanjiyom gibi büyük boyun kitlelerinin tespit edildiği fetuslarda postnatal sonuçlar dramatik düzelme göstermiştir.¹⁰⁹

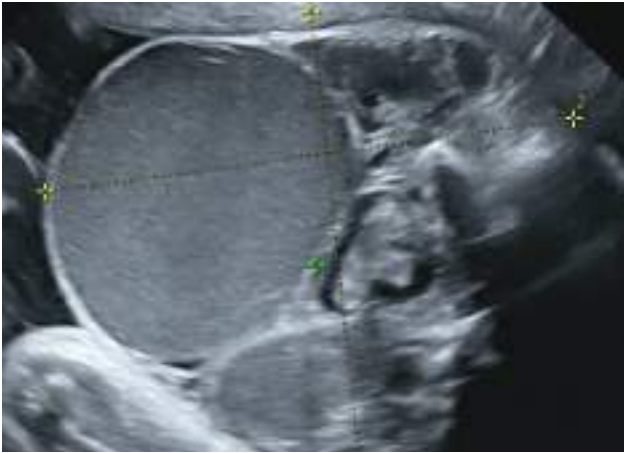
Hemanjiyomlar, fetal boynun ön veya arka bölgesinde yerleşimli, prenatal ultrasonda lenfanjiyoma benzer görüntü veren, dermis ve subkutan dokularda yerleşimli benign vasküler malformasyonlardır.¹¹⁰ Lenfanjiyomdan en önemli farkı, renkli Doppler'de belirgin vaskülarite izlenmesidir.¹⁰⁶ Kavernöz tipteki hemanjiyomlar, yumuşak doku içinde ekojen kitleler olarak görülürler ve sınırlarının çevre dokudan ayrımı zordur.^{110,111} Kavernöz hemanjiyomlar, içerisindeki akıma bağlı olarak, fetusta kalp yetmezliğine yol açabilir, bu nedenle özellikle büyük kitlelerin yakın takibi gerekir.¹¹¹ Çoğunlukla postnatal dönemde cerrahi müdahale gerekir.¹¹¹

Teratomlar her üç germ hücre katmanından köken alan nadir tümörlerdir.¹¹² %5'i servikal bölgede görülür, çoğunlukla benigndir ancak malign transformasyon da bildirilmiştir.^{112,113} Prenatal ultrasonda orta hattı geçen, solid ve kistik bileşenler ile %50 oranında kalsifikasyon içeren kitleler olarak görülür.¹¹² Vaskülaritede anlamlı artış izlenmez.¹⁰⁶ Sıklıkla polihidramnios eşlik eder.¹⁰⁶ Trakea oklüzyonu nedeniyle, diğer büyük boyun kitlelerinde olduğu gibi, doğum sırasında EXIT prosedürü uygulanması uygundur.¹⁰⁹

Ön boyun kitlelerinde önemli ayırıcı tanılardan bir tanesi de fetal guatrdir.¹⁰⁶ Prenatal ultrasonda orta hatta yerleşimli, uniform biçimde solid, septasyon içermeyen bir görünümü vardır.¹⁰⁶ Sıklıkla bilateral ve simetrik olarak izlenir.¹⁰⁶ Guatrına bağlı olarak fetal baş hiperekstansiyondadır ve renkli Doppler'de yaygın damarlanma görülür.¹⁴ Fetal guatr 5000 doğumda 1 oranında bildirilmektedir.¹¹⁴ Maternal Graves hastalığında yüksek dü-

zeydeki tiroid stimulan antikörlerin veya antitiroid ilaçların transplasental geçişine bağlı olarak gelişir.¹¹⁴ Tiroid stimulan antikörlerin transplasental geçişi fetal hipertiroidizme neden olur, fetal guatr, fetusta taşikardi ve fetal gelişim kısıtlılığı izlenebilir.¹¹⁵ Antitiroid ilaçların transplasental geçişi ise fetal hipotirodizme yol açar, fetal gelişim kısıtlılığı, fetal bradikardi, kalp bloğu, guatr ve kemiklerde ossifikasyon merkezlerinde gelişim geriliği görülür.¹¹⁵ Ultrasonografi ile fetal guatr tanısı kolaylıkla koyulabilse de fetusta hipotirodizm veya hipertiroidizm ayrımı yapılamaz.¹¹⁴ Bu ayırım, maternal durum incelenerek ve amniyosentez ile amniyon sıvısındaki tiroid stimulan hormon seviyeleri kontrol edilerek veya kordosentez ile fetal tiroid fonksiyonu değerlendirilerek yapılabilir.^{40,114} Altta yatan durum belirlendikten sonra da ilk basamak tedavi maternal antitiroid ilaç dozlarının ayarlanmasıdır.¹¹⁴ Ağır fetal hipotirodizmde, intraamniyotik levotiroksin tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir, bu tedaviyle guatrın boyutu küçülebilir ve doğumda trakea oklüzyonu riski azalır.¹¹⁶ Fetal guatr da diğer boyun kitleleri gibi özofagus basısına bağlı olarak polihidramnios neden olabilir.⁴⁰

Boyun kitleleri özofagus basısına bağlı olarak polihidramnios ve doğumda hava yolu obstrüksiyonu gelişmesine neden olabilir. Prenatal görüntülemenin asıl amacı kitlenin özofagus ve trakea ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.¹¹⁷ Bu amaçla 2D ultrasona ek olarak 3D ultrason ve fetal MRG kullanılabilir.¹⁰⁷ Görüntülemelerde trakeada bası izlenmesi halinde doğum sırasında EXIT prosedürü için hazır olunması gerekir.¹¹⁷ Bu nedenle büyük boyun kitlesi olan fetusların gebelik takibinin multidisipliner ekip yaklaşımı ile yönetilmesi, acil tedavide gecikme yaşanmaması için doğumun tersiyer merkezlerde gerçekleştirilmesi önerilmektedir.¹¹⁷



Figür 20: Fetal boyunda yerleşimli lenfanjiyom

Kaynaklar

- 1- Rotten D and Levaillant M. (2004) Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 1. A systematic analysis of the normal face. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23:224-231.
- 2- Andresen C, Matias A, Merz E. (2012) Fetal face: The whole picture. *Ultraschall in Med*, 33:431-440.
- 3- Pettit KE, Tran NV, Pretorius DH. (2016) Ultrasound evaluation of the fetal face and neck. In Norton ME (eds) *Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 6th edition. New York, Elsevier pp 243-271.
- 4- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V et al. (2011) Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37:116-126.
- 5- de Jong-Pleij E, Bilardo CM. (2020). Diagnosis and management of abnormalities of the face. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 402-426.
- 6- Calzolari E, Pierini A, Astolfi G et al. (2007) Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: an epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. *Am J Med Genet*, 143:528-537.
- 7- Offerdal K, Jebens N, Syvertsen T et al. (2008) Prenatal ultrasound detection of facial clefts: a prospective study of 49,314 deliveries in a non-selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31:639-646.
- 8- De Boutray M, Beziat JL, Yachouh J et al. (2016) Median cleft of the upper lip: a new classification to guide treatment decisions. *J Craniomaxillofac Surg*, 44:664-71.
- 9- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. (2000) Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 62:385-92.
- 10- Eppley BL, van Aalst JA, Robey A et al. (2005) The spectrum of orofacial clefting. *Plast Reconstr Surg*, 115:101-114.
- 11- Hassan Wa, Lees CC. (2014) Facial cleft detected: Is the palate normal? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 28:379-389.
- 12- Craniofacial and neck anomalies. (2014) In Paladini D, Volpe P (eds) *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies*. 2nd edition. Taylor&Francis pp 97-136.
- 13- Sankaran S, Kyle P. (2015). Abnormalities of the face and neck. In Coady AM, Bower S (eds) *Twining's Textbook of Fetal Abnormalities*. 3rd edition. Churchill, Livingstone, Elsevier pp 289-335.
- 14- Campbell KH, Han CS, Abdel-Raziq SS. (2018). Imaging of the fetal face and neck. In Resnik R, Lockwood CS, Moore TR, Greene ME, Copel JA, Silver RM (eds) *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine*. 8th edition. Elsevier pp 330-339.
- 15- Jones KL, editor. (1997) *Smiths Recognisable Patterns of Human Malformation*. London: WB Saunders Company.
- 16- Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP et al. (2012) Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn*, 32:986-95.
- 17- Lidral AC, Murray JC. (2004) Genetic approaches to identify disease genes for birth defects with cleft lip/palate as a model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 70:893-901.
- 18- Ten PM, Pedregosa JP, Santacruz B et. (2009) Three-dimensional ultrasound diagnosis of cleft palate: "reverse face", "flipped face" or "oblique face" – which method is best? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33:399-406.

- 19- Chmait R, Pretorius D, Moore T et al. (2006) Prenatal detection of associated anomalies in fetuses diagnosed with cleft lip with or without cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27:173-176.
- 20- Gillham JC, Anand S, Bullen J. (2009). Antenatal detection of cleft lip with or without cleft palate: incidence of associated chromosomal and structural anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34:410-415.
- 21- Sommerlad M, Patel N, Vijayalakshmi B et al. (2010) Detection of lip, alveolar ridge and hard palate abnormalities using two-dimensional ultrasound enhanced with the three-dimensional reverse-face view. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36:596-600.
- 22- Rotten D and Levailant M. (2004) Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24:402-411.
- 23- Society for Maternal-Fetal Medicine, Benacerraf BR, Bromley B et al. (2019). Paramedian orofacial cleft. *Am J Obstet Gynecol*, 221:B8-B12.
- 24- Wilhelm L, Borgers H. (2010). The 'equal sign': a novel marker in the diagnosis of fetal isolated cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36:439-44.
- 25- Platt LD, Devore GR, Pretorius DH. (2006) Improving cleft palate/cleft lip antenatal diagnosis by 3-dimensional sonography: the "flipped face" view. *J Ultrasound Med*, 25:1423-30.
- 26- Pilu G, Segata M. (2007) A novel technique for visualization of the normal and cleft fetal secondary palate: angled insonation and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29:166-9.
- 27- Mailath-Pokorny M, Worda C, Krampl-Bettelheim E et al. (2010). What does magnetic resonance imaging add to the prenatal ultrasound diagnosis of facial clefts? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36:445-451.
- 28- Chaoui R, Orosz G, Heling KS et al. (2015) Maxillary gap at 11-13 weeks' gestation: marker of cleft lip and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46:665-9.
- 29- Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P et al. (2010) Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010, 35: 7-13.
- 30- Tonni G, Grisolia G, Sepulveda W. (2013) Early prenatal diagnosis of orofacial clefts: evaluation of the retronasal triangle using a new three-dimensional reslicing technique. *Fetal Diagn Ther*, 34:31-7.
- 31- Lakshmy SR, Deepa S, Rose N et al. (2017) First-trimester sonographic evaluation of palatine clefts: a novel diagnostic approach. *J Ultrasound Med*, 36:1397-414.
- 32- Bakker M, Pace M, de Jong-Pleij EAP et al. (2018) Prenasal thickness, prefrontal sapace ratio and other facial profile markers in first-trimester fetuses with aneuploidies, cleft palate and micrognathia. *Fetal Diagn Ther*, 43:231-240.
- 33- Timmerman E, Pajkrt E, Maas SM et al. (2010) Enlarged nuchal translucency in chromosomally normal fetuses: strong association with orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36:427-32.
- 34- Timmons MJ, Wyatt RA, Murphy T. (2001) Speech after repair of isolated cleft palate and cleft lip and palate. *Br J Plastic Surg*, 54:377-84.
- 35- Baxter DJ, Shroff M. (2011) Congenital midface abnormalities. *Neuroimaging Clin N Am*, 21:563-584.
- 36- Society for Maternal-Fetal Medicine, Benacerraf BR, Bromley B et al. (2019). Micrognathia. *Am J Obstet Gynecol*, 221:B13-B15.
- 37- Paladini D. (2010) Fetal micrognathia: almost always an ominous finding. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35:377-84.
- 38- Singh DJ, Bartlett SP. (2005) Congenital mandibular hypoplasia: analysis and classification. *J Craniofac Surg*, 16:291-300.
- 39- Lind K, Aubry MC, Belarbi N et al. (2015) Prenatal diagnosis of Pierre Robin Sequence: accuracy and ability to predict phenotype and functional severity. *Prenat Diagn*. 35:853-8.
- 40- Dar P, Gross SJ. (2000). Craniofacial and neck anomalies. *Clin Perinatol*, 27:813-37.

- 41- Mouthon L, Busa T, Bretelle F et al. (2019) Prenatal diagnosis of micrognathia in 41 fetuses: retrospective analysis of outcome and genetic etiologies. *Am J Med Genet*, 179:2365-2373.
- 42- Rotten D, Levallant JM, Martinez H et al. (2002) The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19:122-30
- 43- Paladini D, Morra T, Teodoro A et al. (1999) Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: the Jaw Index. *Obstet Gynecol*, 93:382-386.
- 44- Otto C, Platt LD. (1991) The fetal mandible measurement: an objective determination of fetal jaw size. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1:12-17.
- 45- Teoh M, Meagher S. (2003) First-trimester diagnosis of micrognathia as a presentation of Pierre Robin syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21:616-618.
- 46- de Jong-Pleij EAP, Ribbert LSM, Manten GTR et al. (2011) Maxilla-nasion-mandible angle: a new method to assess profile anomalies in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37:562-569.
- 47- Sepulveda W, Wong AE, Vinals F et al. (2012) Absent mandibular gap in the retranasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39:152-156.
- 48- Zhen L, Yang YD, Xu LL et al. (2021) Fetal micrognathia in the first trimester: an ominous finding even after a normal array. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 263:176-180.
- 49- Evans KN, Sie KC, Hopper RA et al. (2011) Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. *Pediatrics*, 127:936-948.
- 50- Meyer AC, Lindsy ME, Sampson DE et al. (2008) Airway interventions in children with Pierre Robin sequence. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 138:782-787.
- 51- Dollfus H, Verloes A. (2004) Dysmorphology and the orbital region: a practical clinical approach. *Surv Ophthalmol*, 49:547-561.
- 52- Sukonpan K, Phupong V. (2008) Fetal ocular distance in normal pregnancies. *J Med Assoc Thai*, 91:1318-1322.
- 53- Sukonpan K, Phupong V. (2009) A biometric study of the fetal orbit and lens in normal pregnancies. *J Clin Ultrasound*, 37:69-74.
- 54- Merz E, Wellek S, Püttman S et al. (1995) Orbital diameter, inner and outer orbital distance. A growth model of fetal orbital measurements. *Ultraschall in Med*, 16:12-17.
- 55- Burns NS, Iyer RS, Robinson AJ et al. (2013) Diagnostic imaging of fetal and pediatric orbital abnormalities. *AJR AM J Roentgenol*, 201:W797-808.
- 56- Society for Maternal-Fetal Medicine, Benacerraf BR, Bromley B et al. (2019) Hypotelorism. *Am J Obstet Gynecol*, 221:B16-B17.
- 57- Pineda-Alvarez DE, Solomon BD, Roessler E et al. (2011) A broad range of ophthalmologic anomalies is part of the holoprosencephaly spectrum. *Am J Med Genet A*, 155A:2713-20.
- 58- Society for Maternal-Fetal Medicine, Benacerraf BR, Bromley B et al. (2019) Hypertelorism. *Am J Obstet Gynecol*, 221:B18-B19.
- 59- Blazer S, Zimmer ES, Mezer E et al. (2006) Early and late onset fetal microphthalmia. *Am J Obstet Gynecol*, 194:1354-1359.
- 60- Léonard A, Bernard P, Hiel AL et al. (2009) Prenatal diagnosis of fetal cataract: case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 26:61-67.
- 61- Tracy JC, Lee AS, Scott AR et al. (2013) Embryology and Anomalies of the External Ear. *Advanced Cosmetic Otoplasty*, New York, Springer, pp 3-13.
- 62- Wei J, Ran S, Yang Z et al. (2014) Prenatal ultrasound screening for external ear abnormality in the fetuses. *Biomed Res Int*, 2014:357564.

- 63- Shih JC, Shyu MK, Lee CN et al. (1998) Antenatal depiction of the fetal ear with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 91:500–505.
- 64- Shimizu T, Salvador L Allanson J et al. (1992) Ultrasonographic measurements of the fetal ear. *Obstet Gynecol*, 80:381–384.
- 65- Chang CH, Chang FM, Yu CH et al. (2000). Fetal ear assessment and prenatal detection of aneuploidy by the quantitative three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*, 26:743–749.
- 66- Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S et al. (2003) Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22:460–463.
- 67- Moreira NC, Teixeira J, Raininko R et al. (2011) The ear in fetal MRI: what can we really see? *Neuroradiology*, 53:1001–1008.
- 68- Traisrisilp K, Chankhunaphas W, Sittiwangkul R et al. (2021) Prenatal sonographic features of CHAR-GE Syndrome. *Diagnostics*, 11:415.
- 69- Shimizu T, Salvador L, Dawson L et al. (1997) The role of reduced ear size in the prenatal detection of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn*, 17:545–549.
- 70- Weiss LS, White JA. (1990) Macroglossia: a review. *J la State Med Soc*, 142:13–16.
- 71- Achiron R, Ben Arie A, Gabbay U et al. (1997) Development of the fetal tongue between 14 and 26 weeks of gestation: in utero ultrasonographic measurements. *Ultrasound Obstetr Gynecol*. 9:39–41.
- 72- Williams DH, Gauthier DW, Maizels M. (2005) Prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn*, 25:879–884.
- 73- Reynoso MC, Hernandez A, Lizcano-Gil LA et al. (1994) Autosomal dominant congenital macroglossia: further delineation of the syndrome. *Genet Count*, 5:151–4.
- 74- Bronshtein M, Zimmer ES, Tzidony D et al. (1998) Transvaginal sonographic measurement of fetal lingual width in early pregnancy. *Prenat Diagn*, 18:577–580.
- 75- Rubio EL. (2021) Imaging of the fetal oral cavity, airway and neck. *Pediatr Radiol*, 51:1122–1133.
- 76- Turner GM, Twining P. (1993) The facial profile in the diagnosis of fetal abnormalities. *Clin Radiol*, 47:389–95.
- 77- Brah TK, Thind R, Abel DE. (2020) Craniosynostosis: Clinical presentaion, genetics and prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol Surv*, 75:636–644.
- 78- Johnson D, Wilkie AO. (2011) Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet*, 19:369–376.
- 79- Wilkie AO, Byren JC, Hurst JA et al. (2010) Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in. *Pediatrics*, 126:e391–e400.
- 80- Delahaye S, Bernard J, Renier D et al. (2003) Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21:347–353.
- 81- Cohen MM, Jr. (2009) Cloverleaf skulls: etiologic heterogeneity and pathogenetic variability. *J Craniofac Surg*, 20:652–656.
- 82- Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA. (2003) A population based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989–2003. *Am J Med Genet A*, 146A:984–991.
- 83- Harada A, Miyashita S, Nagai R et al. (2019) Prenatal sonographic findings and prognosis of craniosynostosis diagnosed during the fetal and neonatal periods. *Congenit Anom (Kyoto)*, 59:132–141.
- 84- Constantine S, Kiermeier A, Anderson P. (2020) Sonographic indicators of isolated fetal sagittal craniosynostosis during pregnancy. *J Med Imaging Radit Oncol*, 64:626–633.
- 85- Giancotti A, D'Ambrosio V, De Filippis A et al. (2014) Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of Apert syndrome: report of a case. *Childs Nerv Syst* 30:1445
- 86- Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W et al. (1995). Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet*, 9:173–176.

- 87- Miller C, Losken HW, Towbin R et al. (2002) Ultrasound diagnosis of craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac*, 39:73-80.
- 88- Esser T, Rogalla P, Bamberg C et al. (2005) Application of the three dimensional maximum mode in prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 193:1743-1745.
- 89- Rubio EI, Blask A, Bulas DI. (2016) Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes. *Pediatr Radiol*, 46:709-718.
- 90- Helfer TM, Peixoto AB, Tonni G et al. (2016) Craniosynostosis: prenatal diagnosis by 2D/3D ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography. *Med Ultrason*, 18:378-385.
- 91- Chen CP, Liu FF, Jan SW et al. (1996) Cytogenetic evaluation of cystic hygroma associated with hydrops fetalis, oligohydramnios or intrauterine fetal death: the roles of amniocentesis, postmortem chorionic villus sampling and cystic hygroma paracentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 75:454-8.
- 92- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA et al. (2005) First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol*, 106:288-94.
- 93- Longstreet B, Balakrishnan K, Saltzman B et al. (2015) Prognostic value of a simplified anatomically based nomenclature for fetal lymphatic anomalies. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 152:342-7.
- 94- Chen YN, Chen CP, Lin CJ et al. (2017) Prenatal ultrasound evaluation and outcome of pregnancy with fetal cystic hygromas and lymphangiomas. *J Med Ultrasound*, 25:12-15.
- 95- Smith D, Graham J. (1982) Jugular lymphatic obstruction sequence. In *Recognizable patterns of human malformation*, ed 3, Philadelphia, WB Saunders, pp 472-473.
- 96- Chervenak FA, Isaacson G, Blakemore KJ et al. (1983) Fetal cystic hygroma: cause and natural history. *N Engl J Med*, 309:822-825.
- 97- Noia G, Pellegrino M, Masini L et al. (2013) Fetal cystic hygroma: the importance of natural history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 170:407-13.
- 98- Rosati P, Guariglia L. (2000) Prognostic value of ultrasound findings of fetal cystic hygroma detected in early pregnancy by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16:245-50.
- 99- Pan M, Han J, Zhen L et al. (2016) Prenatal diagnosis of fetuses with increased nuchal translucency using an approach based on quantitative fluorescent polymerase chain reaction and genomic microarray. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 197:164-7.
- 100- Sanhal CY, Mendilcioglu I, Ozekinci M et al. (2014) Prenatal management, pregnancy and pediatric outcomes in fetuses with septated cystic hygroma. *Braz J Med Biol Res*, 47:799-803.
- 101- Yakişiran B, Altınboğa O, Canpolat E et al. (2020) Analysis of cystic hygroma diagnosed in the first trimester: single-center experience. *J Turk Gynecol Assoc*, 21:107-110.
- 102- Graesslin O, Derniaux E, Alanio E et al. (2007) Characteristics and outcome of fetal cystic hygroma diagnosed in the first trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86:1442-6.
- 103- Tanriverdi HA, Ertan AK, Hendrik HJ et al. (2005) Outcome of cystic hygroma in fetuses with normal karyotypes depends on associated findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 118:40-6.
- 104- Behera S, Bawa M, Kanojia RP et al. (2020) Outcome of antenatally diagnosed cystic hygroma-lessons learnt. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 138:110227.
- 105- Kaplan MC, Coleman BG, Shaylor SD et al. (2013) Sonographic features of rare posterior fetal neck masses of vascular origin. *J Ultrasound Med*, 32:873-80.
- 106- Rauff S, Kien TE. (2013) Ultrasound diagnosis of fetal neck masses: a case series. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2013:243590.
- 107- Paladini D, Vassallo M, Sglavo G et al. (2005) Cavernous lymphangioma of the face and neck: prenatal diagnosis by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26:300-302.

- 108- Feygin T, Bilaniuk LT. (2020) Fetal head and neck tumors. *Pediatr Radiol*, 50:1999-2008.
- 109- Shamshirsaz AA, Stewart KA, Erfani H et al. (2019) Cervical lymphatic malformations: prenatal characteristics and ex utero intrapartum treatment. *Prenat Diagn*, 39:287-292.
- 110- Viora E, Grassi Pirrone P, Comoglio F et al. (2000) Ultrasonographic detection of fetal cranio-facial hemangioma: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15:431-434.
- 111- Yoshida S, Kikuchi A, Naito S et al. (2006) Giant hemangioma of the fetal neck, mimicking a teratoma. *J Obstet Gynaecol Res*, 32:47-54.
- 112- Shine NP, Sader C, Gollow I et al. (2006) Congenital cervical teratomas: diagnostic, management and postoperative variability. *Auris Nasus Larynx*, 33:107-111.
- 113- Muscatello L, Giudice M, Feltri M. (2005) Malignant cervical teratoma: report of a case in a newborn. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 262:899-904.
- 114- Panaitescu AM, Nicolaides K. (2018) Fetal goitre in maternal Graves' disease. *Acta Endocrinol*, 14:85-89.
- 115- Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E et al. (2009) Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33:412-420.
- 116- Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K et al. (2011) Graves' disease in two pregnancies complicated by fetal goitrous hypothyroidism: successful in utero treatment with levothyroxine. *Thyroid*, 21:75-81.
- 117- Marwan A, Crombleholme TM. (2006) The EXIT procedure: principles, pitfalls and progress. *Semin Pediatr Surg*, 15:107-115.

Bölüm 9 | Konjenital Kalp Hastalıkları

Ebru Alıcı Davutoğlu

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) en sık gözlenen major konjenital anomalilerdir ve çocukluk çağında konjenital anomali nedeniyle meydana gelen ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur.¹ Geniş kitleleri içeren popülasyon çalışmalarında KKH sıklığı 1000 canlı doğumda 8-9 olarak bildirilmektedir.¹ Biküspit aortik valv (1000 canlı doğumda 10-20), persistan sol süperior vena cava (1000 canlı doğumda 5-10) ve izole atriyal septum anevrizması (1000 canlı doğumda 5-10) gibi anomalilerin de dahil edilmesiyle KKH sıklığı 1000 doğumda 50'lere kadar yükselmektedir.^{2,3} KKH'larının prenatal dönemde tanı alması gebelik döneminde uygun danışmanlık verilmesine olanak sağlar ve neonatal dönemde de sağkalım üzerine olumlu etkisi vardır. KKH'lar çoğunlukla risk faktörü olmayan fetusların rutin anatomik değerlendirmesi sırasında ortaya çıkan şüpheli bulguların ileri incelemesiyle tanınır. Ekstrakardiyak anomali izlenen normal karyotipli fetuslar, genetik ya da kromozom anomalisi olan fetuslarda KKH riski artar.⁴ Nonimmün hidrops saptanan fetusların %10-20'sinde, komplet kalp bloğu saptanan fetusların %50'sinde KKH mevcuttur.^{5,6} KKH tanısı, fetal veya parental risk faktörleri olan veya rutin inceleme sırasında şüpheli bulguları olan fetusların deneyimli klinisyenler tarafından yapılan ekokardiyografik değerlendirilmeleri ile konulur.

KKH saptanan fetuslarda %30-50 oranında ekstrakardiyak yapısal anomali ve %30-40 oranında da kromozom anomalisi saptanmaktadır.⁹ KKH olan infantlarda kromozom anomalisi sıklığı ise %5-15 dir.^{7,8,9} Kliniğimizde yapılan çalışmada KKH olan fetuslarda kromozom anomalisi sıklığı %14.9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kromozom anomalisi olmayan fetuslarda ilave yapısal anomali görülme sıklığı %15.4 olarak bulunmuştur.¹⁰ Prenatal ve postnatal dönemde yapılan çalışmalar bazı spesifik kalp anomalilerinin kromozom anomalileri ile birlikteliğinin daha sık olduğunu göstermiştir.⁹ Genel olarak sağ taraflı kardiyak patolojilerde kromozom anomalisi daha nadir görülürken, atrioventriküler septal defekt (AVSD), ventriküler (perimembranöz) septal defekt (VSD), atriyal septal defekt (ASD), Fallot Tetralojisi (TOF), çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV) ve hipoplastik sol kalp sendromunda (HLHS) daha sıktır.⁹

Konjenital Kalp Hastalıklarında Genetik Değerlendirme

KKH tanısı alan fetusun genetik değerlendirilmesinde konvansiyonel karyotip analizi ile saptanan sayısal kromozom anomalileri ve iyi bilinen kardiyak ve ekstrakardiyak bulgularla giden Di George ve Holt-Oram gibi sendromların ayrıncı tanıda düşünüldü-

ğü yıllarda kalp anomalilerinin %10-15 kadarının genetik nedenli, kalan kısmının ise multifaktöriyel olduğu kabul edilirdi.¹¹ Son yıllarda genetik teknolojilerde gözlenen hızlı ilerlemeler ile kopya sayısı değişikliklerini (mikrodelesyon ve duplikasyon) saptayabilen mikroarray, kardiyak paneli içeren hedef bölge dizilemesi ve tüm genom dizilemesi ile KKH'nın %30'unun genetik anomaliler ile ilişkili olduğu gösterildi.¹² Jansen ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde, KKH'da anöploidiler ve 22q11.2 delesyonu dışlandıktan sonra mikroarray ile %7 oranında kromozom anomalisine rastlandığı ortaya konuldu.¹³ Genetik bilimindeki hızlı gelişme ile günümüzde, karyotip ve array patolojisi saptanmayan olgulara 20-100 geni içeren kardiyak panel yada tüm ekzom çalışması (trio ekzom = fetus ve ebeveynleri içeren ekzom çalışması) yapılması önerilmektedir.¹³ Böylece sendromik (Noonan, Charge, Alagille, Kabuki vb) ve nonsendromik olgular tanı almaktadır. İlk çalışmalarda KKH olan vakalarda tüm ekzom dizileme ile tek gen hastalığı yakalama oranı %3-5^{14,15} dolayında iken, Mone ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde izole KKH olgularının %11'inde, ekstrakardiyak bulguları olan olguların da %15-37'sinde patojenik varyant saptanmıştır.¹⁵ Sık karşılaştığımız anöploidilerden trizomi 21'de %40-50, Turner sendromunda %25-35, trizomi 13-18'de %80 oranlarında konjenital kalp anomalisi gözlenmektedir.¹⁴ Trizomi 21'de AVSD, VSD, TOF; Turner sendromunda biküspit aorta, aort koarktasyonu ve HLHS, Di George sendromunda konotrunkal anomaliler sık görülür. Büyük arter transpozisyonu (TGA) ve heterotaksi sendromu kromozom anomalisinin en az görüldüğü anomalilerdir.¹⁵ KKH ile ilişkili genetik sendromlar Tablo 1'de belirtildi.

Embriyoloji

Postkonsepsiyonel 3. haftada embriyo 3 temel germ tabakasına sahiptir: ektoderm, mesoderm ve endoderm. Mesoderm 4 farklı kompartmana farklılaşır; aksiyel, paraaksiyel, intermediate ve lateral. Lateral mesoderm dolaşım sistemi ve organlarını oluşturur. Embriyolojik olarak kalbin gelişim basamakları;

- 1. Primitif kardiyak tüp oluşumu:** Lateral mesodermdeki angiogenik prekürsör hücrelerin anteriora göç etmesiyle oluşan, iki adet endokardiyal tüpün orta hatta birleşmesiyle primitif kalp tüpü oluşur.¹⁶ Bu yapının üst ucunda arteriyel bağlantıları sağlayan bölüm, alt ucunda venler ile bağlantı sağlayan bölüm bulunur.
- 2. Kalp tüpünün kıvrılması:** Silyaların saat yönündeki hareketiyle primitif tüp kıvrılarak D-loop konfigürasyonunu oluşturur. Bu sırada primitif ventrikül aşağı ve sağa, atrium yukarı ve ventrikülün arkasına doğru yer değiştirir. Bu sırada 4 zon seçilir hale gelir:
 - Sinoatriyal ring (SAR): Sinüs venosus ve primitif atrium arasında
 - Atrioventriküler ring (AVR): Ortak atrium ve ventrikül arasında
 - Primer katlantı (PF): Sağ ve sol ventrikül arasında
 - Ventriküloarteriyel ring (VAR): Çıkış yolunda tanımlanan bölgelerdir.¹⁶

Tablo 1: Konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili genetik sendromlar

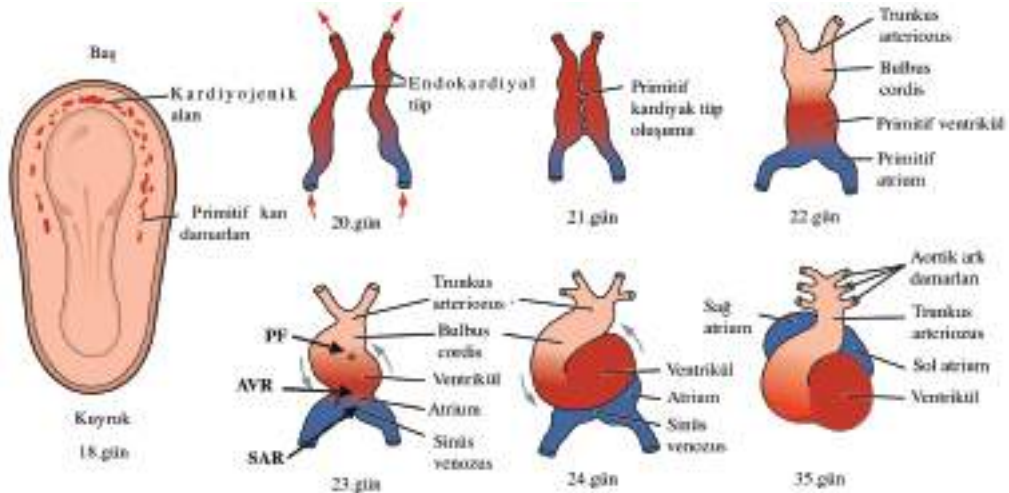
Sendrom	Bölge	Gen	Test/saptama oranı	Kalıtım	Tekrar riski
Mikrodelesyon					
Di George	22q11.2	TBX	CMA >%99	OD	%90 sporadik %10 parental
Williams	7q11.23	ELN	CMA >%99	OD	düşük
Tek gen hastalıkları					
CHARGE	8q12.1	CHD7	Dizileme %90-95	OD	Çoğunlukla sporadik, %3 germline mozaizm
Noonan	12q24.1	PTPN11(vakaların yarısından fazlası) SOS1, KRAS, RAF1, NRAS, BRAF, SHOC2	Dizileme >%60	OD	%50 sporadik %50 parental
Kabuki Xp11.3	12q13.12	KMT2D (vakaların %80 i)	Dizileme %80 Delesyon duplikasyon %20	OD	Çoğunlukla sporadik
	KDM6A	Dizileme >%99	X linked	Erkek çocuklarda etkilene	
Holt-Oram	12q24.1	TBX5	Dizileme %70	OD	%85 sporadik %25 parental
Alagille	20p11.2	JAG1 (vakaların %95'i)	Dizileme %88	OD	%50-70 sporadik %30-50 parental
Tuberoz Sklerozis	9q34.13 16p13.3	TSC1 TSC 2	Dizileme %75-88	OD	%66 sporadik %33 parental
Smith-Lemli-Opitz	11q13.4	DHCR7	Dizileme %96	OR	Parental taşıyıcılık var ise %25
TAR	1q21.1	RBM8A	Dizileme, delesyon duplikasyon analizi >%99	OR	Parental taşıyıcılık var ise %25

3. Atrium, ventrikül ve çıkış yolu septasyonu: Atriyal septasyon sırasında, primer ve sekonder interatriyal septum ve nihayetinde foramen ovale oluşur. İnterventriküler septum oluşumu daha komplekstir; apikal bölgede musküler septum, atrioventriküler kapak seviyesinde inlet septum oluşur. Çıkış yolu septasyonu sonucunda gelişen 'konal septum' interventriküler septum oluşumunu tamamlar. Çıkış yolunda meydana gelen 180 derecelik spiral rotasyon aort ve pulmoner arter ilişkisini oluşturur. Bu aşama sonlandığında iki atrium, iki atrioventriküler kapak, iki ventrikül ve iki ayrı çıkış yolu meydana gelir (Figür 1).

Santral Venöz Sistemin Gelişimi

Primitif kardiyak tüpte 3 çift ven oluşur; vitellin, umbilikal ve ana kardinal venler.

- Sağ ve sol vitellin venler (RVV, LVV) portal ve hepatik venleri oluşturur. LVV regrese olur, RVV ise inferior vena kavanın (IVC) intrahepatik segmenti olarak devam eder.
- Sağ ve sol umbilikal venler (RUV, LUV) plasentadan oksijenize kanı taşır. RUV regrese olur, LUV duktus venosusu oluşturur.
- Sağ superior kardinal ven superior vena kavayı (SVC) oluşturur, sol regrese olur. İnferior kardinal venler azygos, hemiazygos, iliak ve IVC olarak devam eder.



Figür 1: Kalbin embriyolojik gelişimi

Santral Arteriyel Sistemin Gelişimi

Santral arteriyel sisteminin gelişimi, sağ ve sol faringeal (brakiyal) arkların gelişimini takip eder. Embriyogenezisin dördüncü haftasında faringeal arklar oluşur. Altı çift halinde gelişen faringeal arkın herbirine ait arter bulunmaktadır. Faringeal ark arterleri, aortik keseden köken alır ve dorsal aortaya bağlanır. Her iki dorsal aort kaudal kısımlarında birleşerek tek bir abdominal ve alt torasik aort oluşturur. Altı çift faringeal ark arterinden bir kısmı gelişimine devam eder, bir kısmı kaybolur. Faringeal arterlerden, sol aortik ark oluşacak şekilde brakiyosefalik arter, sol ortak karotid ve sol subklavyen arter gelişir. Faringeal arklar seviyesinde meydana gelen bozukluklar, aortik ark anomalilerine yol açar. Altıncı ark çiftinden de pulmoner arterler ve duktus arteriosus oluşur.

Kardiyak Nöral Krest Hücreleri

Ektoderm kaynaklı nöral krest yapılarının ana özellikleri migrasyon ve farklılaşmadır. Kalbin gelişiminde nöral krest hücrelerinin ekstrakardiyak alandan konotrunkal bölgeye göç etmesi önem teşkil eder.¹⁶ Arterial polde faringeal arkların ve aortopulmoner septumun oluşumunu, venöz polde ise atriyal septumun basal kısmının ve kardiyak ileti sisteminin oluşumunu sağlarlar.¹⁷ 22q11.2 delesyonunda nöral krest bölgesindeki TBX-1 gen ekspresyonundaki hata sonucunda konotrunkal anomaliler oluşur.¹⁸

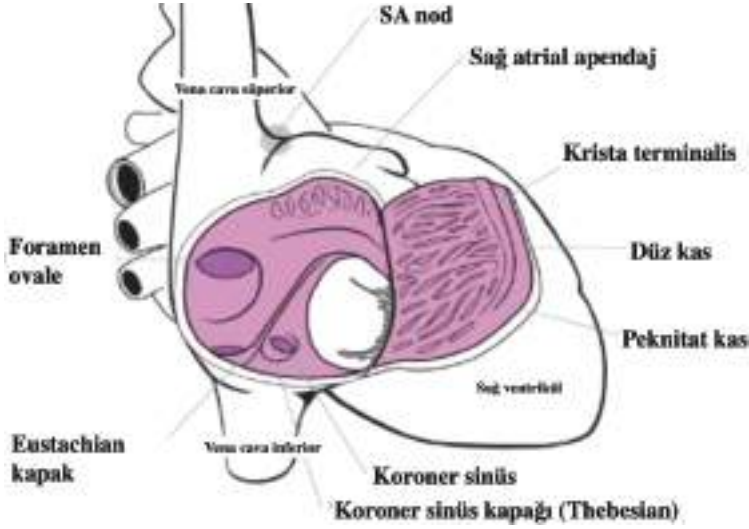
Kalp Anatomisi

Kalp torasik kavite içerisinde horizontal olarak yerleşir. Kalbin dört odacık görüntüsünü içeren kesit, transvers (aksiyel) toraks kesitidir. Postnatal dönemde apeks biraz daha vertikal olacak şekilde kalp aşağı doğru yer değiştirir. Göğüs boşluğunun merkezi konumunda yer alan kalbin 2 yanında akciğerler (sağ 3 lob, sol 2 lob) yer alır. Anterior üst mediastende timus, posterior mediastende torasik aorta, trakea, özofagus, pulmoner ve azygos venler yer alır. Sağ ventrikül, kalbin sağında ve göğüs duvarına en yakın olan en öndeki yapısıdır. Sol ventrikül, kalbin sol kenarını oluşturur. Sol ventrikül uzun eksenini aortanın uzun eksenine paraleldir, aorta sağ omuza ve öne doğru ilerler, aortik arkus pulmoner arterin sağından ve arkasından sola doğru kavsini yapar. Pulmoner arter, sağ ventrikülden çıkar, sol omuza doğru yönelir. Her iki ventrikül çıkış yolu birbirine diktir. Kalbin anatomik yapısına ait özellikler şu şekildedir:

Kalp Odacıkları

Sağ atrium (Figür 2)

- Posteriora superior vena cava (SVC), inferior vena cava (IVC) ve koroner sinüsün açıldığı alan



Figür 2: Sağ atrium morfolojisi

- Anterior duvarda 'peknitak kas' (çizgili kas)
- Her iki duvar arasındaki sınır: 'krista terminalis'
- IVC'nın açıldığı alanda yerleşen Eüstakian kapak
- Duktus venosus ile gelen oksijenize kanı sol atriuma yönlendiren foramen ovale
- Koroner sinüs ağzında yerleşen Thebesian kapak
- Sağ atrium superiorunda, SVC'nin hemen altında epicardda bulunan Sinoatriyal nod
- Sağ atrium tabanında, koroner sinüs ağzına yakın yerleşen Atriyoventriküler nod
- Geniş, triangelar yapıda sağ appendaj

Sağ ventrikül

- Göğüs duvarına en yakın odacık
- Apikalde moderatör band
- Mitral kapağa göre daha apikale yerleşen triküspit kapağa ait 3 papiller kas

Sol atrium

- Kalbin en posteriorunda yer alan anatomik yapı
- Atriyal dolum esnasında sol atriuma doğru hareket eden foramen ovale flebi
- Pulmoner ven girişi
- Dar, parmakı yapıda sol appendaj

Sol ventrikül

- Kalbin sol kenarını oluşturan, konik yapıda, sağ ventrikülün arkasında, ona göre daha dar ve uzun ventrikül

Septal Yapılar

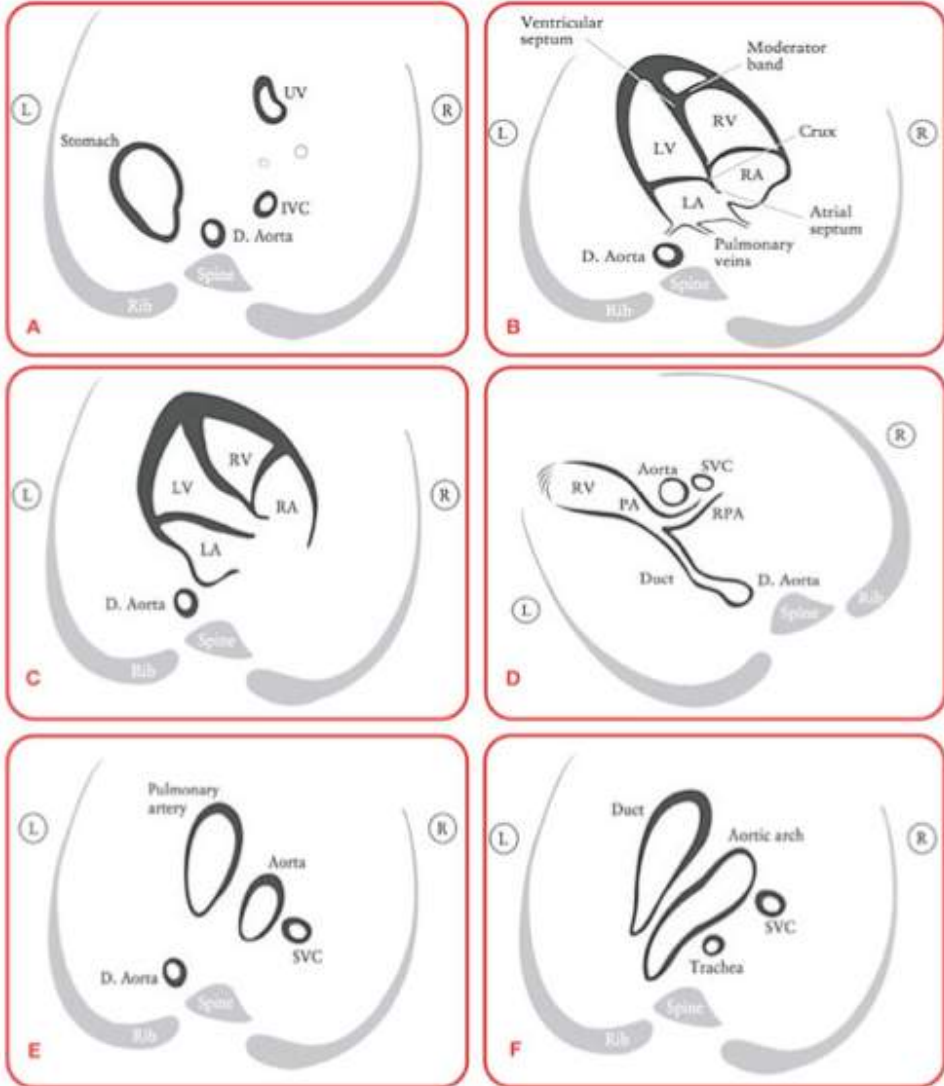
- **İnterventriküler septum:** Apikalde musküler, atriyoventriküler (AV) kapak seviyesinde membranöz yapıda olan interventriküler septum anatomik olarak 4 kısma ayrılmaktadır:
 - Musküler septum; ventrikülleri ayıran en geniş kısım
 - İnlet septum; AV kapakların altındaki kısım
 - Perimembranöz septum; asendan aortanın hemen altında yer alan kısım
 - Outlet septum; pulmoner arterin çıkış yerinin altında yer alan kısım
- **İnteratriyal septum:** Primum ve sekundum septum olarak oluşur. Foramen ovale sekundum septumun perforasyonu sonucu meydana gelir. Foramen ovale flebini de primum septum oluşturur.

Fetal Kalp Görüntülenmesi

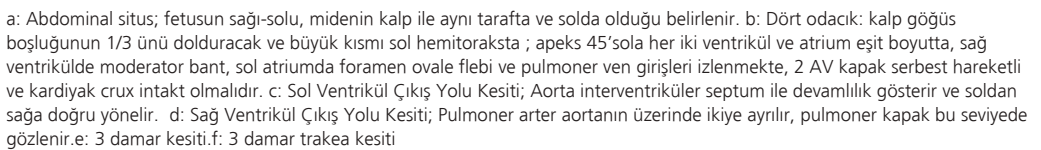
KKH larının büyük çoğunluğu herhangi bir risk faktörü olmayan ve tamamen normal varsayılan fetuslarda ortaya çıktığı için tüm popülasyon taranmalıdır. Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi aletlerinin kullanımı ile KKH'larının bir kısmı birinci trimesterde tanı alabilmekteyken bazı kardiyak anomalilerin prenatal tanı oranı %25'i geçememektedir.²⁰ Fetal kalbin değerlendirmesini standartlaştırmak amacıyla hazırlanan kılavuzlar ile bu oranları yükseltmek hedeflenmektedir. Fetal kalp görüntülenmesi için en uygun zamanının 18-22 haftalar arasında olduğu kabul edilmektedir.²¹ ISUOG tarafından hazırlanan kardiyak tarama klavuzu, kalp incelemesini üst abdomen, dört odacık ve çıkış yolu olarak sınıflandırmaktadır (Figür 3).

- Abdominal Situs Kesiti:** Fetusun sağ-solu, midenin kalp ile aynı tarafta ve solda olduğu belirlenir. (Figür 3a).
- Dört Odacık Kesiti:** Kalp göğüs boşluğunun 1/3 ünü kaplar ve büyük kısmı sol hemitorakstadır. Apeks 45 derece sola deviye, her iki ventrikül ve atrium eşit boyuttadır. Sağ ventrikülde moderator bant, sol atriumda foramen ovale flebi ve pulmoner ven girişleri izlenmektedir. Her iki AV kapak serbest hareketli ve kardiyak kruk intakt olmalıdır (Figür 3b). Fetusun pozisyonuna göre 4 farklı dört odacık görüntüsü alınır; apikal, bazal, sağ-sol transvers (lateral).
- Sol Ventrikül Çıkış Yolu Kesiti:** Aorta interventriküler septum ile geniş aç yapacak şekilde devamlılık gösterir ve soldan sağa doğru yönelir (Figür 3c).

- D. Sağ Ventrikül Çıkış Yolu Kesiti: Pulmoner arter ikiye ayrılır, pulmoner kapak bu seviyede gözlenir.(Figür 3d)
- E. Üç Damar Kesiti (Figür 3e): Soldan sağa, çaplarına göre büyükten küçüğe ve önden arkaya doğru ana pulmoner arter, aorta ve superior vena cava kesitleri görülür
- F. Üç Damar Trakea Kesiti (Figür 3f):Hem duktus arteriozosus hem de transvers aort arkının aorta ile birleştiği ve her iki damarın trakeanın önünde seyrettiği ve çaplarının birbirilerine eşit olduğu kesittir.



→



189

Ardışık Segmental İnceleme

Pediyatrik kardiyologların ve patoloğların kullandığı, normal ve anormal kalp yapılarını tanımlamayı kolaylaştıran ‘ardışık segmental inceleme’ kardiyovasküler sistemi segmentlere bölüp, her segmentin anatomi, pozisyon ve bir sonraki segmentle olan ilişkisini tanımlar.^{22,23} Ardışık segmental inceleme 3 anatomik bölgeden oluşur: atrium, ventrikül ve arteriyel gövde. Bu 3 bölge sağ ve sol taraf olarak incelenir. Atrioventriküler kapaklar atriumlar ile ventrikülleri, semilunar kapaklar da ventriküller ile arteriyel gövdeyi birbirinden ayırır. Segmental incelemenin 4. bileşeni sistemik ve pulmoner venöz bağlantılardır.

Ardışık segmental analiz

- Fetal abdominal ve torasik situsun belirlenmesi
- Morfolojik sağ ve sol atriumun belirlenmesi
- Atrioventriküler (AV kapaklar) ilişkisinin belirlenmesi
- Morfolojik sağ ve sol ventrikülün belirlenmesi
- Ventriküloarteriyel (semilunar kapaklar) ilişkisinin belirlenmesi
- Arteriyel ilişkisinin (aorta ve pulmoner arterin) belirlenmesi
- Sistemik ve pulmoner venöz bağlantılarının tanımlanması

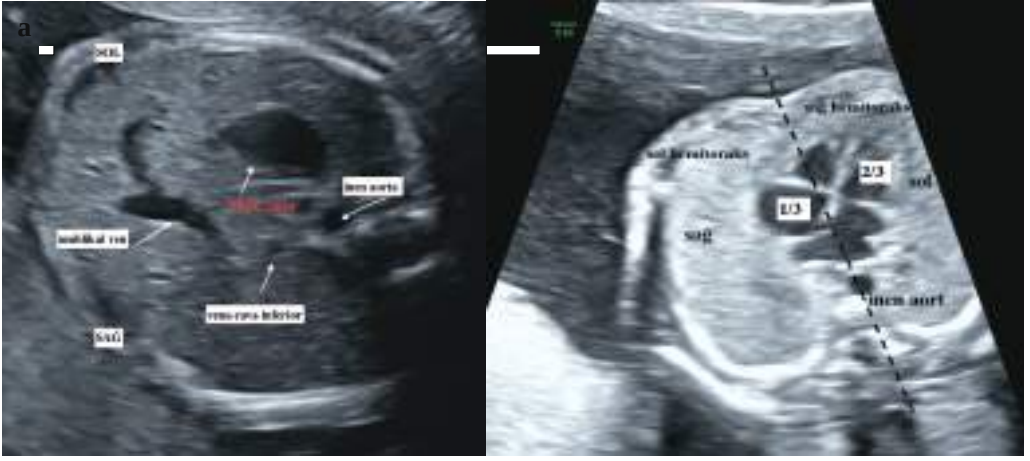
Situs

Situs, organların vücutta yerleşim düzenini ifade eder. Üç tip viseral situs vardır; situs solitus, situs inversus ve situs ambiguous. Situs solitus abdomen ve göğüs boşluğundaki organların normal anatomik yerleşimde olmasıdır. Situs belirlenirken ultrasonografik incelemede ilk yapılması gereken fetusun sağ ve sol tarafının belirlenmesidir.

Teknik

1. Fetal baş pozisyonu bulunmalı
2. Fetusun omurgasının sagittal kesitinin annenin omurgasıyla olan ilişkisi belirlenmeli; longitudinal, transvers, oblik
3. Anne abdomenine göre fetusun sol tarafı bulunmalı
4. Fetusun alt toraks omurgasının sagittal kesitinden 90 derece rotasyon yapılarak, fetal abdomen transvers görüntüsü elde edilir.

Fetal abdomen kesitinde mide solda, inen aorta sol posterior, vena cava inferior sağ anterior pozisyonunda yer alır. Bu viseral situs solitusu ifade eder. Abdomen kesitinde umbilikal ven sağa doğru ‘L’ şeklinde kıvrılarak karaciğere girer ve portal sinüs ile devam eder, hemen bu komşulukta anterior sağ abdomen kadranda safra kesesi gözlenmelidir (Figür 4a). Kalp 2/3 kısmı sol hemitoraksta yer alacak şekilde orta mediastende yer alır (Figür 4b)



Figür 4: a: Abdominal situs, b: torasik situs

Fetal Kalp Pozisyonu

Kalp sol toraks boşluğunda yer alır, apeks 45° sola doğrudur. Fetal kardiyak pozisyon, omurgadan sternuma doğru bir çizgi çizilerek belirlenir, böylece göğüs boşluğu ikiye bölünür. Fetal kalbin pozisyonu, fetal kalp ekseninden bağımsız olarak kalbin toraks boşluğundaki konumunu tanımlar. Levokardi kalbin sol hemitoraksta yer aldığı normal pozisyonunu tanımlar (Figür 5). Dekstrokardi, kalbin sağ göğüs boşluğunda, mezokardi santral pozisyonda, ektopi göğüs boşluğu dışında yer alması anlamına gelir. Kalbin pozisyonu situs, eksen, anatomi ve ventriküllerin konumu hakkında bilgi vermez.



Figür 5: Kalp pozisyonu

Fetal Kalp Eksenini

Dört odacık kesitinde, omurgadan toraks ön duvarına çizilen çizgi ile interventriküler septum arasındaki açı kalp eksenini tanımlar (Figür 6). Fetal kalp, gebelik yaşından bağımsız olarak orta hattan sola 45° açı yapacak şekilde konumlanır.²⁴ Bu açının 65° den büyük ve 25° den küçük olması kardiyak malformasyonlarla ilişkilidir.²⁵⁻²⁷



Figür 6: Kalp eksenini

Dört Odacık Kesiti

Temel ve ileri kalp incelemesinin ilk ve en önemli basamağı olan dört odacık incelemesiyle pek çok kardiyak anomali tanısı konulabilir.²⁸ Fetal hayatta kalp horizontal olarak durduğu için, mide cebinin gözlendiği transvers abdominal kesitten yukarı çıkıldığında dört odacık kesiti elde edilir. Teknik olarak aksiyel kesitin doğruluğundan emin olmak için her iki lateral göğüs duvarında tek bir kosta devamlılığının gözlenmesi gerekir.²⁹ Bu kesitte kalbin boyutu, kontraktilitesi, ritmi değerlendirilebilir. Kalbin boyutu alan veya çevre cinsinden toraksa oranıyla (kalp/toraks) değerlendirilir. Kalp/toraks çevresi gebeliğin 20. haftasında 0.45 iken ilerleyen haftalarda 0.50 olur ve bu değer sabit kalır. Kalp/toraks alanı ise 0.25 ile 0.35 arasındadır.³⁰ Kardiyomegali kardiyak veya ekstrakardiyak pekçok nedenle ilişkili olabilir. Toraks çapının azaldığı letal iskelet displazilerinde de kalp/toraks çevresinin arttığı akılda tutulmalıdır.

Dört odacık kesitinde atriumlar eşit büyüklükte olmalıdır. Kalbin en arka konumunda yer alan sol atriuma pulmoner venler direne olur. Foramen ovale flebinin sağdan

sola şantı lateral dört odacık görüntüsünde rahatlıkla seçilebilir. Inferior ve superior vena cavanın sağ atriüme açıldığı bikaval kesit,aksiyel kesitte prob 90° çevrilerek elde edilir. Kalbin apeksini oluşturan sol ventrikül trabekülasyon içermeyen, düzgün bir yüzeye sahiptir. Gebeliğin ilk yarısında her iki ventrikül boyutu birbirine eşit izlenirken terme yakın sağ ventrikül biraz daha büyük görülebilir. Dört odacık görüntüsünde kalbin posteriorundaki yapılar dikkatlice incelenmelidir. Spinanın sol anteriolateralinde, aortanın hemen önünde yer alan özofagus, yutkunma sırasında belirginleşir. Aortanın sağında, spinanın hemen önünde azygos veni izlenir (Figür 7).

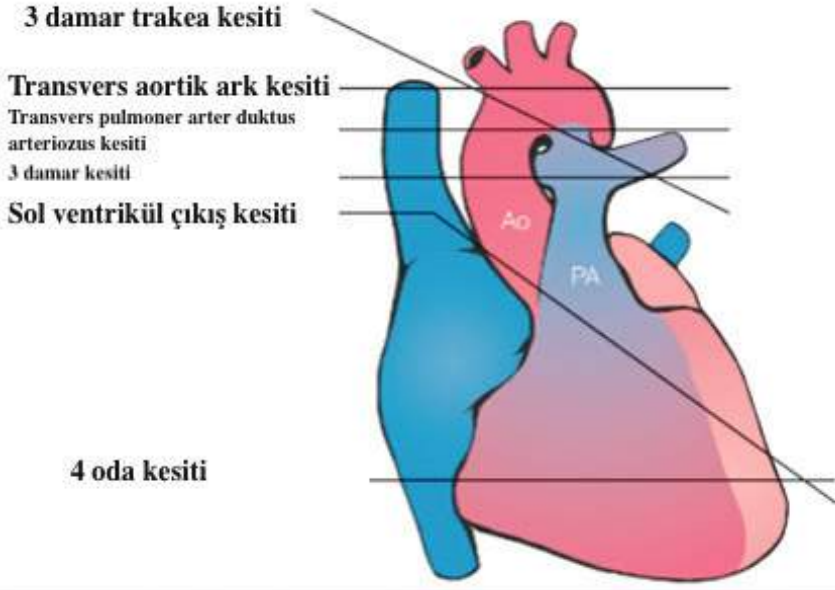


Figür 7: Dört odacık kesitinde kalbin posteriorundaki yapılar

Büyük Damarlar

Konotrunkal tip anomaliler başta olmak üzere pek çok anomali dört odacık kesitinde bulgu vermez. Bu nedenle büyük damarların aksiyel kesitlerinin görüntülenmesi yapılmalıdır. Aorta ve pulmoner arterin sırasıyla sol ve sağ ventrikülden çıkışı, seyri, birbirleriyle olan ilişkisi ve büyüklükleri değerlendirilmelidir.²¹ Kalbin dört odacık görüntüsü elde edildikten sonra probun kraniale doğru küçük hareketleriyle elde edilecek transvers kesitler şöyle sıralanır: (Figür 8).

- Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT)kesiti
- 3 damar kesiti
- Transvers Pulmoner arter-Duktus arteriosus kesiti
- Transvers Aortik ark kesiti
- 3 damar trakea kesiti



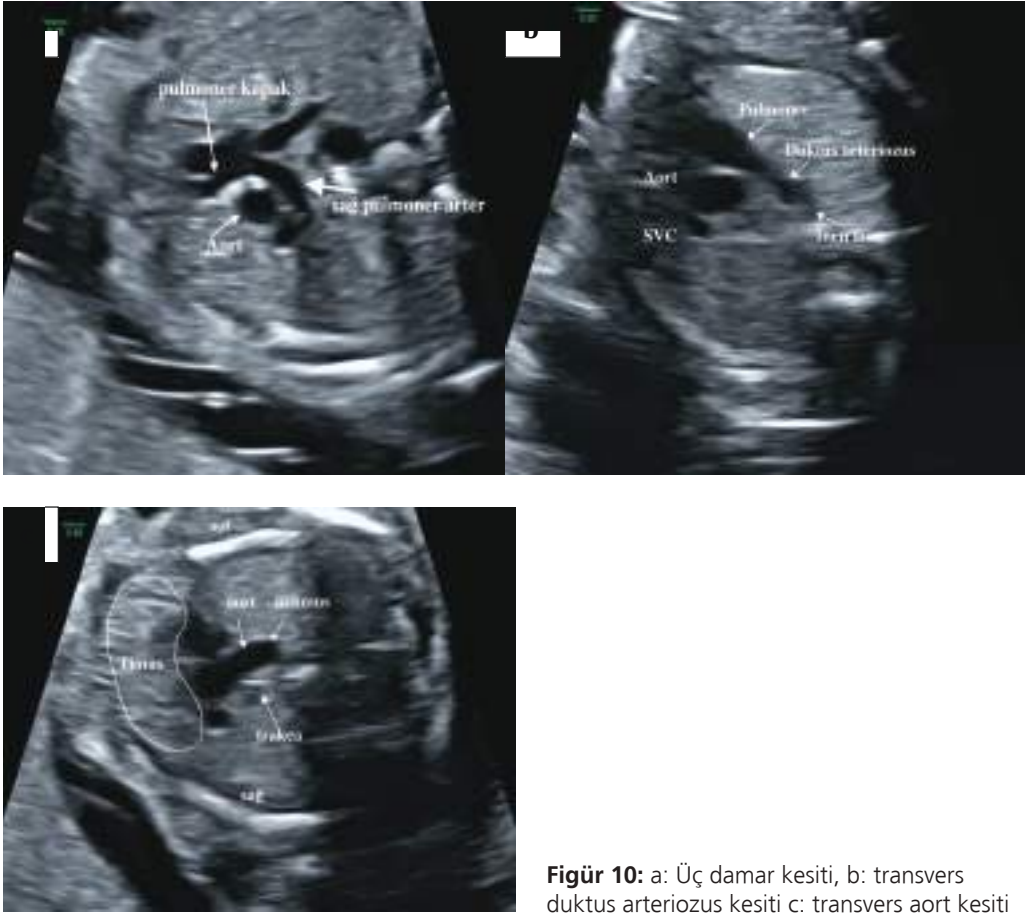
Figür 8: Kalbin transvers kesitlerinin şematik gösterimi

Sol ventrikül çıkış yolu kesiti (Figür 9): Asendan aortanın tamamının görüntülendiği kesittir. Sol ventriküloarteriyel bağlantı, perimembranöz ve musküler septum bu kesitle değerlendirilebilir. Aortanın anterior kısmı ventriküler septum, posterioru da mitral kapak ile devamlılık gösterir. Ventriküler septum ve asendan aortanın anterior duvarı arasında geniş bir açı vardır. Konotrunkal anomalilerin çoğunda bu açı bozularak daha da paralelleşir.



Figür 9: Sol ventrikül çıkış yolu kesiti

Üç damar kesiti: Sağ ventrikülden çıkan pulmoner arter gövdesi, asendan aorta ve superior vena cava önden arkaya doğru oblik bir çizgide, çapları büyükten küçüğe sıralanmıştır (Figür 10a). Bu kesitte pulmoner arter bifurkasyonu da görüntülenir. Bu kesitten hafifçe fetal başa doğru tilt edildiğinde ana pulmoner arterden çıkıp inen aorta ile birleşen ‘transvers duktal ark’ ve ‘transvers aortik ark’ kesiti çıkar. (Figür 10b,10c) Transvers aortik ark kesitinde aortanın sağında superior vena cava yer alacak şekilde 2 damar vardır.



Figür 10: a: Üç damar kesiti, b: transvers duktus arteriozus kesiti c: transvers aort kesiti

Üç damar-trakea kesiti (3VT): Üst mediastende, hafifçe oblik- aksial kesitte ana pulmoner arter ve duktal ark, transvers aortik ark ve istmik bölge, süperior vena cava, trakeanın değerlendirilebildiği kesittir (Figür 11). Duktal ark ve aortik istmus, trakeanın solunda desendan aortayla birleşir. Trakeanın sağında SVC'ya drene olan vena azygos arkı seçilir. 3VT kesitinde önde akciğerlere göre hipointens yapıda olan timusun sınırları net olarak seçilir.



Figür 11: 3 damar trakea kesiti

Üç damar trakea kesitinde saptanan anormal bulgular;

- **Aortik arkın izlenmemesi veya normalden dar olması:** Aort koarktasyonu veya tubuler hipoplazi gibi sol ventrikül çıkış yolu obstruksiyonunu düşündürür. Renkli Doppler ile aortada ileri yönde akım izlenmesi koarktasyonunu, ters akım izlenmesi ise aort atrezisi veya hipoplastik sol kalp ile giden kritik aort stenozunu gösterir. Proksimal aortada akım varken distal aortada akım olmaması kesintili (interrupted) aortik arkı düşündürür.
- **Pulmoner arterin izlenmemesi veya normalden dar olması:** Pulmoner stenoz ile giden Fallot Tetralojisi veya pulmoner atrezi düşünülmelidir. Pulmoner atrezide duktus arteriosus ve pulmoner arterde ters yönlü akım izlenir, pulmoner stenozda akım ileri yönlüdür.
- **Dilate pulmoner arter:** İzole pulmoner valvuler stenozda postvalvuler dilatasyon gözlenir. Anormal derecede dilate pulmoner arter tipik olarak pulmoner kapak yokluğu sendromunda izlenir. Bu sendromda sıklıkla duktus arteriosus da yoktur.

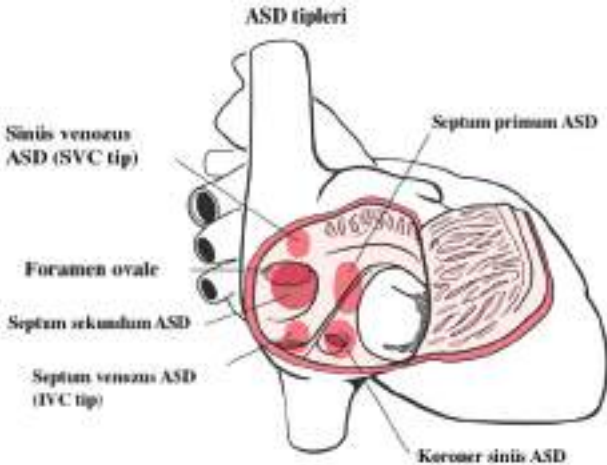
- **Dilate transvers aortik ark:** İzole aortik stenozda, postvalvuler dilatasyon izlenir. Yüksek velositeli ileri yönde türbülant akım vardır.
- **3 damar yerine tek damar görülmesi:** SVC ile birlikte normal büyüklükte tek damar gözlendiği durumlarda, var olan diğer damar uzaysal yerleşiminin bozulması nedeniyle görüntülenememektedir. TGA ve DORV bu duruma örnek anomalilerdir.³¹
- **3 damar kesitinde dilate tek damar gözlenmesi:** Büyük damarlardan birinde akımın azalması diğer damarda kompensatuar genişlemeye neden olabilir. Pulmoner atrezide aortada, aort hipoplazisinde pulmoner arterde dilatasyon görülebilir. Ortak arteriyel gövdede (Common arterial trunk, CAT) dört odacık görüntüsü normal, 3 damar kesitinde ise tek geniş bir damar gözlenir.
- **Aortik arkın trakeanın sağında seyretmesi:** Sağ aortik ark izole veya diğer anomalilerle birlikte olabilir. Sağ aortik ark sol duktus ile birlikte olduğunda trakeanın çevresinde 'U sign' konfigürasyonu oluşur. Bu bulgu, sol aortik arkın hipoplastik olduğu double aortik ark anomalisinde de görülebilir. Nadiren gözlenen bir diğer anomali 'sağ yerleşimli V sign' bulgusunun gözlendiği sağ duktal ark anomalisidir.
- **Büyük damarların tortüöz izlenmesi:** Gebeliğin ilerleyen haftalarında duktus arteriosusta 'S konfigürasyonu' izlenebilir. Sıklıkla klinik önemi olmayan bu durum normalin varyantı olarak değerlendirilebilir. Servikal aortik ark anomalisinde aortada benzer durum gözlenir.
- **Büyük damarlar arasında ilişki gözlenmesi:** İzole veya kompleks anomalilerle (Fallot Tetralojisi, CAT) birlikte görülen aortikopulmoner pencere nadir bir patolojidir.
- **3 damar kesitinde 4 damar görülmesi:** Sol persiste SVC, pulmoner arterin sol-posteriorunda yerleşen vasküler yapıyı tanımlar. Suprakardiyak tip total pulmoner venöz dönüş anomalisinde SVC'ye doğru akımı olan bir damar gözlenir.
- **Dilate SVC:** Sol izomerizmde gözlenen IVC yokluğunda, dilate azygoz SVC'ye açılır. Suprakardiyak tip total pulmoner venöz dönüş anomalisi (TAPVD) ve Galen ven anevrizmasında SVC artan drenaj nedeniyle geniş olarak gözlenir.

Atriyal Septal Defekt

Atriyal septumda meydana gelen patolojik defekt sağ ve sol atrium arasında ilişki olması atriyal septal defekte (ASD) neden olur.³² Embriyogenezin dört ile altıncı haftaları arasında fetal kalpte primum septum ardından sekundum septum oluşur. Sekundum septumda gerçekleşen fenestrasyon ile 'foramen ovale'denilen yapı ortaya çıkar. Bu yapı umbilikal ven ile gelen oksijence zengin kanı koroner ve serebral dolaşıma iletmek üzere sağdan sola şant işlevi görür. 1500 canlı doğumda bir karşılaşılan bu anomali, neonatal

dönemdeki konjenital kalp anomalilerinin %7'sini oluşturur ve kızlarda 2 kat daha sıktır.^{1,33} Embriyolojik orijinine ve anatomik yerleşimine göre atriyal septal defektler 4 bölgeye ayrılır³²: (Figür 12).

- **Septum sekundum ASD** : Fetal hayatta varolan foramen ovalenin kapanmaması nedeniyle ortaya çıkar. ASD tip II olarak da tanımlanan bu grup %80 sıklıkta en sık görülen ASD tipidir.³⁴ Foramen ovale flebinin parsiyel yada komplet yokluğu, septum primumdaki multiple fenestrasyonlar nedeniyle oluşabilir. Prenatal tanı, eşlik eden ilave kardiyak anomaliler olmadıkça tartışmalı ve zordur . Foramen ovale'nin büyüklüğü gebelik yaşına göre değişkenlik gösterir ve aorta çapı ile benzerdir.³⁵ Anevrizmatik flep foramen ovale sekundum ASD ile karışabilir. Anevrizmatik foramen ovale de flebin %50 'den fazlası sağ atriuma herniye olur.³⁶
- **Septum primum ASD** : Parsiyel veya inkomplet AVSD olarak da tanımlanan ve ikinci sıklıkta gözlenen bu tipte (ASD I) defekt atrioventriküler kapakların komşuluğunda, septum primum bölgesinde yer alır. Her iki AV kapak aynı seviyede gözlenir. Persistan LSVC ya eşlik eden dilate koroner sinus primum ASD ile karışır.³⁷ Renkli Doppler ile akımın sağdan sola olması koroner sinus, soldan sağa olması ASD tanısını doğrular.
- **Sinüs venosus tip ASD** : Atriyal septumun posterosuperiorunda SVC tip, inferiorunda IVC alt tip olarak tanımlanan sinüs venosus tip ASD nadiren prenatal dönemde tanı alır. SVC ya da IVC'nin interatriyal septumun üzerine binmesi (override) , septum ile vena cava devamlılığının bozulması durumunda şüphe edilen bir patolojidir.
- **Koroner sinüs tipi ASD**: Sağ atriumda koroner sinüs ağzında yer alan ve koroner sinüsü sol atriumdan ayıran çatı kısmındaki defekt nedeniyle her iki atrium arasında şanta neden olan tiptir. Sıklıkla persistan sol vena cava ile birliktedir ve bu durum 'Ragnib kompleks 'olarak tanımlanır.



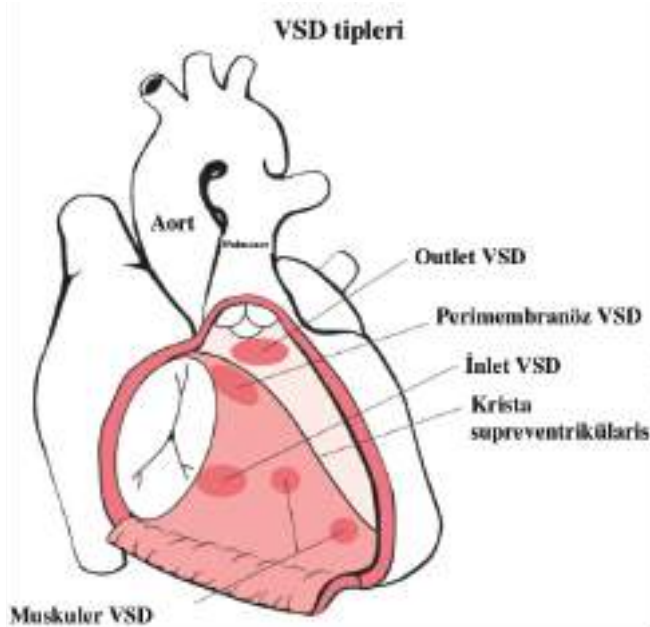
Figür 12: ASD tipleri

Prenatal dönemde ASD ile en sık karışan durum dilate koroner sinüs varlığıdır. Bu durumda persistan LSCV dışlanmalıdır. Klasik AVSD tipine göre ASD I (parsiyel AVSD), daha nadiren anöplodilerle ilişkilidir. Trizomi 21 ile gözlenen birliktelik %12.5 , diğer kromozom anomalileri de dahil edilirse bu oran %30 lara çıkar. Aort koarktasyonu %13 oranla en sık eşlik eden kardiyak anomalidir.³⁷ Holt-Oram sendromunda musküler VSD ile birlikte en sık saptanan kardiyak anomali ASD II'dir. Olguların çoğunda spontan kapanma şansı yüksek olduğu için konservatif izlem yapılır. Orta-geniş ASD vakalarında sol-sağ şant, pulmoner hipertansiyon, aritmi ve konjestif kalp yetmezliğinden kaçınmak için defektin onarımı gerekir.

Ventriküler Septal Defekt

Biküspit aortik valvden sonra en sık karşılaşılan konjenital kalp anomalisi ventriküler septal defekt (VSD)'dir. KKH'larının % 37 sini oluşturan VSD'lerin yenidoğanda görülme sıklığı %0.3'dür.^{39,40} VSD'ler izole yada diğer kardiyak anomalilerle birlikte olabilir ve anatomik yerleşimine göre 4 bölgeye ayrılır ⁴¹ (Figür 13).

- **İnlet VSD** : Triküspit ve mitral valv arasındaki bölgede izlenen defektir. Komplet AVSD ile birlikte izlenen VSD tipidir. Ventriküler septumu değerlendirirken 'Dropout'ima-jından kaçınmak için lateral yada transvers açıdan da değerlendirme yapılmalıdır. AV kapakların lineer insersiyonu, parsiyel AVSD tanısını destekler.



Figür 13: VSD tipleri

- **Musküler VSD:** Musküler septum triküspit kapak insersiyon yerinden kalbin apeksine kadar uzanan, septumun en geniş bölgesidir. Prenatal serilerde %80-90 sıklıkla saptanan en sık VSD tipidir.⁴² Gri skala ultrasonografide 2-3 mm üzerindeki defektler saptanabilir. Septumda izlenen defekt alanının her iki ucunun hiperekojen izlenmesi inceleme sırasında tanıya yardımcıdır.
- **Perimembranöz VSD:** Membranöz septum, sol ventrikül çıkış yolunda, aort kapağının ve crista supraventrikularis'in hemen altındaki küçük ince bölgedir. Aort çıkışının görüntülediği 5 odacık kesitinde septal-aortik devamlılığın kesintiye uğradığı gözlenir. Neonatal serilerde %70-80 sıklıkla en sık görülen VSD tipidir.⁴¹
- **Outlet VSD:** Arteriyel kapakların altında, crista supraventrikularisin üzerinde yer alan outlet bölgedeki VSD'ler tüm VSD lerin %5 ini oluşturur.⁴¹ Beş odacık kesitinde saptanabilen bu tip izole outlet VSD olgularını prenatal dönemde tanımak güçtür. Dall'Asta ve arkadaşlarının yaptığı 23 fetusu içeren çalışmada, kısa eksen kesitinin tanı koymada daha etkin olduğu gösterilmiştir.⁴³

Erken gebelik haftalarında (11-14 hafta) eşlik eden ilave kardiyak anomali yoksa yanlış pozitif VSD tanısından kaçınmak için dikkatli olunmalıdır. Gri skala ultrasonografide renkli Dopplerin eklenmesi tanıyı doğrulamak için önemlidir. VSD ile ilişkili kardiyak anomaliler sıklıkla VSD tanısından önce konur (Tablo 2). Gebeliğin ilerleyen haftalarında 2-3 mm'nin üzerinde izole VSD tanısı konulurken dikkatli olunmalı, konotrunkal anomaliler açısından çıkış yolları dikkatlice değerlendirilmelidir. VSD 'ye eşlik eden ekstra kardiyak anomalilerin varlığında kromozom anomalisi (trizomi 21,18,13) ve sendromların ortaya çıkma olasılığı artar.

Tablo 2: VSD ile birlikte olan anomaliler

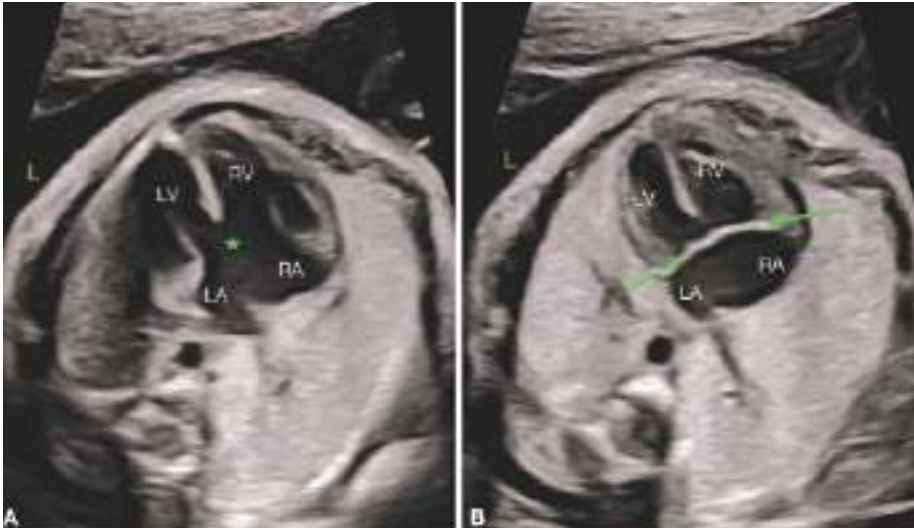
Her zaman VSD ile birlikte görülen anomaliler	
AVSD	VSD-Pulmoner atrezi
Mitral atrezi	Fallot Tetralojisi
Triküspit atrezisi	Pulmoner kapak yokluğu
Double inlet ventrikül	CAT
DORV	Kesintili aortik ark
Genellikle VSD ile birlikte görülen anomaliler	
D-TGA	
Düzeltilmiş transpozisyon	
Aort koarktasyonu	

İzole perimembranöz VSD'lerde kromozom anomalisi saptanma oranı %3.1, musküler VSD olgularında normal gebe popülasyonu ile aynıdır.^{42,44} Genetik teknolojisindeki gelişmeler sayesinde izole olmayan VSD olgularında, VSD'nin anatomik lokalizasyonundan bağımsız olarak anormal kopya sayısı değişikliği (CNV) olasılığının arttığı gösterilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷ Küçük musküler ve perimembranöz VSD lerin %80 'i ilk 2 yaşta spontan olarak kapanır.⁴⁸ Orta büyüklükte ya da geniş VSD'lerin, sol-sağ şant nedeniyle hemodinamik değişikliklere yol açma olasılığı yüksek olduğu için erken onarımı önerilmektedir. İlk bir yaşta yapılan girişimlerin uzun dönem sol ventrikül fonksiyonlarına olumlu etkisi gösterilmiştir.⁴⁹

Atrioventriküler Septal Defekt

AV kanal defekti veya endokardial yastık defekti olarak da adlandırılan atrioventriküler septal defekt (AVSD), atrioventriküler kapakları, bu kapakların hemen altındaki ventriküler septumun inlet kısmını ve hemen üstündeki primum atriyal septum kısmını tutan bir doğumsal kalp anomalisidir.⁵⁰ KKH'larının %3'ünü oluşturan AVSD'ler 1000 canlı doğumda 0.24-0.31 sıklıkta görülür.⁵¹ AV kapak morfolojisi ve gelişimine göre komplet veya parsiyel olarak tanımlanır.

- **Komplet AVSD:** Ortak AV kapak, inlet VSD ve primum ASD kombinasyonu ile birlikte olan patolojidir. Endokardial yastıklarda tam füzyon defekti vardır (Figür 14).
- **Parsiyel AVSD:** Primum ASD ile mitral kleptin birlikte olduğu; iki ayrı AV kapağın geliştiği ancak mitral ve triküspit kapakların aynı seviyede interventriküler septuma tutunduğu anomalidir.⁵²



Figür 14: Komplet AVSD

Komplet AVSD ventriküler morfolojiye göre dengeli veya dengesiz olarak tanımlanabilir. AV kapaklar sıklıkla diastolde her iki ventriküle eşit miktarda kan akışı sağlayacak şekilde (balanced AVSD) yerleşir. Bu durumun aksine sağ veya sol ventrikül lehine bir dolum söz konusu olduğunda, ventriküler disproporsiyona neden olan unbalanced AVSD ortaya çıkar. Unbalanced AVSD sıklıkla sağ ventrikül dominansı ile gider. Sol ventrikül çıkış yolu obstruksiyonu ve izomerizm sıklıkla bu duruma eşlik eder. Sol ventrikül dominansı oldukça nadirdir. AVSD'nin izomerizm ve konotrunkal anomalilerle olan birlikteliği akılda tutulmalı tanı konar konmaz, fetal situs ve ventrikuloarteriyel ilişki tekrar değerlendirilmelidir. Gri skala ultrasonografide tek AV kapak olması, kapakların lineer düzlemde yerleşmesi ve diastol sırasında kalbin 'crux'denilen merkezinde septal doku defekti (ASD-VSD) izlenmesi durumunda AVSD düşünülmelidir. Machlitt ve arkadaşları yaptığı çalışmada atrioventriküler uzunluk oranının (AVL), AVSD'li hasta grubunda arttığını gösterdi. Bu çalışma, AVL oranı cutoff değeri 0.6 alındığında %83 doğrulukla AVSD tanısı konulabileceğini göstermiştir.⁵³ Renkli Doppler ultrasonografide kapak yetersizliğinin ve diastolde her iki ventrikülün tek bir AV kanal ile doluşunun gösterilmesi tanıyı destekler. Persistan sol SVC'ye eşlik eden dilate koroner sinus, septal defekt olmaksızın kapakların lineer yerleşim gösterdiği durumlarda inkomplet AVSD ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Unbalanced AVSD olgularını tek ventrikül patolojisinden ayırmak özellikle izomerizm vakalarında çok güçtür. Fallot Tetralojisi, çift çıkışlı sağ ventrikül, sağ aortik ark ve konotrunkal anomaliler AVSD ile birlikte görülebilen anomalilerdir. Unbalanced AVSD sıklıkla sol ventrikül hipoplazisi ve aort koarktasyonu /hipoplastik aortik ark ile birliktedir. Down sendromlu fetuslarda saptanan kardiyak anomalilerin %40 ı komplet AVSD'dir.⁵⁴ İzole AVSD saptanan fetusların %58 i trizomi 21'dir. AVSD-Fallot Tetralojisi'nde bu oran daha da yükselir.⁵⁵ AVSD olgularının 1/3 ü heterotaksi sendromuyla birliktedir. Bu grupta kromozom anomalisi neredeyse hiç görülmez.⁵⁵ İlave kardiyak anomalilerin eşlik etmediği balanced AVSD doğum sonrası ilk haftalarda asemptomatiktir. Düzeltme cerrahisi 3-6. aylar arasında planlanır. İntraoperatif mortalite %2 nin altındadır. Operasyon sonrası prognozu ve tekrar cerrahi gereksinimini belirleyen en önemli faktör, geniş defektlerin onarımı sonrası izlenen kapak yetersizliğidir.⁵⁶ Uzun dönem sağkalım %95'in üzerindedir. AVSD'li fetuslarda kötü prognostik bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: AVSD'li fetuslarda kötü prognostik bulgular

Sağ ve ya sol izomerizm

Unbalanced AVSD ve hipoplastik ventrikül

Ciddi kapak yetersizliği

Fetal kalp bloğu ve hidrops

Eşlik eden ekstrakardiyak anomali

Eşlik eden genetik sendrom

Kalın miyokardium

Double İnlet Ventrikül

Embriyolojik olarak 'bulboventrikuler loop'aşamasında meydana gelen hata, atrioventriküler bağlantının tamamen veya belirgin şekilde tek yöne olmasına neden olur. Bu durum tek ventrikül fizyolojisine yol açar.^{57,59} Bu nedenle univentrikuler kalp, primitif ventrikül, ortak ventrikül, tek ventrikül, kor trilokuler biatriatum, kor bilokular, dominant ventrikül ve double inlet ventrikül (DIV) tanımlamaları kullanılır. Univentrikuler bağlantı 3 şekilde olabilir⁵⁸

- **Double inlet:** İki atrium, iki patent AV kapak, tek ventrikül ile bağlantılı
- **Single inlet:** Tek atrium tek AV kapak ile tek ventrikül ile bağlantılı
- **Common inlet:** iki atrium tek AV kapak, tek ventrikül ile bağlantılı

Univentriküler bağlantının en sık (%80) ve klasik görülen tipi olan double inlet ventrikülde (DİV) dominant ventrikül sıklıkla sol, rudimenter ventrikül de sağ ventrikül morfolojisindedir. Double inlet left ventrikül olarak (DILV) da tanımlanan bu patolojide, rudimenter sağ ventrikül 'bulboventriküler foramen'olarak isimlendirilen VSD yoluyla sol ventrikülle ilişki kurar. Aort ve pulmoner arterin biri veya her ikisi (double outlet) küçük olan ventrikülden çıkar. Fetal ekokardiografide tek ventrikül morfolojisi izlenen kardiyak anomaliler; HLHS, intakt septumlu pulmoner atrezi, unbalanced AVSD, triküspit atrezisi, sağ ve sol izomerizm DIV ile ayırıcı tanıya girer. AV kapak atrezisi yada hipoplazisi, çıkış yolu (subpulmonik ve subaortik) obstrüksiyonu, ileti sistemi anomalileri DIV ile birlikte görülen anomalilerdir.⁵⁸ Common inlet ventriküle sıklıkla izomerizm eşlik eder. İki patent AV kapağın olduğu durumlar fetal dönemde iyi tolere edilir. Bu fetuslarda çıkış yolu obstrüksiyonu gelişebileceğinden antenatal izlem önemlidir. ⁶⁰Neonatal dönemde prognozu belirleyen dominant ventrikülün tipi, çıkış yolu obstrüksiyonu ve aritmi varlığıdır. Dominant sol ventrikül olan hastalarda prognoz daha iyidir. ⁶¹

Triküspit Atrezisi

Triküspit atrezisi (TA), tek atrioventriküler bağlantı nedeniyle fonksiyonel univentriküle yol açan en sık kardiyak patolojidir.⁵⁸ Triküspit kapak gelişmemiş, sağ AV bağlantı kalın ve ekojen görünümündedir. Perimembranöz inlet VSD hemen her zaman olgulara eşlik eder ve sağ ventrikül boyutu ile korelasyon gösterir. TA'nin görülme sıklığı 10.000 canlı doğumda 0.8 iken, konjenital kalp anomalileri içerisinde %4 lük dilimi oluşturur. ^{62,63}TA büyük damarlar ilişkilerine göre 3 şekilde sınıflandırılır:

- **Tip 1:** Büyük damarlar ilişkilerinin olağan olduğu %70-80 sıklıkta görülen tip
- **Tip 2:** Büyük damarların D -transpozisyonunda olduğu %12-25 sıklıkta görülen tip
- **Tip 3:** Büyük damarların L transpozisyonunda ya da trunkus formunda olduğu en nadir görülen tip

Gri skala ultrasonografide belirgin olarak küçük sağ ventrikül, VSD, hafif dilate sağ atrium ve renkli Doppler ile AV bağlantının olmaması ve atretik triküspit kapak tanı koydurtur. İleri derecede küçük sağ ventrikülden çıkan pulmoner arterde, ciddi stenoz ya da pulmoner atrezi gelişir. Sağ atriumda artan volüm yükü nedeniyle Duktus venosus Dopplerinde ters a dalgası görülebilir.⁶⁴

İntakt septumlu pulmoner atrezi (PA-IVS) ve double inlet ventrikül ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken iki majör kalp anomalisidir. Tablo 4’de TA ile PA-IVS ’nin ayırt edici özellikleri gösterilmiştir.

ASD, VSD, sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve büyük damarların transpozisyonunu sıklıkla TA ile birlikte görülen anomalilerdir. Kromozomal anomalisi olasılığı düşük olsa da 22q11.2 mikrolelesyonunu içeren karyotip analizi yapılmalıdır.⁶⁵ Antenatal takipte patent foramen ovale ve sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu gelişimini değerlendirmek önemlidir. Hemen her zaman gözlenen Duktus venosusta ters a dalgası sağ atriumda volüm yüklenmesiyle ilişkili olduğundan prognoz açısından önemi yoktur.⁶⁴ TA’de

Tablo 4: Triküspit atrezisi (TA) ile Pulmoner atrezi-intakt ventriküler septumun (PA-IVS) ayırt edici özellikleri

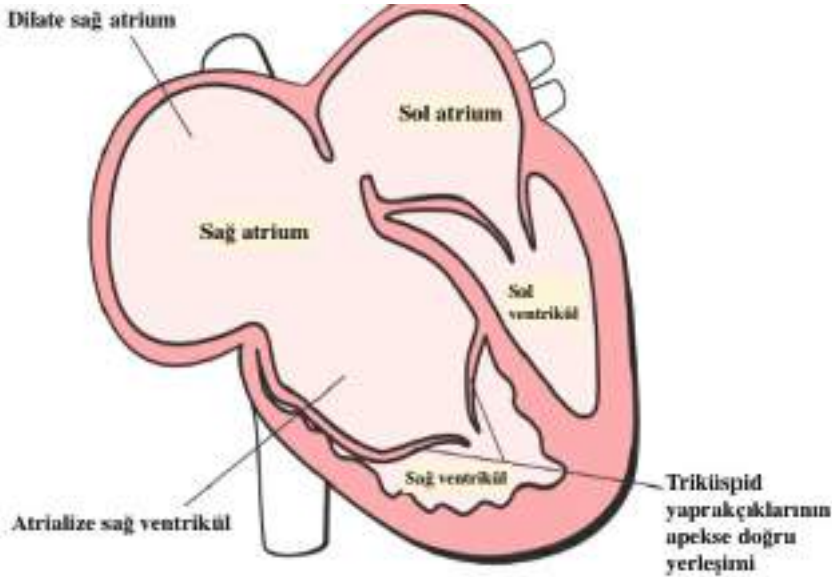
	TA	PA-IVS
Sağ ventrikül	Her zaman hipoplastik	Sıklıkla hipoplastik, Normal veya dilate olabilir
Sağ ventrikül duvarı	Normal	Hipertrofik
İnterventriküler septum	VSD	İntakt septum, sol ventriküle doğru şişkin
İnteratriyal septum	Geniş foramen ovale	Normal foramen ovale
Triküspit valv	Kalın, ekojen, kapak yok	Displastik, minimal akım ve belirgin yetmezlik
Sağ atrium	Normal	Kapak yetersizliği nedeniyle bazen dilate
Pulmoner arter ve kapak	Pulmoner arter dar, kapak intakt	Pulmoner arter dar, kapak atretik
Duktus arteriosus	İleri yönde akım	Ters yönde akım
Büyük damarlar	%80 normal ilişki %20 transpoze	Her zaman normal ilişki
VCAC	Yok	Var

VCAC; ventrikülo koroner arteriyel bağlantı

terminasyon sıklığı %30'dur.⁶⁵ Eşlik eden kromozomal anomali veya sendrom varlığı ile postnatal ECMO (Ekstra Corporeal Membran Oksijenasyonu) ihtiyacı postnatal mortaliteyi belirleyen iki bağımsız risk faktörüdür. Tecrübeli merkezlerde ilk 1 yıl sağkalım %83 oranındadır.⁶⁵ Sağ ventrikül bypass edilerek sistemik venöz dolaşım ile pulmoner dolaşım arasında kondüit yapılan palyatif ameliyatlar, sistemik ve pulmoner perfüzyonu sağlamaya yöneliktir. Bu amaçla yapılan Fontan cerrahisinde (cavo pulmoner şant) mortalite %1 in altındadır.⁶⁶

Ebstein Anomalisi ve Triküspit Kapak Displazisi

Triküspit kapağın septal ve posterior yapraklarının kalbin apeksine yakın yerleşimi ve sağ ventrikülün proksimal kısmının atriyalize olması olarak tanımlanan Ebstein anomalisi geniş bir spektrumda olabilir. (Figür 15) Prenatal dönemdeki kalp anomalilerinin %3-7sinde, canlı doğumların %0.5-1'inde görülen nadir bir anomalidir.^{19,28,63} Gri skala ultrasonografide ilk dikkati çeken genişlemiş sağ atrium nedeniyle artmış kardiyotorasik indekstir.⁶⁷ Sağ ventrikül boyutu triküspit kapağın yerleşimine göre farklılık gösterir. Bazen ikinci trimesterde Ebstein anomalisi gözden kaçabilir. Bu nedenle triküspit kapak yerleşimi, kapağın sistol ve diastoldeki hareketleri, renkli Doppler ile kapak yetersizliği dikkatlice değerlendirilmelidir. Triküspit kapak displazisi ve Ebstein anomalisinin prenatal dönemde ayırt edilmesi güçtür.



Figür 15: Ebstein Anomalisi

Renkli Doppler ile saptanan kapak yetersizliğin anulus hizasında olması triküspit atrezisini, sağ ventrikül içinde saptanması Ebstein anomalisini destekler. Sağ ventrikül atım volümünün azalması sonucunda gelişen çıkış yolu obstrüksiyonu; 'pulmoner atrezi / pulmoner stenoz 'Ebstein tanısı olan fetuslarda %60 sıklıkta görülür.⁶⁸ Benzer sıklıkta görülen diğer anomali sağ atrium volüm yüküne bağlı gelişen ASD II'dir. Ebstein anomalisinde izlenen kardiomegali akciğer kompresyonuna sekonde akciğer hipoplazisine yol açabilir.⁶⁷ Atriyal dilatasyona sekonder %17 sıklıkta aritmi izlenir. En sık paroksizmal taşikardi görülür.⁶⁹ Prenatal dönemde gelişen kalp yetmezliği ve hidrops ilk bulgu olabilir. Ebstein anomalisi sıklıkla izoledir. En sık eşlik eden kromozom anomalisi Trizomi 21'dir.⁷⁰ 1p36 delesyonu, 22q11 delesyon/duplikasyonu, 5p delesyonu bildirilen diğer CNV'lerdir. Prenatal dönemde tanı konulan vakalara karyotip analizi ve array çalışması önerilmelidir. Gebeliğin erken haftalarında ağır kardiomegali ve hidrops gelişmesi olumsuz prognoz kriteri olarak değerlendirilir. Ebstein anomalisi, diğer konjenital kalp anomalilerinden farklı intrauterin mortalitenin %45 kadar yüksek olabileceği bir patolojidir.⁷¹ İnfanıl dönemdeki kayıplarda dahil edilirse %75-90 lara kadar çıkan mortalite oranları nedeniyle ailelere prenatal dönemde tıbbi tahliye seçeneği sunulmalıdır.⁷² Sağ atriyal indeks ya da Celermajer indeksi (Sağ atrium alanı / sağ ventrikül +sol atrium +sol ventrikül alanı) prognozu belirlemek için kullanılan bir formüldür.⁷³

Triküspit Kapak Displazisi

Triküspit kapakta minimal kalınlaşma görülen hafif formdan ağır diplastik kapak formuna kadar geniş bir spekturumu vardır. Gri skala ultrasonografide, sistol sırasında tam kapanamayan, kalın kapaklar ile dört odacık kesitinde genişlemiş sağ atrium izlenir. Ağır kardiomegali, sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, ciddi kapak yetmezliği ve hidrops görülen vakalar dışında prognoz iyidir.^{70,74}

Pulmoner Stenoz

Pulmoner stenoz (PS), pulmoner kapak anomalisi, infravalvuler (infundibulum) veya supravavuler darlık sonucunda meydana gelir.⁷⁵ 1000 canlı doğumda 7.3 sıklıkta görülen PS, VSD'den sonra ikinci sık kalp anomalisidir.^{19,62} Pulmoner stenoz izole olabileceği gibi, Fallot Tetralojisi, triküspit atrezisi, Ebstein anomalisi, DORV, TGA ve heterotaksi sendromlarına eşlik edebilir. Primer pulmoner stenozun en sık nedeni pulmoner kapak kommissürlerinin füzyonudur. Kapakların diplastik ve kalın olduğu ancak füzyonun görülmediği pulmoner stenoz sıklıkla Noonan sendromunda görülür.⁷⁵ Sağ ventrikül hipertrofisi ile ilişkili infundibuler stenoz Fallot Tetralojisi'nde ve TTTS de alıcı ikiz eşinde görülür. Prenatal tanının zorluğu ve progresif bir patoloji olması nedeniyle PS sıklıkla postnatal dönemde tanı alır. Gri skala ultrasonografide de sağ ventrikül hipertrofisi, triküspit ka-

pak yetmezliği, sağ atriyal dilatasyon saptanır. Tanıyı doğrulamak için sağ ventrikül çıkış yolu kesitinde, anormal pulmoner kapak yapısı gösterilmelidir. Ağır pulmoner stenozda üç damar trakea kesitinde, pulmoner arterde post stenotik dilatasyon gözlenir. Hafif- orta stenozda ultrasonografide bulguları hafif olabilir, pulmoner kapak spektral Dopplerinde 120 cm/sn üzerinde, yüksek velositeli akım izlenir. Displastik pulmoner kapakta yetmezlikte gözlenir. İzole vakalar, kromozom anomalisi ile ilişkili değildir, iyi prognozlidir. Ağır stenoz vakalarını, pulmoner atrezi gelişimi açısından 2-4 hafta arayla takip etmek önerilir.

İntakt Septumlu Pulmoner Atrezi

Sağ ventrikül ile pulmoner arterial dolaşım arasında bağlantının olmadığı intakt septumlu pulmoner atrezi (PA-IVS) 1000 canlı doğumda 0.042-0.053 oranında görülen, konjenital kalp anomalilerinin %3'ünü oluşturan bir patolojidir.⁷⁶ Pulmoner arter infundibulumu iyi gelişmiştir, kapak seviyesinde membranöz tip atrezi vardır. Kapak kommissürleri birleşmiştir. Sağ ventrikül sıklıkla hipoplastiktir. Triküspit kapak displazisinin eşlik ettiği vakalarda, belirgin yetmezlik nedeniyle sol ventrikül dilate görülebilir.^{76,77} Olguların 1/3'ünde anormal 'ventrikülokoroner arterial bağlantı'(VCAC) vardır.^{76,78} Gri skala ultrasonografide sağ ventrikül duvarı kalın, hipokinetik izlenir. Ana pulmoner arter ve pulmoner kapağın görüntülenmesi, 3 damar kesitinde pulmoner arterin aorta göre belirgin küçük olması; Renkli Dopplerde pulmoner arter kapak seviyesinde ileri yönde akım olmaması, duktus arteriosusta ters akım izlenmesi, sağ ventrikülde diastolik dolulumun olmaması PA-IVS düşündürmelidir. Triküspit kapak yetersizliği veya VCAC olan durumlarda minimal ventriküler akım izlenir. Kromozom anomalisi nadir olsa da bu vakalara prenatal tanı önerilmelidir. Pulmoner stenoz, VSD-Triküspit atrezisi ve VSD-PA ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken durumlardır. Pulmoner stenozda kapakta ileri akım izlenir. Triküspit atrezisinde sağ AV kapakta hiç akım izlenmez. VSD-PA de dört odacık görüntüsü normaldir, VCAC yerine major aorta pulmoner kollateraller (MAPCA) izlenir ve 22q11.2 delesyonu sıktır. Prognozu belirleyen en önemli faktör biventriküler tamire olanak sağlayan, normal fonksiyonlu sağ ventrikül varlığıdır. Ciddi triküspit yetmezliği, triküspit kapak alanı Z skoru -3'ün altında olması, sağ ventrikül /sol ventrikül uzunluk oranının 0.5'in altında olması, VCAC, ilave ekstrakardiyak ve kromozomal anomali kötü prognozu işaret eder.⁷⁹

Fallot Tetralojisi

Fallot Tetralojisi (TOF); subaortik VSD, septal defekt üzerine ata biner tarzda yerleşmiş aorta, sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (infundibuler/valvuler) ve sağ ventrikül hipertrofisinin biraraya gelmesiyle oluşan, en sık görülen siyanotik kalp anomalisidir (Figür 16). 3600 canlı doğumda 1 ortaya çıkan TOF, konjenital kalp anomalilerinin %3-7 sini

oluşturur.^{7,80} Prenatal dönemde sağ ventrikül hipertrofisi gözlenmez. Pulmoner atrezi ve pulmoner kapak yokluğu ile birlikte görülen nadir TOF tipleri vardır. Gri skala ultrasonografide dört odacık görüntüsü normal olup sol aks deviasyonu izlenir. Sol ventrikül çıkış yolu kesitinde perimembranöz VSD, aorta-septal devamlılığın ve buradaki geniş açının bozulması, overriding aorta dikkat çeker.^{81,82} Aort kökü hem sağ hem sol ventrikülden kan aldığı için genişler. Hafif TOF formlarında, üç damar kesitinde pulmoner arter ile aorta arasındaki çap farkı belirgin olmayabilir. spektral Doppler ile bakılan pulmoner kapak akım hızı sıklıkla normaldir.⁸³ Renkli Doppler incelemesinde Duktus arteriosusta sistolde ileri yönde akım varken diastolde ters akım izlenmesi postnatal dönemde duktus bağımlı dolaşıma gereksinim olduğunu düşündürür. CAT, DORV ve overriding aorta TOF ile ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Büyük damarlarda overriding saptanan durumlar ve ayırıcı özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir. Pulmoner arter çıkış yerinin ve çapının değerlendirilmesi bu noktada önemlidir. TOF olgularında %25 sağ aortik ark, %11 persistan LSVC, %83 ASD, nadiren AVSD, TAPVD ve koroner arter anomalisi görülür.^{84,85} TOF saptanan fetuslarda ekstrakardiyak anomali ve kromozom anomalisi sıklığı artmıştır. 22q11.2 delesyonu %10-15, trizomiler %30 oranında saptanır.^{86,87} Pulmoner arter çapı ve Duktus arteriosus akım paterninin değerlendirilmesi prognozun belirlenmesinde önemlidir.^{83,88} Pulmoner arter gelişiminin durması, assendan aorta çapının genişlemesi, duktus arteriosusta ters akım izlenmesi, pulmoner atrezi ve pulmoner kapak yokluğu kötü prognoz kriterleridir.⁸³ Kardiyak cerrahi sonrası kısa ve uzun dönem survi %90 ın üzerindedir.⁸⁹ Siyanotik yenidoğanlar yaşamın ilk haftası opere edilirken siyanotik olmayan TOF’da operasyon 3-6. aya ertelenir.



Figür 16: Fallot tetralojisi a: Perimembranöz VSD, overriding aorta, b: Pulmoner atrezi

Tablo 5: Büyük damarların overriding yaptığı durumlarda ayırıcı tanı

	Tanısal ipucu	İlave bulgular
TOF	Pulmoner arter dar İleri akım var	DA ileri veya geri akım
PA-VSD	Pulmoner arter dar Akım yok	DA tortuous, geri akım
APVS	PA çok geniş İleri ve geri akım	DA yok Aort kökü dar
DORV	Overriding PA PA aorta paralel seyirli	Aort ve Pulmoner arter normal boyutta /küçük
CAT	PA arteriyel gövdeden çıkar	CAT kapağında belirgin yetmezlik

DA: Duktus arteriosus

PA:Pulmoner arter

CAT:Ortak arteriyel gövde

Pulmoner Atrezi – Ventriküler Septal Defekt

Pulmoner atrezi-ventriküler septal defekt (PA-VSD), ciddi TOF, TOF-PA olarak isimlendirilen bu patolojide sağ ventrikül çıkış yolunda akım izlenmez.⁹⁰ Pulmoner kan akımı duktus arteriosustan ve ya sistemik pulmoner kollaterallerden (MAPCA) sağlanır. Sağ ventrikülden çıkan pulmoner gövde olabileceği gibi pulmoner arter hiç gelişmemiş de olabilir. PA-VSD tüm konjenital kalp anomalilerinin %2, TOF vakalarının %20'sini oluşturur.^{19,90} Gri skala ultrasonografide VSD, overriding aorta, aort kökünün belirgin geniş olması ve pulmoner arterde akımı izlenmemesi durumunda düşünülmelidir. Renkli Doppler ultrasonografide duktus arteriosusta ters akım izlenmesi, pulmoner arter dallarının retrograd dolması ve desendan aortada MAPCA'lerin varlığı tanıyı destekler. TOF ve trunkus arteriosus ayırıcı tanıya giren anomalilerdir. PA-VSD olgularında %20-50 sağ aortik ark, %50 sekundum ASD, %20-60 MAPCA saptanırken %50'sinde duktus arteriosus görülmez.^{91,92} Kromozom anomalisi sıklığı %8.3'dür.¹⁹ 22q11.2 delesyon sıklığı %18-25, MAPCA ya da sağ aortik ark varlığında oran bu oran %50'dir.⁹³ Prognoz öncelikle pulmoner dolaşımın yeterliliğine ve ilişkili anomalilere bağlıdır. Pulmoner akımın duktus arteriosus yoluyla sağlandığı vakalarda prognoz MAPCA olanlara göre belirgin olarak daha iyidir.⁹³ Ancak yakın zamanda Gottschalk ve arkadaşlarının yaptığı çalışma MAPCA ların prognozu olumsuz etkilemediğini, kromozom anomalisi olmayan, nonsendromik vakaların 10 yıllık sağ kalım oranlarının %89 olduğunu gösterdi.⁹⁴

Pulmoner Kapak Yokluğu Sendromu

Pulmoner kapak yokluğu sendromu (APVS), pulmoner kapağın hiç gelişmediği, rudimenter ya da displastik olduğu patolojidir. Fallot Tetralojisinin (TOF-APVS) alt grubu olarak tanımlanır. Vakaların çoğuna, patojenik neden olarak kabul edilen duktus arteriosus yokluğu eşlik eder.⁹⁵Pulmoner kapakta hem stenoz hem yetmezlik bulgusu vardır. Ana pulmoner arter ve dalları belirgin olarak genişlemiştir. TOF-APVS tüm konjenital kalp anomalilerinin %0.2- 0.4, TOF vakalarının %3-6 sını oluşturur.¹⁹Gri skala ultrasonografide VSD, overriding aorta, ana pulmoner arter ve dallarının anormal derecede geniş izlenmesi durumunda düşünülmelidir. Renkli Doppler ultrasonografide pulmoner kapak seviyesinde sistolde pulmoner artere , diastolde ventriküle doğru yüksek velositeli akım izlenmesi tanıyı doğrular.Pulmoner arterin anevrizmal dilatasyonu tanı için patognomik bulgudur. TOF-APVS olgularında %21 sağ aortik ark ve %87.5 duktus arteriosus yokluğu saptanır.⁹⁶ Kromozom anomalisi sıklığı artmıştır; 22q11.2 delesyonu %20-50 vakada saptanır.^{95,97} Anormal genişlemiş pulmoner arter gövdesinin ve dallarının basısı etkisiyle bronkomalazi en sık görülen ekstrakardiyak anomalidir.⁹⁸ Kalp yetmezliği ve bronkomalazi nedeniyle mortalite yüksektir. Prenatal dönemde tanı alan fetuslarda survi oranı %15-30 olarak bildirilmiştir.^{97,99} Belirgin pulmoner arter dilatasyonu olmayan vakalarda prognoz daha iyidir.

Tablo 6’da TOF subtipleri ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 6: Fallot Tetralojisinin subtipleri

	TOF-PS	TOF-PA	TOF-APV
Dört odacık kesiti	Normal	Normal	Dilate
Sol ventrikül çıkış yolu	VSD + overriding aorta	VSD + overriding aorta	VSD + overriding aorta
Aort kökü	Geniş	Geniş	Geniş
Pulmoner arter	Dar, ileri akım	Dar, geri akım	Anormal geniş
Duktus arteriosus	İleri akım	Tortüos	Yok
MAPCA	Yok	%20	Yok
Prognoz	İyi	Değişken	Değişken
22q11.2 delesyonu	%10-15	%20-25	%30-40

TOF: Fallot tetralojisi

PA: Pulmoner atrezi

APV:absent pulmoner valve

Aortik Stenoz ve Biküspit Aorta

Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna yol açan aortik stenoz (AS) valvular, subvalvular ve ya supravvalvular bölgede olabilir. Prenatal dönemde en sık valvular stenoz görülür. Kapak displastik, kommissürler füzyonedir. Kapak yapısı biküspit veya uniküspit olabilir. Konjenital kalp hastalıklarının %3-6 sını oluşturan AS, sıklıkla erkek çocuklarda görülür.¹⁹ Fetal hayatta sol ventrikül hipertrofisi gelişmez. Bu nedenle prenatal dönemde tanı koymak güçtür. Sol ventrikül çıkış yolu kesitinde sistolde tam kapanmayan, kalın aortik kapak ve postvalvular dilatasyon izlenir. Sağ ventrikül kısa eksen kesitinde aortik kapak küspisleri ve kommissur yapısı değerlendirilebilir.¹⁰⁰ Renkli Doppler ile aortada türbülant ileri akım izlenirken, spektral Dopplerde pik sistolik velositenin 120cm/s'nin üzerinde olması tanıyı destekler. AS vakalarına %20 sıklıkta VSD, aort koarktasyonu, PDA gibi kardiak anomaliler eşlik eder.¹⁰¹ AS 'da kromozom anomalisi ve ekstrakardiak anomali nadirdir. Artmış NT, hidrops ve renal anomalil varlığında Turner sendromu düşünülmelidir. Karyotip analizi yapılan hastalarda Williams-Beuren sendromu (7q11.23 delesyon) taranmalıdır. AS da klinik seyir darlığın derecesi ile ilişkilidir. Hafif AS de prognoz iyidir ve postnatal dönemde valvular disfonksiyon açısından takip önerilir. Kritik AS saptanan fetusların bir kısmı hipoplastik sol kalp sendromuna ilerler.⁹⁹ İntrauterin dönemde bu açısından takip önerilir. Uygun vakalara yapılan aortik valvuloplastinin fetal hayatta sol ventrikül fonksiyonlarını koruduğu ve postnatal dönemde surviyi artırdığı gösterilmiştir.¹⁰¹

Biküspit Aortik Valv

Tüm canlı doğumların % 0.5- 2 sinde görülen biküspit aortik valv (BAV), en sık saptanan konjenital kalp hastalığıdır. Erkeklerde 3 kat daha sıktır.^{62,102} İzole vakalar sıklıkla erişkin dönemde semptomatik olur. BAV saptanan olguların %10'unda etkilenmiş birinci derece akraba öyküsü vardır. *NOTCH1* gen mutasyonu (kromozom 9q34 bölgesinde) embriyolojik dönemde aortik kapak gelişimini etkiler.¹⁰³ Öykü varlığında aileye değişken penetranslı otozomal dominant kalıtım modeli hakkında danışmanlık vermek önemlidir.^{104,105} BAV, kritik aort stenozu, aort koarktasyonu ve VSD ile birlikte olabilir. Prenatal dönemde BAV, sıklıkla aort stenozu bulgularıyla tanı alır. Aort koarktasyonu olan hastalarda %50-75 BAV saptanır.¹⁰⁵

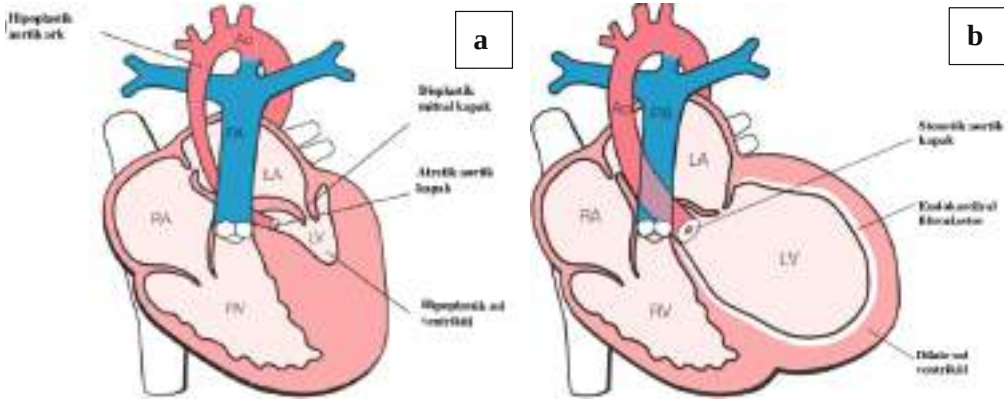
Hipoplastik Sol Kalp Sendromu

Hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS), sık görülen tek ventrikül patolojilerinden biridir. Sol ventrikül, mitral kapak, aort kapağı ve asendan aortanın değişik derecede hipoplazik veya atrezik olduğu HLHS, konjenital kalp anomalilerinin %3.8'ini oluşturur. ^{19,106} HLHS nun iki formu vardır. Sol ventrikülün globular şekilde, hiperekojen, hipokontraktil yapı-

da olduğu sık görülen formda displastik mitral kapak ve ciddi stenotik aort kapağı vardır (Figür 17a). Çok daha nadir izlenen ikinci formda sol atrium ve ventrikül arasında ilişki yoktur. Atretik mitral ve aort kapağı nedeniyle sol ventrikül hiç gelişmemiştir.

HLHS'da sol ventrikül boyutu değişken olabilir, ancak tüm vakalarda kalbin apeksi ni sağ ventrikül yapar. İnteratriyal septumda, sağ ventriküle doğru paradoksal hareket izlenir. Sol ventrikül çıkış yolu ve üç damar kesitinde aorta görüntülenemez, pulmoner arterde kompensatuar genişleme görülür. Renkli Doppler ultrasonografide kalbin sol tarafında akım olmaması, 3 damar kesitinde aortanın pulmoner arterden retrograd dolumu görülür. Artmış sol atrium basıncına bağlı spektral Doppler ile pulmoner vende diastol sonunda ters a dalgası izlenir. Aort koarktasyonu ayırıcı tanıda en sık düşünülen kardiyak anomalidir. Kritik aort stenozu ve mitral kapak displazisi sendromu (MVDS) HLHS'ye ilerleyebilen bu nedenle ayırıcı tanıda klinisyeni en çok zorlayan iki patolojidir.¹⁰⁷ *Kritik aort stenozunda*, aortik kapak ileri derecede dar, sol ventrikül dilate, hiperekojen, hipokantraktıl olup endokardiyal fibroelastos gelişir. (Figür 17b) HLHS ile ayırıcı tanı zordur. Kritik AS'da apeksi sol ventrikül yapar. Sol ventrikül çıkış yolu kesitinde aort kökü dar, kapak kalın, hareketleri kısıtlı izlenir. Renkli Doppler ile sağ ventrikül ve atriumda diastolik dolum izlenir. Aortada spektral Doppler ile kapak seviyesinde yüksek velositeli (>200cm/s), ileri yönlü türbülant akım paterni gözlenir. 3VT kesitinde, aortada erken sistolde ileri yönde akım izlenirken, sistol sonu ve diastolde ters yönlü akım görülür. *Mitral kapak displazisi sendromu (MVDS)*, kritik aort stenozundaki tabloya benzer sol ventrikül disfonksiyonu ile giden bir tablodur. Kalın, displastik mitral kapakta hem darlık hemde yetmezlik olduğu için sol atrium dilate, foramen ovale restriktif yapıdadır.¹⁰⁸ HLHS ve kritik aort stenozundan farklı olarak, mitral kapak yetersizliğine bağlı gelişen sol atriyal dilatasyon, sağ ventrikül disfonksiyonu ve hidrops fetalise yol açar. Bu durumda prognoz daha kötüdür. HLHS ve ciddi aort stenozu nadiren diğer kardiyak anomalilerle birlikte görülür. Bazen dekstrokaridi görülür, VSD yoktur.²² Sol ventrikül ile koroner arterial sistem arasında izlenen ventrikülokoroner bağlantılar HLHS'de %10-11, aort stenozu ve mitral stenozda %50-60 saptanır.^{109,110} HLHS de kromozom anomalisi %4-5 (Turner, trizomi 13, trizomi 18); ekstrakardiyak ve genetik malformasyonlar (Turner, Noonan, Smith-Lemni-Opitz, Jacobsen ve Kabuki sendromu) %10-25 sıklıkta görülür.^{111,112} Sol taraflı konjenital kalp anomalilerinde tekrarlama olasılığı sağa göre daha fazladır, bu oran HLHS da %2-13 kadardır.¹¹³

HLHS da hipoperfüzyon nedeniyle fetal gelişim kısıtlılığı ve fetal beyin volümünde azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır.¹¹⁴ Triküspit kapak disfonksiyonu, foramen ovale restriksiyonu ve fetal gelişimin değerlendirilmesi için 4-6 hafta arayla antenatal takip önerilir. İnfantil dönemde transplantasyon bekleyen çocuklarda mortalite %21-37, Norwood operasyonu sonrası 2 yıllık sağkalım %95 dir.^{115,116} Bu çocuklarda nörogelişimsel sürecin olumsuz etkilendiği uzun dönem çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹⁴



Figür 17: a: Sol ventrikülhiperekojen, hipokontraktıl, displastik mitral kapak ve ciddi stenotik aort kapağı, b: aortik kapak ileri derecede dar, sol ventrikül dilate, hiperekojen, hipokontraktıl olup endokardiyal fibroelastos

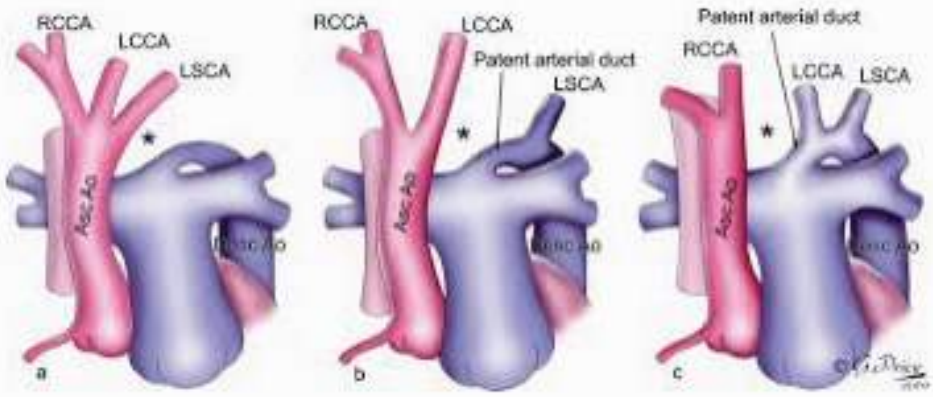
Aort Koarktasyonu

Konjenital kalp anomalili yenidoğanların %5-8'i, aortanın istmus bölgesinde daralma ile giden aort koarktasyonudur.^{19,117} 'Aortik ark tubuler hipoplazisi'olarak tanımlanan, daha uzun bir segmenti içine alan daralmada olabilir. Erkekleri iki kat fazla etkileyen aort koarktasyonunda, rekürrens %2-6 gibi yüksek orandadır.¹¹⁸ Gri skala ultrasonografide farkedilen ventriküler disproporsiyon ilk şüpheli bulgudur.¹¹⁹ Hornberger ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada, sağ ventrikül genişliğinin sol ventriküle oranının normal fetuslarda 1.19 iken, aort koarktasyonu olan fetuslarda 1.69 olduğu saptanmıştır.¹²⁰ Sol ventrikül çıkış yolu kesitinde assendan aorta normal genişlikte, aortik valv sıklıkla biküspit yapıda, üç damar trakea kesitinde transvers aorta pulmoner artere göre daha küçük izlenir. Koarktasyon tanısında, arter çapları arasındaki diskordans ventriküler diskordansa göre daha spesifik bir bulgudur. Şüpheli vakalarda, longitudinal kesit ile aortik ark değerlendirilmelidir. Sıklıkla daralmanın olduğu istmik bölge dışında aortik ark dar ve kıvrımlı yapıdadır. 'Kontraduktal shelf'olarak tanımlanan bu görüntü koarktasyon için önemli bir bulgudur. Transvers arkus ve istmus boyutu ile istmus – duktus arteriosus arasındaki açının Z skoru hesaplanarak tanı doğrulanmaya çalışılır.^{121,122} Renkli Doppler ultrasonografide sol ventrikül dolumunun izlenmesi, aortada ileri yönde akım görülmesi ile HLHS'den ayrılır. Üç damar kesitinde aortik arkus pulmoner artere göre dar izlenir. Aort koarktasyonuna eşlik eden persistan LSVC varlığına dikkat edilmelidir. Prenatal dönemde aort koarktasyonunun tanısı güçtür, yanlış pozitif ve yanlış negatif tanı oranları yüksektir.^{123,124} Erken gebelik haftasında şüphelenilen ve aortik ark hipoplazisi düşünülen vakalarda, tanı yüksek oranda postnatal dönemde doğrulanır.¹²⁴ Aort koarktasyonunda kardiyak, ekstrakardiyak ve kromozom anomalilerinin görülme sıklığı artar. VSD en sık görülen kardiyak anomalidir. Aort ko-

arktasyonu ile birlikte görülen diğer anomaliler, unbalanced AVSD, HLHS, DORV, düzeltilmiş TGA ve DİV 'dir. Kalbin sol tarafında birden fazla obstrüktif lezyonun görülmesi 'Shone sendromu' olarak tanımlanır.¹²⁵ Persistan sol SVC varlığında koarktasyon gelişimi açısından takip önerilir.¹²⁶ Aort koarktasyonu ile birlikte görülen ekstrakardiyak anomaliler vasküler ve nonvasküler olarak iki gruba ayrılır. İlk grupta Berry anevrizması (%3-5), brakiosefalik damar varyasyonlar görülür. İkinci grupta genitoüriner, kas-iskelet, gastrointestinal sistem gibi pekçok sistemi etkileyen anomaliler, %30 sıklıkta görülür.¹²⁸ Koarktasyona en sık eşlik eden kromozom anomalisi Turner sendromudur. Anöploidi sıklığı retrospektif analizlerde %35 gibi yüksek oranda bulunmuştur.¹²⁷

Kesintili Aortik Ark

Konjenital kalp hastalıkları içerisinde %1 gibi seyrek oranda görülen kesintili aortik ark (KAA) asendan aorta ile desendan aorta arasında bağlantının olmadığı patolojiyi tanımlar (Figür 18).¹¹⁷ Kesintinin olduğu bölgenin yerleşimine göre 3 tip tanımlanmıştır. %50-75 sıklıkla en sık karşılaşılan tip B'de sol subklavian arter duktus arteriosustan çıkar. Tip A hemodinamik olarak aort koarktasyonu gibi davranır. Tip C en nadir görülen formudur. Tip B de %90 perimembranöz VSD vardır. Üç damar kesitinde aortik ark devamlılığının olmaması, pulmoner arterin trakeaya yakın olması ve timik hipoplazi önemli bulgulardır. Aortik arkusun longitudinal kesitinde izlenen tipik 'baston'görüntüsü kaybolur. KAA tip B olgularında %50 sıklıkta 22q 11.2 delesyonu görülür. Aortik arkusta tubuler hipoplazi ile giden koarktasyon vakaları KAA tip B ile ayırıcı tanıya girer. Ventriküler dispropor-siyon izlenmesi ve aortik arkın eğimli yapısı koarktasyon tanısına yaklaştıır. Postnatal dönemde duktusu açık bırakmak için prostaglandin infüzyonu yapılır. Aorta rekonstrüksiyonu yapılan çocuklarda erken dönem mortalite %3'dür.



RCCA: sağ common karotis arter, LCCA: sol common karotis arter, LSCA: Sol subkavyen arter

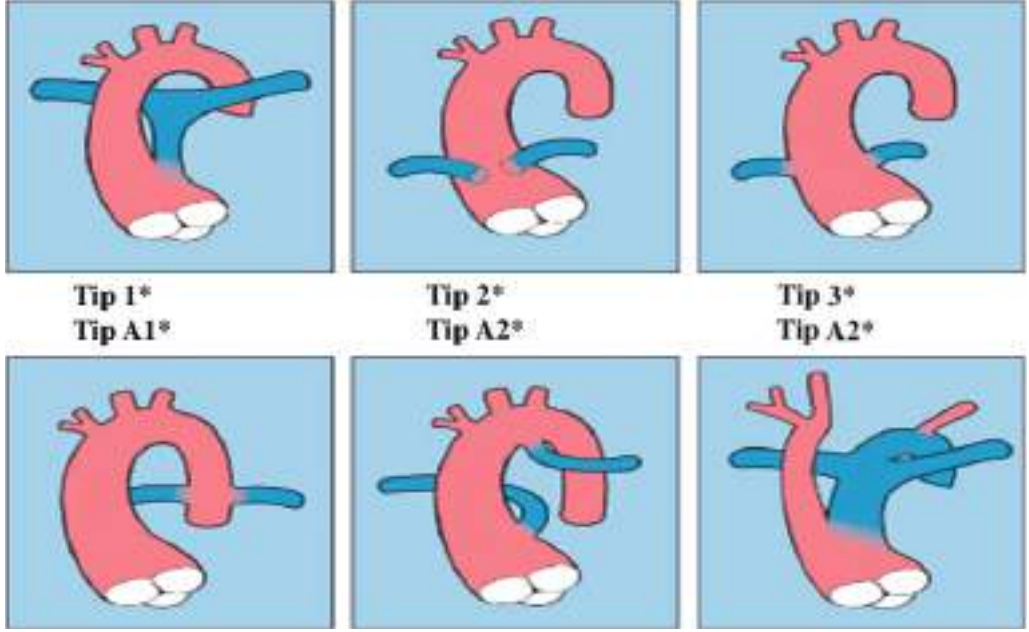
Figür 18: Kesintili aortik ark

Ortak Arterial Gövde

Ortak arterial gövde (CAT), kalpten sistemik, koroner ve pulmoner dolaşımı sağlayan tek bir çıkış yolunun olduğu konotrunkal malformasyondur (Figür 19).¹²⁸ Trunkus arteriosus, trunkus arteriosus komunis aortiko pulmonar gövde olarak da isimlendirilir. Konjenital kalp anomalili doğumların %1.6 sını oluşturan CAT sıklığı diabetik anne çocuklarında belirgin olarak artar.^{62,128} Çıkış yolunun normal gelişimi için iki embriyolojik süreç vardır:

- *Elongasyon ve repozisyon*; primitif konotrunkusun sağ ventrikül üzerinden ventriküler septuma doğru uzaması
- *Septasyon ve rotasyon*; konotrunkusun ikiye ayrılması ve rotasyonunun ardından sağ ventrikülden pulmoner arter, sol ventrikülden aorta çıkar.

Konotrunkusun ventriküler septum üzerinde repozisyon yapamamasının çift çıkışlı sağ ventrikül, septasyon başarısızlığının CAT'a neden olduğu düşünülmektedir. Sağ ve sol pulmoner arterlerin anatomik orijinine göre yapılan Collet -Edwards sınıflaması günümüzde yerini Van Praagh sınıflamasına bırakmıştır.¹²⁹ CAT sıklıkla, her iki ventrikülden de kan alacak şekilde, VSD üzerine oturmuştur. Vakaların 1/3'ünde ortak damar sağ ventrikülden, nadiren sol ventrikülden çıkabilir. CAT kalın ve displastik kapak yapısına sahiptir. Gri skala ultrasonografide 4 odacık görüntüsünde kalbin levorotasyonu, sağ aortik arkus, geniş VSD üzerine binen tek bir damar izlenmesi, sağ ventrikülden çıkan ve ayrı bir kapağı olan pulmoner arterin gövdesinin görüntülenememesi; pulmoner arter ya da dallarının ortak arterial gövdeden çıkması tanıyı destekler. Collet -Edwards sınıflamasında CAT tip 1 (Van Praagh tip A1) pulmoner gövde dar izlenirken, CAT tip 2-3 (Van Praagh tip A2-A3) de pulmoner arterler ana damardan tek tek çıkar, pulmoner gövde yoktur. Renkli Doppler ultrasonografide CAT kapağının displastik olması nedeniyle diastol boyunca yetersizlik, sistolde yüksek velositeli akım pateni görülür. VSD hemen her zaman görülür. Duktus arteriosus yokluğu (%50), sağ aortik ark (%21-36), kesintili aortik ark (%15), koroner arter varyasyonları (%35), sol SVC (%12), retroaortik yerleşimli sol brakiösefalik ven CAT ile birlikte görülebilen kalp anomalileridir.¹³⁰ Vakaların %40'ında ekstrakardiak yapısal anomaliler, %4.5'inde sayısal kromozom anomalileri, %30-40'ında 22q11.2 mikrodelsyonu gözlenir.^{131,132} TOF ve PA-VSD ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken iki majör kalp anomalisidir. Pulmoner arterin ortak arterial gövdeden çıkması, kapağının olmaması, duktus arteriosusun gösterilememesi CAT tanısını destekler. Trunkal kapak yetmezliği nedeniyle kalp yetmezliği ve hidrops gelişebilir. Fetal ölüm oranı yüksektir. İnfantil dönemde düzeltme cerrahisi yapılmayan bebekler kaybedileceğinden ilk 8 haftada cerrahi planlanır. Cerrahide VSD onarımı, pulmoner arterin ortak damardan ayrılması ve sağ ventrikülle bağlantısının yapılması planlanır. Günümüzde 30 lu yaşlara kadar sağ kalım oranları %75'lere kadar çıksa da sıklıkla reoperasyon gereklidir.¹³³



Figür 19: Ortak arteriyel gövde

Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül

Ventrikulo arterial bağlantıyı sağlayan her iki büyük damarın ağırlıklı olarak (%50 veya daha fazlasının) sağ ventrikülden çıktığı çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV), damarların uzaysal yerleşimine göre 4 tipe ayrılır (Figür 20).¹³⁴ Aortanın sağ-ön, sağ-arka, sol-ön, sağ-lateral yerleşimli olduğu bu farklı DORV tiplerine subaortik, subpulmonik, subaortik - subpulmonik (çift ilişkili) ve uzak yerleşimli olmak üzere 4 tip VSD eşlik eder. DORV yenidoğan dönemindeki konjenital kalp anomalilerinin %1-1.5 ini oluşturur ve diabetik gebelerde sıklığı artar.^{130,135} Büyük arter ilişkilerine göre DORV tipleri;

- **Sid-by-side tip DORV:** Aortanın pulmoner arterin sağ lateralinde olduğu, en sık görülen form. Subaortik VSD izlenir.
- **D-transpozisyone tip DORV:** Aortanın pulmoner arterin sağ önünde olduğu, ikinci sık form. Subaortik yada subpulmonik VSD izlenir.
- **Fallot tipi DORV:** Büyük damar ilişkilerinin normal, aortanın pulmoner arterin sağ arkasında olduğu tip.
- **L-transpozisyone tip DORV:** Aortanın pulmoner arterin sol önünde olduğu tip.



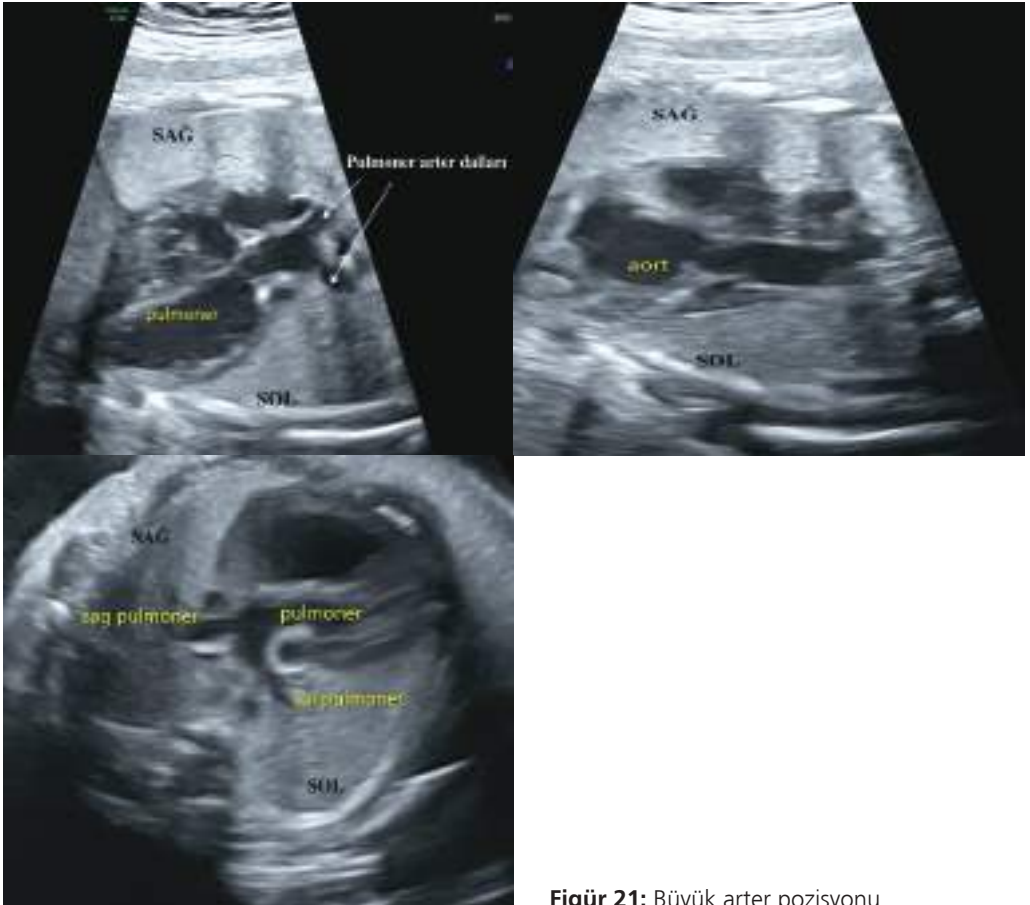
Figür 20: Çift çıkışlı sağ ventrikül

Gri skala ultrasonografide dört odacık görüntüsü sıklıkla ikinci trimesterde normaldir, üçüncü trimesterde küçük kalabilir. Sol ventrikül çıkış yolu kesitinde subaortik VSD, büyük damarların paralel seyri; üç damar kesitinde tek damar dikkat çeker. Pulmoner stenoz %70 sıklıkta DORV a eşlik eder. ¹³⁶Atrioventriküler kapak ve septum düzeyinde pek çok anomali DORV ile birlikte görülebilir. Kromozom anomalileri %12-40, ektrakardiyak anomaliler %67 sıklıkta görülür. ^{137,138}TOF ve transpozisyon ayırıcı tanıda zorlayıcı olan iki anomali. Prenatal dönemde elektif terminasyon oranı %31-55 olarak bildirilmiştir. Büyük damarlara daralma (aortik ark tubuler hipoplazisi, pulmoner atrezi), hipoplastik sol ventrikül, AVSD, mitral atrezi olumsuz prognoz kriterleridir. ¹³⁹ Neonatal dönemde cerrahi mortalite %4-8, uzun dönem survi oranı %90 olarak bildirilmiştir. ¹⁴⁰

Büyük Damarların Transpozisyonu

Atrioventriküler ilişkinin normal, ventrikülo arterial diskordan olduğu; aortanın sağ, pulmoner arterin sol ventrikülden çıktığı konotruncal anomali (Figür 21). Aortanın pulmoner arterin önünde ve sağında yer aldığı, büyük damarların birbirine paralel seyrettiği form TGA vakalarının %88'ini oluşturan D-TGA (D=dexter)dir. Konjenital kalp anomalilerinin %5-7 sini oluşturur. ¹⁴¹VSD ve pulmoner stenoz (sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu) %30-40 sıklıkla bu vakalara eşlik eder. ¹⁴²Ektrakardiyak anomaliler nadir görülür. Prenatal dönemde tanısı güçtür. Dört odacık görüntüsü normaldir. ¹⁴³ Sağ- sol ventrikül çıkış yolu ile üç damar-trakea kesitleri tanıya yardımcı olur. Sol ventrikülden çıkan arterin ikiye dallanması, sol pulmoner arter dalının net olarak seçilmesi, üç damar kesitinde tek

damar izlenmesi (arkus aorta; I-sign), longitudinal kesitte aortik arkusun daha düz duktal arkın kurvaturünün belirgin olması tanıyı destekler. Ekstrakardiak anomali seyrek olarak görülür, sayısal kromozom anomalisi sıklığı artmaz. Ayırıcı tanıda DORV ve düzeltilmiş TGA akla gelmelidir. Prenatal dönemde tanı koyulan ve tersiyer merkezde doğan, siyanoz meydana gelmeden prostaglandin infüzyonu yada atriyal septostomi yapılarak düzeltme cerrahisine giden vakalarda sonuçlar daha iyidir. ¹⁴⁴Arterial switch'ameliyatının mortalitesi %2.2dir.



Figür 21: Büyük arter pozisyonu

Düzeltilmiş Büyük Arter Transpozisyonu

Atrioventriküler ve ventrikülo arteriyel diskordans sonucu meydana gelen düzeltilmiş büyük arter transpozisyonunda (C-TGA, C=corrected); morfolojik sağ atrium mitral kapak ile sol ventriküle, sol atrium triküspit kapak ile sağ ventriküle bağlanır. Pulmoner arter morfolojik sol, aort morfolojik sağ ventrikülden çıkar. Aorta sıklıkla pulmoner arterin önünde ve solunda (L-TGA) yer alır. C-TGA da venoatriyal bağlantılar normaldir. C-TGA tüm konjenital kalp anomalilerinin %1 den azını oluşturur. ¹⁴⁶VSD (%70), pulmoner obstrüksiyon, triküspit kapak anomalisi, dekstrokardi (%25) ve komplet kalp bloğu (%18) sıklıkla eşlik eden anomalilerdir.^{147,148} Kalbin ardışık segmental değerlendirmesi sırasında sağdaki morfolojik sol ventrikülün apeksi oluşturduğu, sol-arkadaki ventrikülde moderatör band izlendiği görülür. Büyük damarların birbirini çaprazlamadan seyrettiği DORV ve d-TGA ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İzole vakalar postnatal dönemde sıklıkla sorun oluşturmaz. Eşlik eden anomaliler; triküspit kapak displazisi, sağ ventrikül disfonksiyonu, kalp bloğu, prognozu belirler. ¹⁴⁹ Kromozom anomalisi %13 sıklıkta görülür.¹⁵⁰

Kaynaklar

- 1- Hoffman JI, Christianson R. (1978) Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 42:641-647.
- 2- Ward C. (2000) Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart.* 83:81-85.
- 3- Benson DW. (2002) The genetics of congenital heart disease: a point in the revolution. *Cardiol Clin.* 20:385-394
- 4- American Institute of Ultrasound in Medicine.(2020) AIUM practice parameter for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.*39:E5-E16.
- 5- Crawford D, Chapman M, Allan L. (1985) The assessment of persistent bradycardia in prenatal life. *Br J Obstet Gynaecol.*92:941-944.
- 6- Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman et al (1991) Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 17:1360-1366.
- 7- Ferencz C, Neill CA, Boughman JA et al. (1989) Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr.* 114:79-86.
- 8- Hook EB.(1982) Contribution of chromosome abnormalities to human morbidity and mortality. *Cytogenet Cell Genet.* 33:101-106.
- 9- Harris JA, Francannet C, Pradat P et al. (2003) The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol.* 24: 222-235.
- 10- Madazlı R,Alıcı Davutoglu E, Alpaya V (2022) Perinatal outcomes of prenatally diagnosed foetal congenital heart disease, *J Obstet Gynaecol.* 13;1-6
- 11- Illanes S, Denbow M, Kailasam C et al. (2007). Early detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Early Hum Dev.*83:563-566.
- 12- Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al. (2018) Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 138:e653-e711.
- 13- Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, et al.(2015) Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 45:27-35

- 14- van Nisselrooij AEL, Lugthart MA, Clur S-A, et al.(2020) The prevalence of genetic diagnoses in fetuses with severe congenital heart defects. *Genet Med*.22:1206-1214.
- 15- Mone F, Eberhardt RY, Morris RK, et al.(2020) COngenital heart disease and the Diagnostic yield with Exome sequencing (CODE Study): prospective cohort study and systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 57:43-51.
- 16- Epstein JA, Franklin H.(2010) Epstein Lecture. Cardiac development and implications for heart disease. *N Engl J Med*. 363:1638-1647.
- 17- Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. (1983) Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science*. 220:1059-1061.
- 18- Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. (2001).Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature*. 410:97-101.
- 19- Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA et al.(1993) Epidemiology of Congenital Heart Disease. The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. Futura Publishing Company
- 20- Marek J, Tomek V, Skovranek J.,et al (2011). Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart*. 97:124-130.
- 21- Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, et al. (2013) ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 41:348-359.
- 22- Anderson RH, Spicer D, Mori S., et al. (2019). *Anderson's Pediatric Cardiology*. Elsevier; 17-32.
- 23- American Institute of Ultrasound in Medicine.(2018) AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU practice parameter for the performance of standard diagnostic obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med*. 37:E13-E24.
- 24- Comstock CH. (1987). Normal fetal heart axis and position. *Obstet Gynecol*. 70:255-259.
- 25- Comstock CH, Smith R, Lee W, et al (1998) Right fetal cardiac axis: clinical significance and associated findings. *Obstet Gynecol*. 91: 495-499.
- 26- Wolter A, Kaweckı A, Stressig R, et al.(2017) Fetal cardiac axis in fetuses with conotruncal anomalies. *Ultraschall Med*. 38:198-205.
- 27- Zhao Y, Edington S, Fleenor J, et al (2017) Fetal cardiac axis in tetralogy of Fallot: associations with prenatal findings, genetic anomalies and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 50:58-62.
- 28- Copel JA, Pilu G, Green J, et al (1987) Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol*. 157:648-655
- 29- Abuhamad AZ, Sedule-Murphy SJ, Kolm P et al. (1996) Prenatal ultrasonographic fetal rib length measurement: correlation with gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 7:193-196.
- 30- Tongsong T, Tatiyapornkul T. (2004) Cardiothoracic ratio in the first half of pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 32:186-189.
- 31- Menahem S, Rotstein A, Meagher S. (2013) Rightward convexity of the great vessel arising from the anterior ventricle: a novel fetal marker for transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 41: 168-171.
- 32- Redington A, Anderson RH, Spicer D.(2019) Interatrial communications. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology*. Elsevier; 503-516.
- 33- Samanek M. (1992) Children with congenital heart disease: probability of natural survival. *Pediatr Cardiol*.13:152-158.
- 34- Feldt RH, Avasthey P, Yoshimasu F, et al (1971)Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted County, Minnesota, 1950-1969. *Mayo Clinic Proc*. 46:794-799.
- 35- Kiserud T, Rasmussen S (2001). Ultrasound assessment of the fetal foramen ovale. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 17:119-124.

- 36- Tuo G, Paladini D, Montobbio G, et al.(2017) Prenatal echocardiographic assessment of foramen ovale appearance in fetuses with D-transposition of the great arteries and impact on neonatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 42:48-56.
- 37- Paladini D, Volpe P, Sglavo G, et al. (2009) Partial atrioventricular septal defect in the fetus: diagnostic features and associations in a multicenter series of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 34:268-273
- 38- Raghbi G, Rutteberg HD, Anderson RC, et al. (1965) Termination of left superior vena cava in left atrium, atrial septal defect, and absence of the coronary sinus: a developmental complex. *Circulation.* 31:906-918.
- 39- Hopkins MK, Goldstein SA, Ward CC, et al.(2018) Evaluation and management of maternal congenital heart disease: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 73:116-124.
- 40- Pinto NM, Waitzman N, Nelson R, Minich LL, Krikov S, Botto LD. Early childhood inpatient costs of critical congenital heart disease. *J Pediatr.* 2018;203:371-379.e377.
- 41- Tretter J, Benson L, Crucean A, et al (2019) Ventricular septal defects. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology.* Elsevier; 555-584.
- 42- Gómez O, Martínez JM, Olivella A, (2014). Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 43:65-71.
- 43- Dall'Asta A, Cavalli C, Galli L, et al. (2017) Is the short axis view of the fetal heart useful in improving the diagnostic accuracy of outlet ventricular septal defects? *Prenat Diagn.* 37:156-161.
- 44- Axt-Flidner R, Schwarze A, Smrcek J, et al (2006) Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 27:266-273.
- 45- Hureaux M, Guterman S, Hervé B, et al (2019). Chromosomal microarray analysis in fetuses with an isolated congenital heart defect: a retrospective, nationwide, multicenter study in France. *Prenat Diagn.* 39: 464-470.
- 46- Du L, Xie H-N, Huang L-H, et al (2016). Prenatal diagnosis of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with ventricular septal defects by chromosomal microarray- based analysis. *Prenat Diagn.* 36:1178-1184.
- 47- Fu F, Deng Q, Lei T-Y, et al. (2017) Clinical application of SNP array analysis in fetuses with ventricular septal defects and normal karyotypes. *Arch Gynecol Obstet.* 296:929-940.
- 48- Paladini D, Palmieri S, Lamberti A, et al (2000). Characterization and natural history of ventricular septal defects in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 16:118- 122.
- 49- Kidd L, Gersony WM, Hayes CJ, et al.(1993) Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation.* 87:138-151
- 50- Jacobs JP, Burke RP, Quintessenza JA, et al.(2000) Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: atrioventricular canal defect. *Ann Thorac Surg.* 69:36-43
- 51- Craig B. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. (2006) *Heart.* 92:1879-85.
- 52- Ebels T, Tretter J, Spicer D, et al.(2019). Atrioventricular septal defects. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS eds. *Anderson's Pediatric Cardiology.* Elsevier; 521-554.
- 53- Machlitt A, Heling KS, Chaoui R. (2004) Increased cardiac atrial-to-ventricular length ratio in the fetal four-chamber view: a new marker for atrioventricular septal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 24:618-622.

54. Morlando M, Bhide A, Familiari A, et al.(2017) The association between prenatal atrioventricular septal defects and chromosomal abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 208:31-35.
55. Huggon IC, Cook AC, Smeeton NC, et.al (2000) Atrioventricular septal defects diagnosed in fetal life: associated cardiac and extra-cardiac abnormalities and outcome. *J Am Coll Cardiol.*36:593-601.
56. Xie O, Brizard CP, d'Udekem Y, et al. (2014) Outcomes of repair of complete atrioventricular septal defect in the current era. *Eur J Cardiothorac Surg.* 45:610-617.
57. Anderson RH, Spicer D. (2019) Anatomic considerations in the functionally univentricular heart. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology.* Elsevier; 1245-1260.
58. Earing MG, Hagler DJ, Edwards WD. (2013) Univentricular atrioventricular connection. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss & Adams'Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents.* Lippincott Williams & Wilkins; 1175-1194.
59. Hornberger LK.(2000) Double-inlet ventricle in the fetus. In: Allan LD, Hornberger LK, Sharland GK, eds. *Textbook of Fetal Cardiology.* London: Greenwich Medical Media. 174-182.
60. Alsoufi B, McCracken C, Kanter K, et al.(2017). Current results of single ventricle palliation of patients with double inlet left ventricle. *Ann Thorac Surg.* 104:2064-2071.
61. Wolter A, Nosbüsch S, Kaweckı A, et al. (2016) Prenatal diagnosis of functionally univentricular heart, associations and perinatal outcomes. *Prenat Diagn.* 36:545-554.
62. Hoffman JIE, Kaplan S.(2002) The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.*39:1890-1900.
63. Berg C, Georgiadis M, Geipel A, Gembruch U. (2007) The area behind the heart in the four-chamber view and the quest for congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 30:721-727.
64. Berg C, Kremer C, Geipel A,et al (2006) Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 28:137-142.
65. Wald RM, Tham EB, McCrindle BW, et al.(2007) Outcome after prenatal diagnosis of tricuspid atresia: a multicenter experience. *Am Heart J.* 153:772-778.
66. Jacobs JP, Mayer JE, Pasquali SK, et al. (2019) The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2019 update on outcomes and quality. *Ann Thorac Surg.* 107:691-704.
67. Chaoui R, Bollmann R, Goldner B, et al (1994)Fetal cardiomegaly: echocardiographic findings and outcome in 19 cases. *Fetal Diagn Ther.* 9:92-104.
68. Sharland GK, Chita SK, Allan LD.(1991) Tricuspid valve dysplasia or displacement in intrauterine life. *J Am Coll Cardiol.* 17:944-949.
69. Gucer S, Ince T, Kale G, et al. (2005) Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr.* 47:159-166.
70. Freud LR, Escobar-Diaz MC, Kalish BT, et al.(2015) Outcomes and predictors of perinatal mortality in fetuses with Ebstein anomaly or tricuspid valve dysplasia in the current era. *Circulation.* 132:481-489.
71. Gottschalk I, Gottschalk L, Stressig R, et al.(2017) Ebstein's anomaly of the tricuspid valve in the fetus —a multicenter experience. *Ultraschall Med.* 38:427-436.
72. McElhinney DB, Salvin JW, Colan SD, et al.(2005) Improving outcomes in fetuses and neonates with congenital displacement (Ebstein's malformation) or dysplasia of the tricuspid valve. *Am J Cardiol.* 96:582-586.
73. Celermajer DS, Bull C, Till JA, et al.(1994) Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult. *J Am Coll Cardiol.* 23: 170-176.
74. Wertaschnigg D, Manlhiot C, Jaeggi M, et al. (2016) Contemporary outcomes and factors associated with mortality after a fetal or neonatal diagnosis of Ebstein anomaly and tricuspid valve disease. *Can J Cardiol.* 32:1500-1506.

- 75- Dayton JD, Holzer RJ, Anderson RH. (2019) Pulmonary stenosis. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology*. Elsevier; 775-802.
- 76- Quail MA, Anderson RH, Spicer D, et al. (2019) Pulmonary atresia with intact ventricular septum. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology*. Elsevier; 803-818.
- 77- Todros T, Paladini D, Chiappa E, et al. (2003) Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum during prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 21:228-233.
- 78- Freedom R. (1992) How can something so small cause so much grief? Some thoughts about the underdeveloped right ventricle in pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Am Coll Cardiol*. 19:1038-1040.
- 79- Gottschalk I, Strizek B, Menzel T, et al. (2020) Severe pulmonary stenosis or atresia with intact ventricular septum in the fetus: the natural history. *Fetal Diagn Ther*. 47:420-428.
- 80- Apitz C, Anderson RH, Dees L, et al. (2019) Tetralogy of Fallot with pulmonary stenosis. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology*. Elsevier; 631-652.
- 81- Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. (2006) Tetralogy of Fallot: from fetus to adult. *Heart*. 92:1353-1359.
- 82- Jatavan P, Tongprasert F, Srisupundit K, et al (2006) Quantitative cardiac assessment in fetal tetralogy of Fallot. *J Ultrasound Med*. 35:1481-1488.
- 83- Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, et al (1995) In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 25:739-745.
- 84- Rao BN, Anderson RC, Edwards JE. (1971) Anatomic variations in the tetralogy of Fallot. *Am Heart J*. 81:361-371.
- 85- Need LR, Powell AJ, del Nido P, et al. (2000) Coronary echocardiography in tetralogy of Fallot: diagnostic accuracy, resource utilization and surgical implications over 13 years. *J Am Coll Cardiol*. 36:1371-1377.
- 86- Wolter A, Gebert M, Enzensberger C, et al (2020) Outcome and associated findings in individuals with pre- and postnatal diagnosis of tetralogy of Fallot (TOF) and prediction of early postnatal intervention. *Ultraschall Med*. 41:504-513.
- 87- Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, et al. (2001) Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: a 6-year prospective study. *J Pediatr*. 138:520-524
- 88- Pepas LP, Savis A, Jones A, et al. (2003) An echocardiographic study of tetralogy of Fallot in the fetus and infant. *Cardiol Young*. 13:240-247.
- 89- Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. (1993) Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med*. 329:593-599.
- 90- Asija R, Ma M, Wise-Faberowski L, et al. (2019) Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology*. Elsevier; 653-674.
- 91- Soquet J, Barron DJ, d'Udekem Y. (2019) A review of the management of pulmonary atresia, ventricular septal defect, and major aortopulmonary collateral arteries. *Ann Thorac Surg*. 108:601-612.
- 92- Vesel S, Rollings S, Jones A, et al (2006) Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome. *Heart*. 2006;92:1501-1505.
- 93- Zhou J, Zhou Q, Peng Q, et al. (2019). Fetal pulmonary atresia with ventricular septal defect: features, associations, and outcome in fetuses with different pulmonary circulation supply types. *Prenat Diagn*. 39:1047-1053.

- 94- Gottschalk I, Strizek B, Jehle C, et al. (2020) Prenatal diagnosis and postnatal outcome of fetuses with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *Ultraschall Med.* 41:514-525.
- 95- Wertaschnigg D, Jaeggi M, Chitayat D, et al. (2013) Prenatal diagnosis and outcome of absent pulmonary valve syndrome: contemporary single-center experience and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41:162-167.
- 96- Zhao Y, Abuhamad A, Fleenor J, et al. (2016) Prenatal and postnatal survival of fetal tetralogy of Fallot. *J Ultrasound Med.* 35:905-915.
- 97- Galindo A, Gutierrez-Larraya F, Martínez JM, et al. (2006) Prenatal diagnosis and outcome for fetuses with congenital absence of the pulmonary valve. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 28:32-39.
- 98- Moon-Grady AJ, Tacy TA, Brook MM, et al (2002) Value of clinical and echocardiographic features in predicting outcome in the fetus, infant, and child with tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve complex. *Am J Cardiol.* 89:1280-1285.
- 99- Axt-Flidner R, Kurkevych A, Slodki M, et al. (2017) Absent pulmonary valve syndrome diagnosis, associations, and outcome in 71 prenatally diagnosed cases. *Prenat Diagn.* 37:812-819.
- 100- Paladini D, Russo MG, Vassallo M, et al. (2002) Ultrasound evaluation of aortic valve anatomy in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 20:30-34.
- 101- Cruz-Lemini M, Alvarado-Guaman M, Nieto-Castro B, et al. (2019) Outcomes of hypoplastic left heart syndrome and fetal aortic valvuloplasty in a country with suboptimal postnatal management. *Prenat Diagn* 563-570
- 102- Siu SC, Silversides CK. (2010) Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2789-2800.
- 103- Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. (2005) Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature.* 2005;437:270-274.
- 104- Bravo-Jaimes K, Prakash SK.(2020) Genetics in bicuspid aortic valve disease: where are we? *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63:398-406.
- 105- Liu T, Xie M, Lv Q, et al.(2018) Bicuspid aortic valve: an update in morphology, genetics, biomarker, complications, imaging diagnosis and treatment. *Front Physiol.* 9:1921.
- 106- Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. (1990) Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population. *Pediatrics.* 85:977-983.
- 107- Sharland GK, Chita SK, Fagg NL, et al.(1991) Left ventricular dysfunction in the fetus: relation to aortic valve anomalies and endocardial fibroelastosis. *Br Heart J.* 1991;66:419-424.
- 108- Rogers LS, Peterson AL, Gaynor JW, et al (2011) Mitral valve dysplasia syndrome: a unique form of left-sided heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 142:1381- 1387.
- 109- Sathanandam S, Cui W, Nguyen NV, et al. (2010) Ventriculocoronary artery connections with the hypoplastic left heart: a 4-year prospective study: incidence, echocardiographic and clinical features. *Pediatric Cardiol.* 31:1176-1185.
- 110- Axt-Flidner R, Tenzer A, Kawecki A, et al. (2014) Prenatal assessment of ventriculocoronary connections and ventricular endocardial fibroelastosis in hypoplastic left heart. *Ultraschall Med.* 35:357-363.
- 111- Nathan M, Williamson AK, Mayer JE, et al.(2012) Mortality in hypoplastic left heart syndrome: review of 216 autopsy cases of aortic atresia with attention to coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 144:1301-1306.
- 112- Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al.(2018) Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 138:653-711.
- 113- Boughman JA, Berg KA, Astemborski JA.(1987) Familial risks of congenital heart defect assessed in a population-based epidemiologic study. *Am J Cardiol.* 26:839-849.
- 114- Jones HN, Olbrych SK, Smith KL, et al.(2015) Hypoplastic left heart syndrome is associated with structural and vascular placental abnormalities and leptin dysregulation. *Placenta.* 36:1078- 1086.

- 115- Alsoufi B, Bennetts J, Verma S, et al. (2007) New developments in the treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 119:109-117.
- 116- Hamzah M, Othman HF, Elsamny E, et al. (2020). Clinical outcomes and risk factors for in- hospital mortality in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 41:781- 788.
- 117- Riggs KW, Anderson RH, Spicer D,et al (2019). Coarctation and interrupted aortic arch. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology*. Elsevier; 843-864.
- 118- Allan LD, Crawford DC, Chita SK, et al.(1986) Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol*. 58:334-337.
- 119- Brown DL, Durfee SM, Hornberger LK. (1997) Ventricular discrepancy as a sonographic sign of coarctation of the fetal aorta: how reliable is it? *J Ultrasound Med*. 16:95-99.
- 120- Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, et al. (1994). Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 23:417-423.
- 121- Achiron R, Zimand S, Hegesh J, et al. (2000) Fetal aortic arch measurements between 14 and 38 weeks'gestation: in-utero ultrasonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 15:226-230.
- 122- Pasquini L, Mellander M, Seale A, et al.(2007) Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 29:628-633.
- 123- Familiari A, Morlando M, Khalil A, et al. (2017) Risk factors for coarctation of the aorta on prenatal ultrasound. *Circulation*. 135:772-785.
- 124- Contro E, Cattani L, Balducci A, et al. (2020)Prediction of neonatal coarctation of the aorta at fetal echocardiography: a scoring system. *J Matern Fetal Neonatal Med*
- 125 - Shone JD, Sellers RD, Anderson RC,et al (1963) The developmental complex of "parachute mitral valve," supraaortic ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta. *Am J Cardiol*. 11:714-725.
- 126- Berg C, Knuppel M, Geipel A, et al. (2006)Prenatal diagnosis of persistent left superior vena cava and its associated congenital anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 27:274-280.
- 127- Paladini D, Volpe P, Russo MG, et al (2004) Aortic coarctation: prognostic indicators of survival in the fetus. *Heart*. 90:1348-1349.
- 128- Penny DJ, Spicer D, Anderson RH. (2019) Common arterial trunk. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology*. Elsevier;741-754.
- 129- Van Praagh R, Van Praagh S. (1965)The anatomy of common aorticopulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryologic implications. A study of 57 necropsy cases. *Am J Cardiol*. 16:406-425.
- 130- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ,et al(1990). Maternal diabetes and cardiovascular malformations: predominance of double outlet right ventricle and truncus arteriosus. *Teratology*. 1990;41:319-326.
- 131- Volpe P, Paladini D, Marasini M, et al.(2003) Common arterial trunk in the fetus: characteristics, associations, and outcome in a multicentre series of 23 cases. *Heart*. 89:1437-1441..
- 132- Chaoui R, Kalache KD, Heling KS, et al (2002) Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*.20:546-552.
- 133- Naimo PS, Fricke TA, Yong MS, et al.(2016) Outcomes of truncus arteriosus repair in children: 35 years of experience from a single institution. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 28:500-511.
- 134- Walters HL, Mavroudis C, Tchervenkov CI, et al (2000) Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: double outlet right ventricle. *Ann Thorac Surg*. 69:S249-S263.
- 135- Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW.(1971) Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 43:323-332.

- 136- Bradley TJ, Karamlou T, Kulik A et al. (2007) Determinants of repair type, reintervention, and mortality in 393 children with double-outlet right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 134:967- 973.e6.
- 137- Obler D, Juraszek AL, Smoot LB, Natowicz MR.(2008) Double outlet right ventricle: aetiologies and associations. *J Med Genet.* 45:481-497.
- 138- Gedikbasi A, Oztarhan K, Gul A,et al (2008). Diagnosis and prognosis in double-outlet right ventricle. *Am J Perinatol.* 25:427-434.
- 139- Hartge DR, Niemeyer L, Axt-Flidner R, et al. (2012)Prenatal detection and postnatal management of double outlet right ventricle (DORV) in 21 singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 25:58-63. .
- 140- Haller C, Van Arsdell G, Yoo SJ, et al (2019). Double outlet ventricle. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto KA, Redington AN, Tweddell JS, eds. *Anderson's Pediatric Cardiology.* Elsevier; 715-740.
- 141- Wernovsky G. Transposition of the great arteries.(2013) In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss & Adams'Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents.* Lippincott Williams & Wilkins; 1097-1146.
- 142- Jex RK, Puga FJ, Julsrud PR, et al (1990)Repair of transposition of the great arteries with intact ventricular septum and left ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 100:682-686.
- 143- Bull C. (1999)Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *British Paediatric Cardiac Association. Lancet.* 354:1242-1247.
- 144- Jouannic J-M, Gavard L, Fermont L, et al.(2004) Sensitivity and specificity of prenatal features of physiological shunts to predict neonatal clinical status in transposition of the great arteries. *Circulation.* 110:1743-1746.
- 145- Blyth M, Howe D, Gnanapragasam J, et al (2008)The hidden mortality of transposition of the great arteries and survival advantage provided by prenatal diagnosis. *BJOG.* 115:1096-1100.
- 146- Atallah J, Rutledge JM, Dyck JD.(2013) Congenitally corrected transposition of the great arteries (atrioventricular and ventriculoarterial discordance). In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, eds. *Moss & Adams'Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents.* Lippincott Williams & Wilkins; 1147-1160.
- 147- Paladini D,Volpe P, Marasini M,et al(2006). Diagnosis, characterization and outcome of congenitally corrected transposition of the great arteries in the fetus: a multicenter series of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 27:281-285.
- 148- Rutledge JM, Nihill MR, Fraser CD, et al (2002) Outcome of 121 patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol.* 23:137-145.
- 149- Hraska V, Duncan BW, Mayer JE Jr,et al (2005) Long-term outcome of surgically treated patients with corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 129:182-191.
- 150- Vorisek CN, Enzensberger C, Willomeit S, et al.(2020) Prenatal diagnosis and outcome of congenital corrected transposition of the great arteries—a multicenter report of 69 cases. *Ultraschall Med.* 2020.

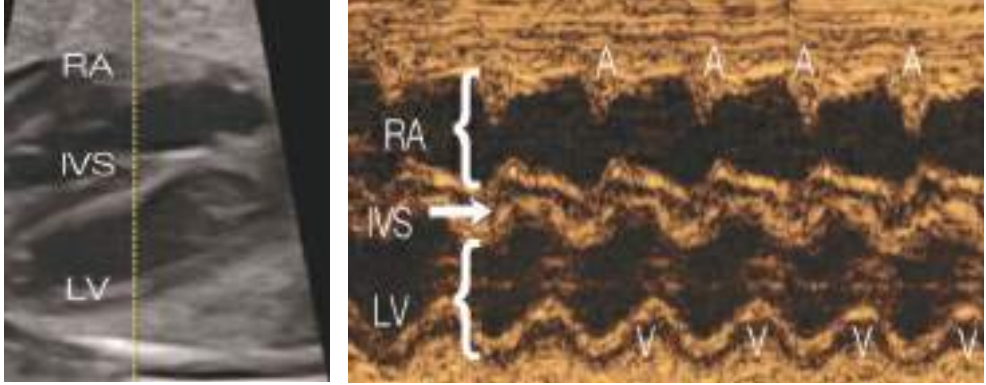
Bölüm 10 | Fetal Kalpte Ritim Bozuklukları

Funda Öztunç • Ebru Alıcı Davutoğlu

Fetal kalpte ritim bozuklukları (disritmi, aritmi), kalp hızı ve/veya kalp atımlarındaki düzensizliklerdir. Fetus kalbinin ileti sistemi 16. gebelik haftasında maturasyonunu tamamlar ve 110-160/dk arasında regüler ritm oluşur.^{1,2} Gebelerin %1-2'sinde fetusta ritm bozukluğu mevcuttur.³ Disritmi tanısı, genellikle antenatal muayenelerde ultrasonografik incelemeler ile konulur. Kalpteki ritim bozuklukları çoğunlukla benign olmalarına karşın, fetal hidrops ve ölüme de neden olabilirler. Dolayısıyla fetal disritmilerin intrauterin dönemde tanısı, detaylı olarak değerlendirilmesi ve uygun tedavilerinin yapılması son derece önemlidir. Fetal ekokardiyografi endikasyonlarının %20'sini fetal aritmiler oluşturmaktadır.¹ Fetal aritmi tanısıyla değerlendirilen hastaların %10'undan azında klinik önemi olan sürekli taşiaritmi veya bradiaritmi tespit edilmektedir.¹ Fetal ritim problemlerinin %85-90'ını ektopik atımlar, %10'unu taşiaritmiler, %5'inden azını ise bradiaritmiler oluşturmaktadır.^{1,4}

Kalp Ritminin Değerlendirilmesi

M-mod (motion mode) ekokardiyografi, yapıların zaman içindeki hareketini tespit eder. Bu nedenle fetal aritmilerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. M-mod çizgisi kalbin 4-odacık kesitinde atriyum ve ventrikül kesecek şekilde yerleştirilir ve atriyum ile ventrikül kasılmalarının ilişkisi kaydedilir (Figür 1). Atriyum ve ventrikül kasılmaları arasındaki ilişki eş zamanlı olarak değerlendirilerek aritmi tanısı koymaya çalışılır. Atriyal ve ventriküler kasılmaların başlangıcı ve tepe noktası M-mod değerlendirme ile tam olarak belirlenemez ve bu da aritmi tanısında M-mod'un etkinliğini azaltır.¹ M-mod ekokardiyografiye ek olarak fetal ritim değerlendirmesinde tercih edilen bir diğer yöntem spektral Doppler ekokardiyografidir. Bu yöntemde, atriyal ve ventriküler kontraksiyonlardan eş zamanlı sinyallerin elde edilmesi, kardiyak olayların tanımlanması ve zaman aralıklarının ölçülmesine olanak sağlar. Spektral Doppler gate'i mitral ve aort kapakları pulmoner arter ve ven, superior vena kava ve aorta üzerine yerleştirilebilir. Mekanik PR aralığı da spektral Doppler ile değerlendirilebilir.⁵ Doku Doppler görüntüleme (TDI), fetal kalbin herhangi bir bölgesindeki segmental duvar hareketinin doğrudan analizine izin veren bir tekniktir.⁶ Kardiyak yapıların ve hareketlerinin renk kodlu haritasını veren bu teknik, atriyal ve ventriküler sistolik/diyastolik olayların değerlendirmesinde spektral Doppler ekokardiyografiye göre daha fazla avantajlara sahiptir. Ancak volüm, kardiyak kontraktile ve kalp ritmi gibi parametrelerden etkilenir.¹



Figür 1: M-mod normal sinus ritmi (RA, sağ atrium; IVS, interventriküler septum; LV, sol ventrikül, A, atriyal lontraksiyon; V, ventriküler kontraksiyon)

Fetal elektrokardiyografi (f-EKG) ve fetal magnetokardiyografi (f-MCG) özellikle QRS kompleks ve QT intervali gibi kardiyak zaman intervallerini ölçmeye olanak sağlar.¹ f-EKG’de maternal ve fetal sinyaller karışabilir. f-MCG’de korumalı ortam gerekir ve maliyeti yüksektir. Bu nedenle her iki yöntemde rutin günlük kullanımın parçası olamamıştır. Kardiotokografi, fetal kalp hızının uzun süreli monitörizasyonudur. Çok kısa süreli aritmiler ile 240 atım/dk üzerindeki taşiaritmiler kardiyotokografi ile değerlendirilemez.¹

Fetal Kalpte Ritm Bozuklukları

Yenidoğan, çocukluk ve erişkin döneminde kardiyak aritmilerin sınıflandırılmasında, öncelikle EKG bulguları kriter alınır. Yukarıda da sözedilen nedenlerden fetusta ekg çekimi pratik olarak uygulanamadığından fetal aritmilerin sınıflandırması için M-mod, spektral ve doku Doppler gibi ultrason kaynaklı teknolojilere dayanan pratik yaklaşımlar kullanılmaktadır. Fetal aritmiler üç ana grupta sınıflandırılır: düzensiz kalp ritmi, fetal bradiaritmiler (<110 atım/dakika) ve fetal taşiaritmiler (>180 atım/dakika).

Düzensiz Kalp Ritmi

Düzensiz kalp ritmi, gebeliklerin yaklaşık %1-2’sinde saptanan ve aritmi nediyle en sık fetal ekokardiyografi istenen durumdur.⁷ Ektopik atımlar en sık atriyal, nadiren kavşak veya ventriküler kaynaklı olabilir. Sıklıkla 30. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar ve doğuma yakın kendiliğinden kaybolurlar.¹ Maternal kafein, sigara, alkol kullanımı, atriyal septal anevrizma varlığı etyolojik nedenler olarak düşünülmektedir.^{1,4} Aritmi saptandığında kardiyak anatomi ve fonksiyonlar değerlendirilmeli, başka anomali yoksa haftalık olarak fetal kalp hızı (FKH) ve ritmi 5 dakikalık devamlı monitorizasyonla değerlendiril-

melidir.¹ Kardiyak ritm düzenli ancak ektopik atım >3-5/dk veya 5 dakikadan uzun sürüyorsa, FKH <110 /dk veya >160/dk ise, ektopik atımlar bigemine veya trigemine ise riskli kabul edilerek monitorizasyon önerilmektedir.¹ Antenatal dönemde hidrops fetalis gelişimi yönünden sonografik takip yapılmalı ve fetal iyilik halinin değerlendirilmesi açısından anne fetal hareketleri izlemelidir.

Prematür Atriyal Atımlar

İzole atriyal ektopik atımlar (prematür atriyal atım, prematür supraventriküler atımlar da denir) en sık rastlanan fetal aritmidir. Genellikle yapısal olarak normal kalpte olurlar, %1-2'sine konjenital kalp anomalisi eşlik eder ve %1-3'ü taşiaritmiye dönüşebilir.⁸ Prematür atriyal atımlar AV kavşaktan iletilebilir veya bloke olabilirler. Bigemine bloke atriyal erken atımlar bradikardiye neden olurlar. Bu durum sinüs bradikardisi veya AV blokta ayırt edilmelidir. Atriyal ektopik atımların yaklaşık %2'sinde prenatal veya postnatal dönemde taşikardi gelişebilir.⁸ Taşikardi gelişme riski bloke atriyal bigemilerde %6-12 oranlarında olmak üzere daha yüksektir.¹ Atriyal ektopik atımları olan fetusta kalp yetmezliği bulgularının gelişmesi supraventriküller taşikardi (SVT) olasılığını düşündürmelidir. Sık ve kompleks prematür atriyal atımı olan fetusların 1veya 2 haftada bir kalp ritmi ve kalp yetmezliği bulguları açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir.¹

Prematür Ventriküler Atımlar

Atriyal erken atımlardan çok daha nadir saptanan ventriküler atımlar sıklıkla kalp anomalileri ile ilişkilidir.¹ Prematür ventriküler atımların çoğu da benigndir , fetusta önemli bir soruna neden olmaz ve prenatal tedavi veya erken doğum gerektirmezler.¹ Kalp hızı ortalama olarak 120-160/ dk arasında, fetal hareketler iyi, amniyotik sıvı miktarı ve fetal büyüme normal, fetal kompartmanlarda sıvı veya hidrops bulguları yok, kalp büyüklüğü ve anatomisi normalse tedavi gerekmez. Annenin aşırı kafein kullanımı veya semptomatik ilaçları kesmesi önerilir. Ektopik atımlar sık veya ardışık (ikili, üçlü) geliyorsa 1-2 hafta aralıklar ile FKH izlemi ve taşiaritmi yönünden takibi önerilmektedir.¹ Kardiyo-megali, AV kapak yetersizliği, hafifte olsa effüzyon, açıklanamayan polihidramniz durumunda üçüncü basamak merkezlerde takip edilmelidir. Ektopik atımlar doğuma kadar devam ettiyse veya kaotik prenatal ektopik atımlar söz konusu ise neonatal dönemde EKG çekilmesi önerilmektedir.¹

Fetal Bradiaritmiler

Fetal bradikardi, FKH'nın uzunca süre 110 atım/dakikanın altında olması olarak tanımlanmaktadır. Kısa süreli fetal bradikardi vagal simülasyona bağlı olarak yaygındır ve klinik önemi yoktur.¹

Sinüs Bradikardisi

Kısa süreli sinüs bradikardisi vagal tonus artışına bağlı olabilir. Ultrasonografik inceleme esnasında probun basısına bağlı olarak kısa süreli geçici bradiaritmî dönemleri sıktır. Sürekli sinüs bradikardisi ise ciddi fetal distres, sinüs nod disfonksiyonu, maternal hipotermi ve uzun QT sendromu nedeniyle olabilir.⁹

Bigemine veya Trigemine Bloke Atriyal Erken Atımlar

Bigemine veya trigemine bloke atriyal erken atımlar fetal bradikardiye neden olabilir. Bu durumun AV blokta ayırt edilmesi önemlidir. Her ikisinde de atriyumların hızı ventrikül hızından yüksektir. Ancak AV blokta atriyal kısılmalar arasındaki zaman sabittir, bigemine veya trigeminede ise atriyal atımlar arasındaki zaman her 2 veya 3. atımda bir azalır.¹ Bloke prematür atımlar çoğunlukla kendiliğinden düzelir ve tedavi gerektirmez.

Konjenital Atriyoventriküler Kalp Bloğu

Konjenital atriyoventriküler blok (CAVB) tipleri ve özellikleri Tablo 1’de gösterildi. CAVB’ların yaklaşık %40’ında sol atriyal izomerizm, AVSD, C-TGA gibi konjenital kalp anomalileri, %60’ında ise annede romatizmal kalp hastalığı vardır.¹ Annedeki kollajen doku hastalığında dolaşımdaki özellikle anti-Ro antikorları plasentadan geçip fetal kalpte ileti sisteminde harabiyete neden olarak özellikle ikinci trimesterde kalp bloğuna yol açabilirler. Bu nedenle antikor taşıyan hastalar doğuma kadar düzenli olarak kalp bloğu açısından takip edilmelidir. CAVB genel popülasyonda 11.000 – 22.000 canlı doğumda 1, anti-SSA/Ro antikoru olan gebelerde ise %1-3 oranında gözlenir.^{1,9} Antikora sahip gebelerde CAVB tekrarlama riski de %14-20 dolayında bildirilmektedir.¹

CAVB’de kalp hızının sürekli düşük olması, atriyoventriküler doluş düzeninin ve diastolik doluşun bozulması, dissosiyé atriyal ve ventriküler kontraksiyonlar ve ilave ya-

Tablo 1: Atriyoventriküler kalp bloklarının tipleri ve özellikleri

Derece	AV süre/ileti	Kalp hızı
Birinci derece	Uzamiş AV/1:1 ileti	Normal
İkinci derece-Tip1 (Wenckebach)	AV süresinde uzama	Çoğunlukla düzensiz
İkinci derece- Tip 2 (Mobitz)	Normal AV süre, 2:1 blok	Yavaş, düzenli
Üçüncü derece- Komplet AV blok	Atriyum ve ventrikül birbirinden bağımsız kasılıyor	Yavaş, düzenli

pısal/ fonksiyonel kardiyak defektlere bağlı olarak fetal hidrops ve ölüm gerçekleşebilir. Fetal hidrops, ventrikül hızının 55/ dk ve atrium hızının 120/ dk altında olması, ilave yapısal kalp anomalileri kötü prognostik faktörlerdir.¹ Fetal mortalite ilave yapısal anomalisi olanlarda %70'in üzerinde, romatizmal olanlarda ise %20'ler dolayında bildirilmektedir.¹

CAVB'de tedavi seçenekleri, steroid kullanımı, sempatomimetikler, prenatal veya postnatal kalp pili takılmasıdır. Medikal tedavinin başarı şansı özellikle hidrops gelişmiş olgularda düşüktür. İmmun pozitif hastalarda transplasental olarak deksametazon/ betametazon kullanımının gerek AV blok gerekse miyokardit ve kalp fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.^{10,11} Ancak AV bloğun spontan ilaçsız düzeldiği olguların da bulunması nedeniyle steroidin AV blok iyileştirmesi açısından etkinliği tartışmalıdır. Hidroksiklorokin tedavisinin anti-SSA/Ro antikoru pozitif olan gebelerde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{1,12} Intrauterin kalp pili uygulanan çok az sayıda olgu vardır ve sonuçlar yüz güldürücü değildir. ¹ Kalp hızının giderek azaldığı, hidrops gelişmeye başlayan ve dışarıda yaşama şansı olan olgularda erken doğum ve postnatal dönemde pil takılması öncelikli seçenektir.

Fetal Taşıaritmiler

Fetal taşikardi, FKH'nın uzunca süre 180 atım/dakikanın üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Fetal taşıaritmiler ventriküler disfonksiyon ve kalp yetmezliğine yol açarak ölümcül olabilir. Uzun süreli taşıaritmilerin mutlaka tedavi edilmesi gerekir. Fetal taşıaritmilerde ilave yapısal kalp anomalisi oranı %1-5 dolayında bildirilmektedir.¹Ebs-tein anomalisi, triküspit kapak displazisi, VSD, AVSD, rabdomiyom en sık rastlananlardır kardiyak anomalilerdir. Sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi (SVT), atriyal flutter, ektopik atriyal taşikardi (EAT), atriyal fibrilasyon veya ventriküler taşikardi (VT) olabilir. En sık SVT (%70-80), sonra atriyal flutter (%20-30) ve VT (%0-4) olarak sıralanmaktadır.^{1,13}

Sinüs Taşikardisi

Sinüs taşikardisinde atriyal hız 160-200/dk'dır ve 1:1 AV ileti vardır.¹ Atriyoventriküler ileti süresi normaldir, kalp hızı değişkenliği izlenir. Kısa süreli sinüs taşikardisi fetal hareketlerle olabilir, ancak uzun süreli ise maternal ve fetal inceleme gerektirir. Erken fetal hipoksi, anksiyete veya ağrıya bağlı yüksek maternal katekolamin seviyeleri, maternal ateş, tirotoksikoz, intraamniyonik enfeksiyon, fetal anemi, maternal ilaç alımı(beta-adrenerjik vagolitik ilaçlar, difenhidramin gibi antikolinergik aktivitesi olan antihistaminikler vs) sinüs taşikardisi nedenleridir. ¹³ Tedavi etyolojik etkene yöneliktir.

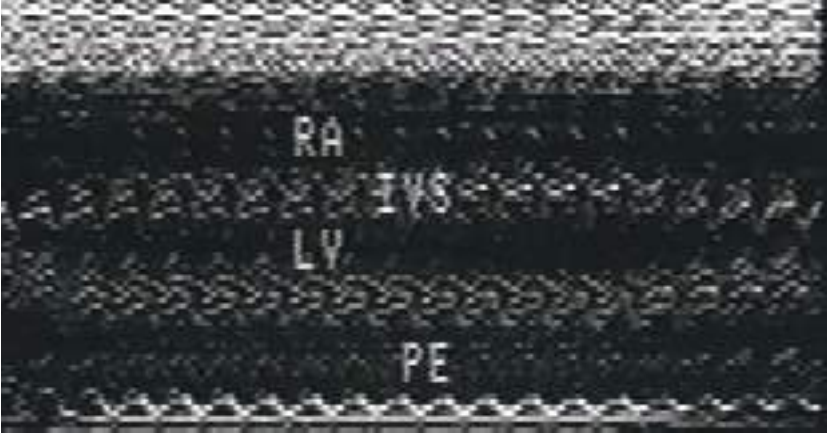
Tablo 2: Fetal taşiaritmilerin tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Doz	Yan etki
Digoksin	Yükleme: 375-500 µg 8 saate 1, 3 doz veya 500 µg 12 saate 1, 4 doz Idame; 250-500 µg, 12 saate bir Hedeflenen ilaç düzeyi 1.5-2.5 ng/mL	Bulantı, kusma, yorgunluk, görme bozukluğu, bradikardi
Sotalol	240-480 mg/ gün (120-160 mg 12 veya 8 saat arayla) 160 mg 12 saate 1 (fetal hidrops)	Bradikardi
Flecainide	300 mg/gün (100mg 8 saate 1, 150 mg 12 saate bir) Hedeflenen ilaç düzeyi 0.2-1µg/mL Digoksin kombinasyonunda digoksin dozu yarıya indir	Baş ağrısı, sersemlik, görme bozukluğu
Amiodarone	Yükleme: 600 mg 6-8 saate 1, 3 doz veya 1800- 2400 gr/ gün, 2-5 gün Idame; 200-600 mg/gün Hedeflenen ilaç düzeyi 0.7-2.8 µg/mL Digoksin kombinasyonunda digoksin dozu yarıya indir	Bulantı, trombositopeni, döküntü, nöropati, karaciğer ve tiroid disfonksiyonu, görme ve hareket bozukluğu, parestezi

Supraventriküler Taşikardi

Fetal taşikardilerin en yaygın (%66-90) sebebi supraventriküler taşikardilerdir (SVT).¹⁴ Hız genellikle 220-260/ dk arasındadır, SVT çoğunlukla atrium ile ventrikül arasındaki aksesuar ileti yolu (Re-entran taşikardi) sonucu oluşmaktadır.¹ Bu durumda 1:1 AV ileti vardır, kalp hızı variabilitesi kaybolmuştur (Figür 2).¹ Genellikle intermittantır ancak saatler ve hatta günlerce sürebilir. Taşikardinin uzun sürmesi sonucunda başlangıçta biatriyal genişleme atriyoventriküler kapak yetersizliği, daha sonra kardiyomegali, sistolik fonksiyonlarda azalma ve hidrops gelişebilir. Hidropik fetuslarda da mortalite %50'nin üzerindedir.¹³ SVT'de değişik serilerde maternal ilaç tedavisine 48 saat ile bir hafta arasında %65-95 arasında değişen oranlarda yanıtlar bildirilmektedir.^{1,13} SVT tedavisinde ana amaç kalp atım hızını makul seviyelere indirmek ve kalp yetmezliğini önlemektir. Tedavi seçenekleri gebelik haftası, fetal hemodinamik durum (hidrops varlığı, sistolik ventriküler performans, triküspit yetersizliği) ve annenin durumu göz önüne alınarak değerlendirilir. Seçenekler müdahale etmeden yakın izlem, fetal tedavi (tranplasental veya fetusa

direk ilaç uygulanması), veya postnatal tedavi için bebeğin doğurtulmasıdır. Miadındaki gebeliklerde (≥ 37 hafta) doğurarak yenidoğanın tedavisi daha mantıklı bir seçenek olarak durmaktadır.¹ Otuzaltı gebelik haftası altındaki gebeliklerde ise medikal tedavi 1. seçenek olarak değerlendirilmektedir.¹

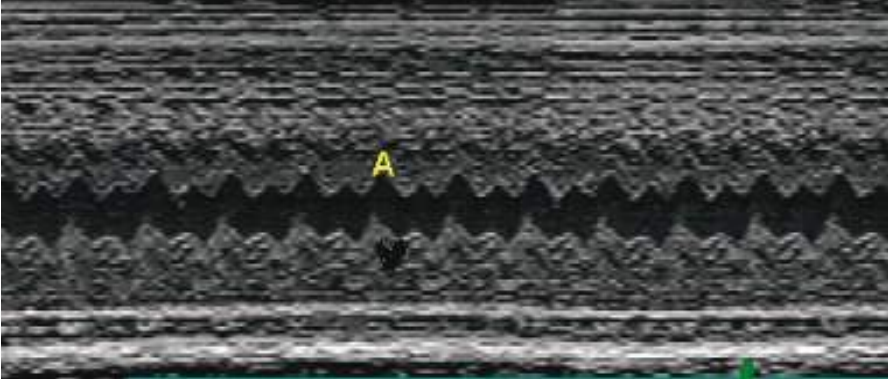


Figür 2: M- Mode ekokardiyografide 1/1 AV iletişi olan SVT

Fetal kalp atım hızı 200-220/dk ve hidrops bulgusu olmayan, taşikardisi intermitan kısa süreli olan fetuslar medikal tedavi uygulanmadan yakın takip ile izlenebilir.^{1,13} Fetal kalp atım hızı >220 /dk ve hidrops bulgusu olmayan fetuslarda fetal kalp yetmezliği gelişme riski vardır.¹ Fetal kalp yetmezliği gelişme riski üzerine kalp atım hızı değerinden daha çok süresi etkilidir.¹ Bu gebeler hastaneye yatırılmalıdır. Annede EKG, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, idrar ve trombosit sayısı bakılmalıdır. Fetus 24 saat kardiyotokografi ile izlenmelidir. Takip süresinin >50 'sinden daha uzun süre için SVT mevcutsa hidrops gelişme riski yüksektir ve medikal tedavi başlanmalıdır.¹ SVT takip süresinin %25'inden daha kısa süre için mevcutsa tedavi uygulanmadan haftada 1 takip, %25- 50 arasında ise haftada 2 takip önerilmektedir.¹ Hidrops bulgusu olan SVT olgularına vakit kaybetmeden medikal tedaviye başlanmalıdır.^{1,13}

Atrial Flutter

Atrial atım hızının 300 - 600/dk olması atriyal flutter olarak tanımlanmaktadır.¹³ Değişken derecelerde AV ileti bloğu vardır ve ventrikül hızı 220-240 atım/dk dolayındadır (Figür 3).¹ Atrial flutter %30 dolayında yapısal kalp anomali ve kromozom anomali-leri ile ilişkilidir.¹ Fetal hidrops gelişme olasılığı da %35-40 dolayında bildirilmektedir.¹³ Özellikle flutter sürekliyse atriyal dilatasyon vardır. 3/1, 4/1 AV blok varsa ventriküler hız normal sınırlarda olabilir ve hız genellikle sabittir. Fetal hareketlerle değişim göstermez.



Figür 3: M- Mode ekokardiyografide atrium duvarından alınan atriyal flutter

Atriyal Fibrilasyon

Fetusta çok nadir rastlanır. İrregüler atriyal atım hızı ve AV blok mevcuttur. Ventriküler atım hızlı, düzensiz ve değişkendir. Ciddi AV kapak yetersizliği ile birlikte olabilir. Fetal ekokardiyografi ile çok hızlı ektopik atriyal taşikardiden ayırt etmek güçtür.

Ventriküler Taşikardi

Atriyum hızının normal, ventrikül hızının ise 180/dk'nın üzerinde olduğu, nadir rastlanılan bir patolojidir. Miyokardit veya uzun QT sendromuna bağlı olarak oluşur.¹ Atriyum hızı ventrikül hızından daha yavaştır.

Taşiaritmilerin Medikal Tedavisi

Seçenekler müdahale etmeden yakın izlem, fetal tedavi (transplasental veya fetusa direkt ilaç uygulanması), veya postnatal tedavi için bebeğin doğurtulmasıdır. Digoksin, sotalol, flekainid ilk tercih edilen ilaçlardır. Digoksin, Wolff-Parkinson-White sendromu, AV blok ve hipertrofik kardiyomiyopatisi olan annelerde kontraendikedir.¹ Hidropsu olmayan fetuslarda digoksin serum seviyeleri tedaviye başlandıktan sonraki 3-5 gün içinde maternal serum düzeylerinin %60-80'ine ulaşır.^{1,15} Hidropik fetuslarda ise fetal digoksin düzeyleri doğru olarak öngörülemez ve çoğunlukla da tedavi edici düzeylere ulaşamaz.¹ Hidrops varlığında oral digoksinin plasental geçişi zayıf olacağından ilk seçenek olarak flekainid, sotalol gibi daha potent bir antiaritmik ilaç tercih edilir veya iv digoksin ile birlikte sotalol, flekain, amiodaron kombinasyonları denenebilir. Digoksin tedavisi uzun ventriküloatriyal (VA) süresi olan SVT ve süregen 'junctional reciprocating' taşikardide (PJRT) etkili değildir.¹ Hidropsu olmayan kısa VA süresi olan SVT ve atriyal flutter tedavisinde digoksinin etkinliği %40-60 dolayında bildirilmektedir.^{13,16} Oral sotalol bazı merkezlerde

ilk seçenek ilaç olarak kullanılmaktadır.¹ Tedaviye başlandıktan sonraki 2-4 saat içinde fetal serum düzeyleri annedeki düzeylere ulaşır.¹ Uzun VA süresi olan SVT olgularında ilk seçenek tedavidir.^{1,13} Hidropsu olan fetuslarda da tek başına veya digoksin ile birlikte kullanılır. Sotalol tedavisi başlanan annelerde olumsuz yan etkileri açısından EKG ile QT zamanının yakından takibi önerilmektedir.¹ Flekainid monoterapisinin özellikle atriyo-venriküler taşikardisi olan hastalarda başarılı olduğu gösterilmiştir ve ilk seçenek olarak kullanılabilir. Hidropik bebeklerde digoksin ile kombine edilebilir. Amiodaron hidropsu bebeklerde, ilaca rezistan taşikardi varlığında ikinci seçenek olarak tercih edilen ilaçtır.^{1,13} Maternal tedavinin etkisiz kaldığı durumlarda antiaritmiklerin direk olarak fetusa verilmesi de denenebilir. Digoksin, amiodaron gibi ilaçlar umbilikal venden, intramuscular, intraperitoneal veya intra-amniotic yolla verilebilir. VT tedavisinde kısıtlı tecrübe vardır iv magnezyum sülfat, iv lidokain veya oral propranolol, flekainid, amiodaron, sotalol gibi ilaçlar kullanılabilir. Uzun QT ile birlikte olduğu düşünülüyorsa sotalol denenmemelidir.

Kaynaklar

- 1- Abuhamad A, Chaoui R (2021) Fetal Arrhythmias. In Abuhamad A, Chaoui R(eds) A Practical Guide to Fetal Echocardiography, Fourth Edition. China, Wolters Kluwer, pp 322-387
- 2- Oztunc F, Besicki R, Güler Eroglu A, et al (2003) Fetal arrhythmias: diagnosis, treatment and prognosis Anadolu Kardiyol Dergisi, 3:211-215
- 3- Southall DP, Richards J, Hardwick RA, et al. (1980) Prospective study of fetal heart rate and rhythm patterns. Arch Dis Child, 55:506-511
- 4- Simpson J.(2000) Fetal arrhythmias. In Allan L, Hornberger LK, Sharland G (eds). Textbook of Fetal Cardiology. London, Greenwich Medical Media, pp. 423-437
- 5- Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al (2008) Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. Circulation, 117: 485-493
- 6- Rein AJJT, O'Donnell C, Geva T et al (2002) Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias. Circulation, 106:1827-1833
- 7- Strasburger J (2000) Fetal arrhythmias. Prog Pediatr Cardiol, 11:1-17
- 8- Vergani P, Mariani E, Ciriello E, et al. (2005) Fetal arrhythmias: natural history and management. Ultrasound Med Biol, 31:1-6
- 9- Larmay HJ, Strasburger JF (2004) Differential diagnosis and management of the fetus and newborn with an irregular or abnormal heart rate. Pediatr Clin North Am, 51:1033-1050
- 10- Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al.(2001) Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. Arthritis Rheum, 44:1832-1835
- 11- Hayashi T, Kaneko M, Kim KS et al.(2009) Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. Pediatr Cardiol, 30: 35-40
- 12- Rosenthal D, Druzin M, Chin C et al.(1998) A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: Preemptive, targeted therapy with dexamethasone. Obstet Gynecol, 92: 689-691

- 13- Izmirly P, Kim M, Friedman DM, et al. (2020) Hydroxychloroquine to prevent recurrent congenital heartblock in fetuses of anti-SSA/Ro-positive mothers. *J Am Coll Cardiol*, 76:292-302
- 14- Carvalho JS (2019) Fetal dysrhythmias. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 58: 28-41
- 15- Kleinman CS, Nehgme RA. Cardiac arrhythmias in the human fetus. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:234-251.
- 16- Api O, Carvalho JS. Fetal dysrhythmias. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008; 22:31-48.
- 17- Krapp M, Kohl T, Simpson JM et al (2003) Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart*, 89:913-917
- 18- Mangione R, Guyon F, Vergnaud A, et al (1999) Successful treatment of refractory supraventricular tachycardia by repeat intravascular injection of amiodarone in a fetus with hydrops. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 86:105-107

Bölüm 11 | Venöz Dolaşım Sistemi Anomalileri

Rıza Madazlı

Fetusta venöz dolaşım sistemi anomalilerinin tanısı oldukça zordur. Ultrason teknolojisinin gelişmesine bağlı olarak son yıllarda venöz anomalilerin prenatal tanısında anlamlı ilerlemeler kat edilmiştir. Ancak, ekstrakardiyak venöz yapılarıdaki patolojileri tespit edebilmek için fetal venöz sistemin embriyolojisi ve anatomisine hakim olmak ve fetal venöz sistemi ultrasonografi ile sistematik olarak tarayıp değerlendirmek gerekir. Fetal venöz anomaliler izole ve fonksiyonel olarak çok anlamlı olmayan anomaliler olabilecekleri gibi, major kardiyak anomalilerin bir parçası olup anlamlı fonksiyonel sorunlara da neden olabilirler.¹ Venöz anomaliler, ekstrakardiyak malformasyonlar, kromozom anomalileri ve genetik sendromlar ile de ilişkili olabilirler.²

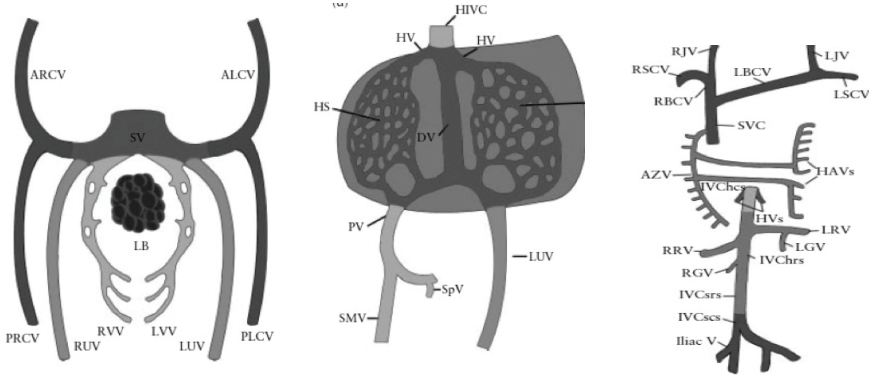
Fetal Venöz Sistem Embriyolojisi

Kardiyovasküler sistem embriyoda ilk gelişen sistemdir.³ Embriyo konsepsiyon sonrası 3. haftanın ortasına dek beslenme gereksinimini difüzyonla sağlar, bu haftadan sonra damar sistemi belirmeye başlar.⁴ Kalp gelişiminin en erken belirtisi postkonsepsiyonel 3. haftada (son adete göre 5 haftalık) anjiyoplastik kordonların belirmesidir.⁴ Bu kordonlar kanalize olarak ince kalp tüplerini oluşturur. Lateral embriyonik katlanmalar neticesinde de endokardiyal tüpler birbirine yaklaşır ve birleşerek tek kalp tüpünü (sinus venosus) oluşturur.⁴ Kalp atımı 22-23. günde, kan akımı da 4. haftada başlar.³ Dört haftalık (son adete göre 6 haftalık) embriyoda 3 çift ven bulunur; vitellin, umblikal ve kardinal venler. Her 3 çift ven de sinüs venosusun sağ ve sol boynuzlarına boşalır. Vitellin venler (VV) vitellus kesesinden (yolk sak) dönen oksijenden fakir kanı sinüs venosusa getirir.³ VV'lerin yolu üzerinde karaciğer tomurcuğu oluşur, gelişir ve VV'leri kesintiye uğratır.⁴ Karaciğer içerisindeki VV'ler karaciğer sinüzoidlerini oluşturur.³ Duodenum etrafındaki VV'lerin oluşturduğu anastomoz ağdan vena porta gelişir.⁴ Karaciğerin üst kısmında sol VV kaybolur, sağ VV'den hepatik venler ve vena kava inferiorun (VKİ) hepatik segmenti oluşur.⁴ Umblikal venler (UV) embriyonik plasentanın koryon villuslarından oksijenden zengin kanı sinüs venosusa taşırlar.³ Umblikal venler karaciğerin her iki tarafında uzanır. Karaciğer geliştikçe umblikal venler kalp ile olan bağlantılarını kaybederler ve karaciğere boşalırlar. Sağ umblikal ven embriyonik dönemde kaybolur.³ Vitelin venin intrahepatik kısmı (sol portal damar) sol umblikal venin intrahepatik segmenti ile anastomoz yapar.

Karaciğer içinde duktus venosus (DV) gelişir ve sol umbilikal veni DV yoluyla VKİ'ya birleştirir (son adete göre 10 haftalık gebelik).³

Ana kardinal venler (KV), embriyonun gövdesinden oksijenden fakir kanı sinus venosusa getiren ve embriyonun asıl venöz sistemini oluşturan venlerdir. Anterior ve posterior kardinal venler sırasıyla embriyonun kranial ve kaudal kısımlarının venöz direnajını sağlarlar.³ Anterior ve posterior KV'ler birleşerek sinus venosusa boşalan ana kardinal venleri oluştururlar.³ Anterior KV'ler kan akımının soldan sağa doğru olduğu oblik bir şant ile birbirine bağlanır. Bu şant sol brakiosefalik veni oluşturur.³ Sol anterior KV'nin kaudal kısmı dejenere olup, kaybolur, kranial kısmı sol internal juguler veni oluşturur.⁴ Sağ anterior KV'den sağ internal juguler ve sağ brakiosefalik venler oluşur.⁴ Sağ ve sol brakiosefalik venler ve sağ atriyum arasında da vena kava superior (VKS) gelişir.³ Posterior KV'lerden karmaşık değişiklikler ile VKİ ve vücudun kalp atındaki bölümlerinin venöz damar sistemi oluşur.⁴ Posterior KV'ler kaudal uçta birbirleriyle anastomoz yaparlar. Posterior KV'lerin uç kaudal kısmı kalır ve buradan VKİ'nın en kaudal kısmı ve ana iliak venler oluşur. Posterior KV'lerin geri kalan kısmı kaybolarak sub ve suprakardinal venlere dönüşür.⁴ Subkardinal venler böbrekler ve gonadları direne ederler. 9-10. gebelik haftalarında proksimal sol subkardinal ven oblitere olur ve sağ tarafla birleşerek VKİ'nın suprarenal (renal-hepatik) kısmını oluşturur.⁴ Suprakardinal venler göğüs duvarı ve iliak venleri drene ederler.⁴ Sol suprakardinal venin inferior kısmı oblitere olur ve sağ subkardinal ven ile birleşerek VKİ'nın prerenal (sakro-renal) kısmını oluşturur.⁴ Suprakardinal venin üst kısmı sağ tarafta azigoz veni, sol tarafta da hemiazigoz veni oluşturur.⁴ Azigoz ven de VKS'ya direne olur. Inferior vena kavanın en kaudal kısmı (sakro-kardinal segment) posterior kardinal ven, prerenal kısmı (sakro-renal segment) sağ suprakardinal ven, suprarenal kısmı (hepatik-renal segment) sağ subkardinal ven ve en kranial kısmı hepatokardiak segment ise sağ vitelin venden köken alır.⁴ Fetal venöz sistemin embriyolojik gelişimi Figür 1'de gösterildi. Venöz damarların embriyonik yapıları ve doğum sonrası karşılıkları da Tablo 1'de belirtildi.

Karaciğerde, kanın karaciğere geldiği afferent ve karaciğerden çıktığı efferent venöz ağlar vardır. Karaciğerin kaudal kısmında UV, portal ven (PV) ve DV'dan oluşan afferent sistem, kranial kısmında ise hepatik venlerden (sağ, sol ve orta hepatik venler) oluşan efferent sistem gelişir.⁴ Pulmoner venlerin gelişiminde, 6. gebelik haftasında akciğerlerden gelen kan splanik plexus ve ortak kardinal vene dökülür.⁴ Yedinci gebelik haftasında sol atriyumdan invaginasyon olarak başlayan ve pulmoner venöz plexus ile birleşen pulmoner ven ortaya çıkar.⁴ Sağ ve sol akciğerlerden gelen 2'şer pulmoner ven sol atriyuma direne olur.



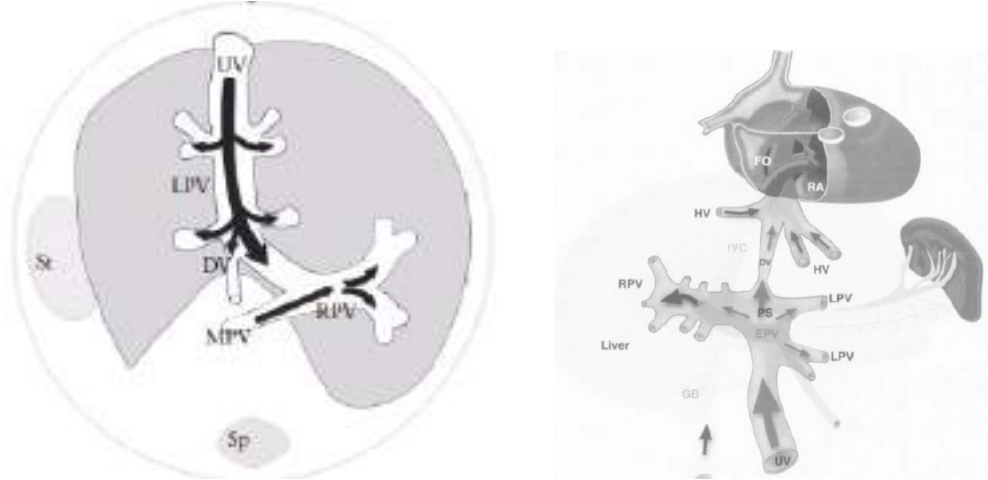
Figür 1: Fetal venöz sistemin embriyolojik gelişimi

Tablo 1: Venöz damarların embriyonik yapıları ve doğum sonrası karşılıkları

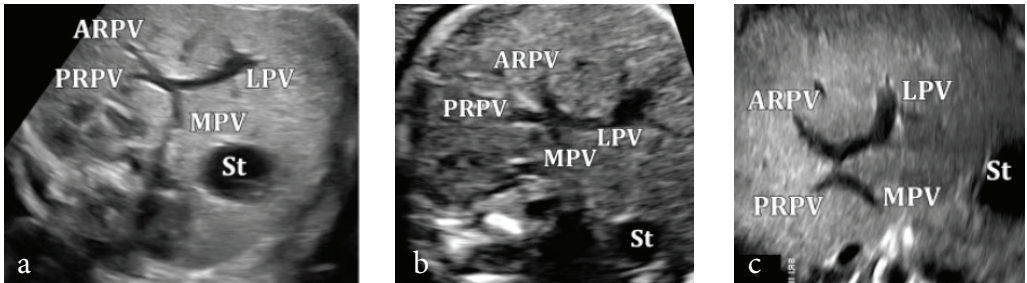
Embriyonik Yapı	Erişkindeki karşılığı
Sol anterior kardinal ven	Proksimali kaybolur; distal kısmı sol superior interkostal ven; sağ anterior kardinal venin distal kısmı ile anastomoz yaparak sol brakiosefalik veni yapar
Sol ortak kardinal ven	Sol atriumun oblik veni
Sol posterior kardinal ven	Kaybolur
Sinüs venosusun sol boynuzu	Koroner sinüs
Sağ anterior kardinal ven	Superior vena kava
Sağ ortak kardinal ven	Superior vena cava
Sağ posterior kardinal ven	Azigoz ven
Duktus venosus	Ligamentum venosum
Sol umbilikal ven	Distali ligamentum terese dönüşür; proksimali dejenere olur, bir kısmı hepatik portal sistem içinde
Sağ umbilikal ven	Dejenere olur, bir kısmı hepatik portal sistem içinde
Sol vitelin ven	Sağ vitelin ven ile birleşir portal veni oluşturur

Fetal Venöz Sistem Anatomisi ve Hemodinamisi

Fetusta oksijen ve besin maddelerinden zengin kan plasentadan UV ve DV yoluyla fetal kalbe gelir. UV'nin intra-abdominal segmenti sol portal ven (LPV) ile devam eder. UV ile LPV'nin ayırım noktası LPV'nin inferior dalının çıkış hizasıdır.⁵ LPV 90° sağı dönerek sağ portal ven (RPV) olarak devam eder, LPV ile RPV'nin birleştiği yer portal sinüs veya pars transversa olarak adlandırılır. LPV'nin karaciğer içinde seyri aşağıdan yukarıya ve soldan sağa doğrudur ve 3 adet dalı vardır; inferior, medial ve superior.³ RPV'nin ise 2 dalı vardır; anterior ve posterior sağ portal venler (ARPV, PRPV).³ Ana portal ven (MPV) portal sistemdeki kanı taşır ve portal sinüse dökülür (Figür 2). MPV ile portal sinüs ilişkisi a- T-şeklinde, uçtan-yana anastomoz (%68 oranında), X-şeklinde yandan-yana anastomoz (%12 oranında) veya H-şeklinde, paralel anastomoz (%15 oranında) şeklinde olabilir (Figür 3).⁶



Figür 2: Portal venler, umbilikal ven ve duktus venosus ilişkisi (UV, umbilikal ven; LPV, sol portal ven; MPV, ana portal ven; RPV, sol portal ven; DV, duktus venosus; HV, hepatik ven; RA, sağ atrium)



Figür 3: Ana portal ven, portal sinüs birleşme tipleri, (a) T-sekinde, uçtan-yana anastomoz. (b) X-sekinde, yandan-yana anastomoz. (c) H-sekinde, paralel anastomoz. ARPV, anterior sağ portal ven; PRPV, posterior sağ portal ven; LPV, sol portal ven; St, mide (Kivilevitch ve ark⁶)

LPV, DV olarak yukarıya doğru devam eder ve VKİ'ya dökülür.⁵ DV, çapı 1-2mm'ye kadar daralan (UV çapının 3 de 1'i kadar) 2-3 cm uzunluğunda ince bir damardır.⁵ Plasentadan gelen oksijenden zengin kan DV içine girince, çapının daralması sonucu hızlanır (UV'de 15-17 cm/s, DV'da 65-75 cm/sn) ve VKİ'da oksijeni az venöz kana bulaşmadan hızla sağ atriyum, buradan da foramen ovaleden geçerek sol atriyum ve sol ventrikül yoluyla koroner damarlar ve beyine gider.^{3,5} RPV çoğunlukla oksijenden zayıf ana portal ven (MPV) ile portal sistemden gelen kanı alır.³ Fetal dönemde karaciğerin sol lobu daha fazla ve oksijenden zengin kan aldığından sağ lobundan daha büyüktür.³ Doğum sonrası UV ve DV oblitere olur ve sağ lob, soldan daha büyük hale geçer.³

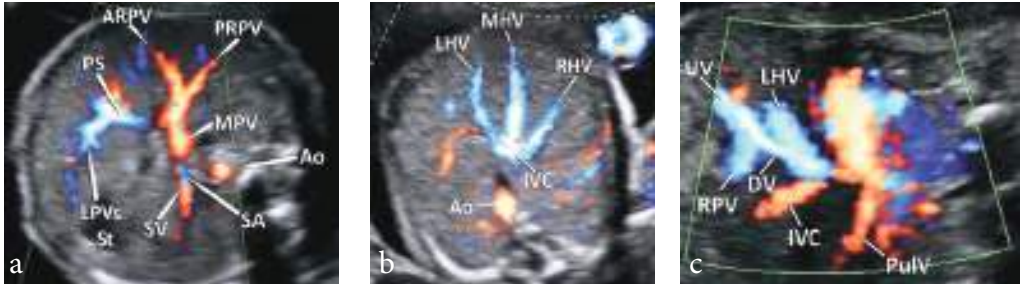
Fetusun kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık %10-12'si, erişkin bir bireyin kan hacmi ise %7-8'i kadardır.⁷ İntrauterin dönemde kan hacminin önemli bir kısmı bir rezervuar olarak plasentada bulunur. Kardiyak outputun 20-22 gebelik haftalarında yaklaşık 1/3'ü, 32. haftadan sonra ise 1/5'i plasentaya gider.⁸ Normal koşullarda UV ile karaciğere giren oksijenden zengin kanın %25-30'u DV'a, %70-75'i ise karaciğere gider.⁹ Karaciğere UV ile gelen kanın yaklaşık %75'i sol loba, %25'i ise sağ loba dağılır.³ Karaciğerin sağ lobuna gelen kanının %50'si UV'den, %50'si de portal venden gelir.³

Fetal Venöz Sistemin Ultrasonografi ile Sistemik Değerlendirilmesi

Sinkovskaya ve ark., fetal venöz sistemin ultrasonografi ile sistemik olarak değerlendirilmesini tarif ettiler.² Bu değerlendirmeye venöz sistemde umbilikal ven, duktus venosus, portal ven, vena kava inferior, hepatik venler (HV), koroner sinüs (CS), pulmoner venler, azigoz ven, vena kava superior ve brakiosefalik venlere bakılması önerilmektedir.² Venlerin varlığı/yokluğu, lokalizasyonu, büyüklüğü, seyri ve kan akım paternleri belirlenmelidir.² Önerilen kesitler; 1-Abdominal kesit, 2-Koroner sinüs kesiti, 3-Kalbin 4-odacık kesiti, 4- Kalbin 3 damar-trakea kesiti, 5-Brakiosefalik ven kesiti, 6-Bikaval kesit

1.Kesit- Abdominal kesit; Yagel ve ark. abdominal kesitlerde fetal venöz sistemi değerlendirmek amacıyla 2 transvers ve 1 sagittal kesit tanımlamaktadır.¹⁰ Bu kesitler ile umbilikoportal sistem, DV, VKİ ve hepatik venler değerlendirilir. Birinci en kaudal (alttaki) portal sinüs hizasındaki transvers kesitte, UV, LPV, portal sinüs ve MPV gözlenir (Figür 4a). İkinci kesit transduserın hafifçe karaciğerin üstüne çevrildiği (cephalad) kesittir ve üçüz (trident) sağ, sol ve orta hepatik venlerin VKİ'ya döküldüğü kesittir (Figür 4b). Üçüncü kesitte sagittal DV kesitidir, transduser transversten sagittal kesite geçerek UV, DV, LPV ve VKİ görüntülenir (Figür 4c).

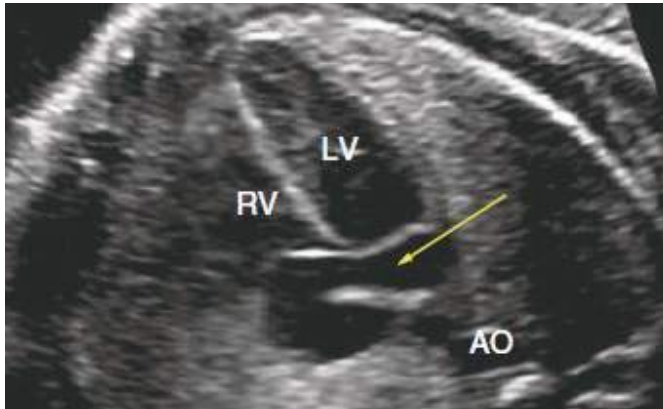
UV fetal abdomene falsiform ligament hizasından girer, karaciğerin alt yüzeyi boyunca porta hepatis'e doğru yükselir ve portal sinüste sonlanır. Portal sinüs UV, sağ ve sol PV, MPV ve DV'un birleştiği yerdir. MPV'nin portal sinüse döküldüğü yer DV'un çıkış yerinin sağ inferiorundadır.² Sol PV karaciğer içinde aşağıdan yukarıya doğru seyir izler ve inferior, medial ve superior dallarını verir. Sağ PV ise karaciğer içinde paralel seyreder ve anterior ve posterior dallarını verir.



Figür 4: Prekordial venöz sistem a- transvers kesit (AC ölçümü yapılan) b- transvers kesit üst abdomen hizasında (üç hepatik ven), c- sagittal kesit (Ao, aorta; ARPV, anterior sağ portal ven; PRPV, posterior sağ portal ven; LPV, sol portal ven; MPV, ana portal ven; PS, portal sinüs; SA, splenik arter; SV, splenik ven; LHV, sol hepatik ven; MHV, orta hepatik ven; LHV, sol hepatik ven; UV, umbilikal ven; RPV, sağ portal ven; DV, duktus venosus; IVC, inferior vena kava; PulV, pulmoner ven; St, mide (Yagel ve ark,¹⁰)

2.Kesit- Koroner sinüs kesiti; Koroner sinüs kalbin venöz kanını sağ atriyuma taşıyan venöz damardır. Atrio-ventriküler kapakçıklar hizasında, soldan sağa doğru ilerleyerek mitral kapakçıkların altında paralel iki hiperekojen çizgi olarak gözlenir ve sağ atriyuma açılır. (Figür 5). En iyi görüntü kalbin apikal 4-odacık kesitinde elde edilir.² Koroner sinüs çapı 16 gebelik haftasında minimum 1mm'den miadında maksimum 3.2 mm'ye kadar çıkabilir.²

3.Kesit-Kalbin 4-odacık kesiti; Pulmoner venlerin (4 adet, 2 sağ ve 2 sol) sağ atriyuma girişleri gözlenir. 4-odacık kesiti seviyesinde sağ ve sol inferior pulmoner venlerin sağ atriyum arka duvarına girişleri gözlenir. Diğer 2 pulmoner ven (superior pulmoner venler) probu hafif kraniyale ve kabin 5 odacık görüntüsüne doğru eğmekle sağ atriyumun arka



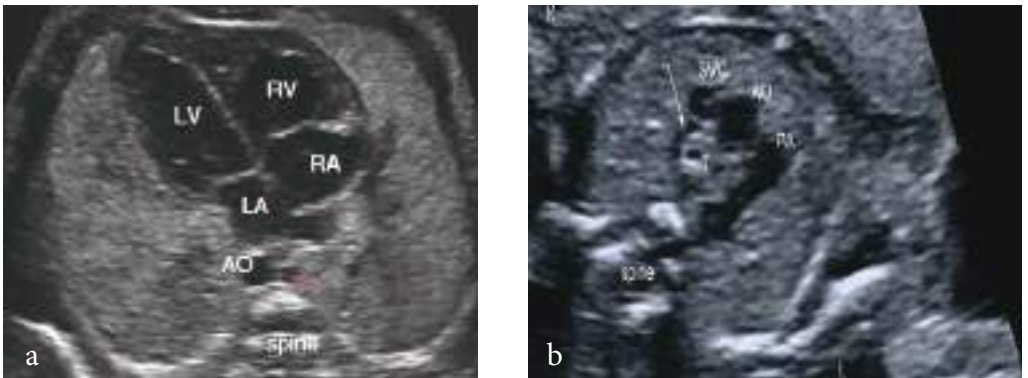
Figür 5: Koroner sinüs, atrio-ventriküler kapakçıklar hizasında, soldan sağa doğru ilerleyerek mitral kapakçıkların altında paralel iki hiperekojen çizgi olarak gözlenir (işaretli) (RV, sağ ventrikül; LV, sol ventrikül; Ao, aorta)

duvarında görüntülenebilir. Kalbin 4-odacık görüntüsünde, sol atriyumun arkasında omurganın önünde ve solunda kalbin akpeksinin olduğu tarafta inen aorta ve inen aortanın hemen sağında, aortanın 3'de1'i büyüklüğünde hipoekojen vena azigoz gözlenir (Figür 6a).

4.Kesit-3 damar,trakea kesiti; Transduseri 4 odacık görüntüsünden hafif başa doğru (cephaled) ve oblik çevirerek 3 damar trakea görüntüsü (3VT) elde edilir. Bu kesitte, aortik ve duktal arklar birbirlerine doğru ilerleyerek spinanın solunda inen aorta ile birleşirler. Aortik arkın sağında en arkada özofagus, önünde trakea ve onun da önünde VKS görülür. Sonuç olarak, soldan sağa doğru pulmoner arter, aorta ve trakea (PAT) olarak dizilir. Bu kesitte aortik arkın sağında VKS ve ona dökülen azigoz ven görüntülenir (Figür 6b). Azigoz ven, renal venler hizasında VKİ'nin arkasından başlar, posterior mediastinumda inen aortanın sağ arkasında yol alır ve 4. torasik vertebra hizasında VKS'ye boşalır.² Azigoz venin inen aorta çapına oranı, gebelik boyunca sabit olarak yaklaşık 0.35 dolayındadır.¹¹

5.Kesit-Brakiosefalik ven kesiti; Transduseri 3VT görüntüsünden hafif başa (cephaled) ve sol oblique çevirerek sol brakiosefalik ven (LBCV) görüntüsü elde edilir (Figür 7). LBCV üst mediastende soldan sağa doğru oblik olarak yol alarak VKS'ye boşalır.

LBCV'nin arkasında aortik arkın kafaya doğru çıkan üç damarın kesitleri görülür ve önünde de timus vardır. LBCV çapı gebelik haftası ile birlikte artar (ortalama çap 11 gebelik haftasında 0.7 mm, miadında 4.9 mm). Ayrıca kafa için venöz dolaşımın arttığı Galen veni anevrizması gibi durumlarda da LBCV çapının arttığı gösterilmiştir.¹²



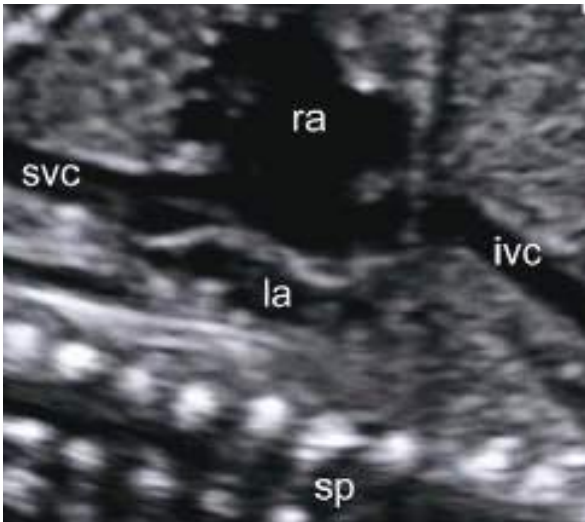
Figür 6: a-Kalbin 4 odacık görüntüsü, inen aortanın sağ arkasında azigoz ven (işaretli), b-3VT kesitinde aortik arkın sağında vena kava superior ve ona dökülen azigoz ven (işaretli) (RV, sağ ventrikül; LV, sol ventrikül; LA, sol atrium; RA, sağ atrium; Ao, aorta; T, trakea; Ao, aorta; PA, pulmoner arter; SVC, vena kava superior)



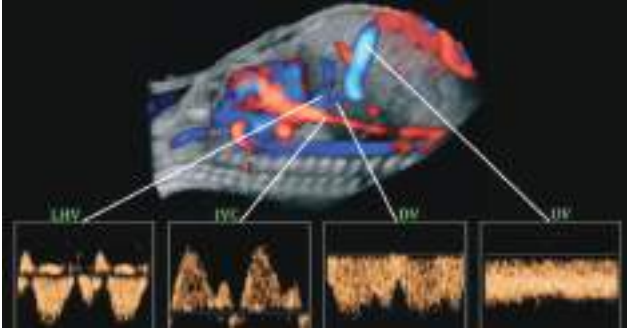
Figür 7: Sol brakiosefalik ven (işaretli) görüntüsü

6.Kesit-Bikaval kesit; Bikaval kesit, parasagittal planda, sağda elde edilir ve inferior ve superior vena kavanın sağ atriyum arka duvarına girişi görüntülenir (Figür 8). Normal koşullarda kaval venlerin çapları eşit büyüklüktedir.² VKİ'nın sağ atriyuma girdiği yerde Eustachian valv görülebilir.

Fetal venöz damarların Doppler dalga formları Figür 9'da gösterildi.³ Venlerde Doppler dalga formu trifaziktir. Venlerdeki trifazik akımlarda S ventriküler sistolü, D pasif diastolik fazı ve a ise atriyumun kasıldığı aktif diastolik fazı temsil eder.³ UV dalga formu nonpulsatildir, DV'da akım trifaziktir (S,D,a) ve sürekli öne doğrudur, ters akım normal koşullarda gözlenmez. VKİ, VKS, hepatik ve portal venlerde de akım trifaziktir ancak DV aksine ters akımların saptanması normaldir.³



Figür 8: Bikaval kesit, parasagittal planda, sağda elde edilir ve inferior ve superior vena kavanın sağ atriyum arka duvarına girişi görüntülenir (ra, sağ atriyum; svc, venakava superior; ivc, vena kava inferior; la, sol atriyum)



Figür 9: Fetal venöz damarların Doppler dalga formları (LHV, sol hepatic ven; IVC, vena kava inferior; DV, duktus venosus; UV, umbilikal ven)

Fetal Venöz Sistem Anomalileri

Fetal venöz sistem anomalileri, venöz sistemin oluştuğu 4 farklı embriyonik sistemdeki anormalliklerden kaynaklanır; umbilikal, vitelin, kardinal ve pulmoner.⁴ Yagel ve ark. fetal venöz sistem anomalilerini Tablo 2’de belirtildiği gibi sınıflandırmaktadır.⁴

Heterotaksi Sendromları

Heterotaksi sendromları organların sağ-sol yerleşimindeki lateralizasyon bozuklukları sonucu oluşur. Heterotaksi sendromlarının yenidoğanlardaki sıklığı 1/1000 dolayındadır

Tablo 2: Fetal venöz sistem anomalilerinin sınıflandırılması

1. Kardinal Venler

- Kompleks malformasyonlar: heterotaksi sendromları
- İzole malformasyonlar: persiste sol superior vena kava, kesintiye uğramış inferior vena kava vb

2. Umbilikal venler

- Kritik anastomozları oluşturmaması: duktus venosus agenezisi (intra veya ekstrahepatik şantlar)
- Persiste sağ umbilikal ven

3. Vitellin Venler

- Kritik anastomozları oluşturmaması
 - Komplet portal sistem agenezisi (portosistemik şant)
 - Sağ, sol veya her iki portal kolun parsiyel agenezisi (porto-hepato-sistemik şant)

4. Pulmoner venöz sistem anomalileri

- Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalileri
- Parsiyel Pulmoner Venöz Dönüş Anomalileri

ve konjenital kalp anomalilerinin yaklaşık %2-4'ünü oluştururlar.^{13,14} İki tipte heterotaksi sendromu vardır; aspleni ve polispleni. Asplenide, sol taraf gelişmemiştir (dalak tarafı), vücudun sol tarafı sağ tarafının ayna görüntüsündedir ve sağ atrial izomerizm vardır.⁴ Asplenide konjenital kalp anomalisi oranları çok yüksektir (%50-100) ve bunlara bağlı olarak da prognoz kötüdür.⁴ En sık rastlanan venöz anomaliler persiste sol VKS, total pulmoner venöz dönüş anomalisi ve sol-tarafli VKİ'dir.⁴ Polispleni de sol atrial izomerizm ve vücudun sağ tarafı sol tarafının ayna görüntüsündedir.⁴ Konjenital kalp anomalileri daha seyrek ve çoğu AV septal defekt ve komplet kalp bloğudur.⁴ Polispleni de karakteristik venöz malformasyon kesintiye uğramış VKİ ve azigoz ven ile VKS'a venöz dolaşımın akmasıdır. Ultrasonografide abdomenin transvers kesitinde (karın çevresi kesiti) ve kalbin 4 odacık kesitlerinde aortanın yanında dilate azigoz ven gözlenir. Sagittal kesitte de, inen aorta ve azigoz ven yan-yan olarak farklı yöndeki kan akımlarıyla görüntülenir.⁴

Persistan Sol Süperior Vena Kava

Persistan sol süperior vena kava (PSSVK), genel populasyonun %0.3-0.5'inde, konjenital kalp anomalisi olanların da %4'ünde bulunmaktadır.¹⁵ PSSVK sol anterior kardinal venin atrofiye olmadığı durumlarda oluşur ve proksimal sol anterior kardinal venin kalıntısıdır.⁴ Ultrasonografide kalbin 3VT kesitinde, duktal arkın solunda ilave venöz damar olarak gözlenir (Figür 10). PSSVK çoğunlukla koroner sinüs yoluyla sağ atriya dökülür ve koroner sinüs dilate görülebilir. PSSVK %10 olguda sol atriya döküne olur ve bu durumda doğum sonrası venöz kanın sistemik dolaşıma karışması nedeniyle siyanoza neden olabilir.⁴ Olguların yaklaşık %9-10'unda izoledir ve izole olgular klinik olarak anlamlı değildir.⁴ PSSVK çoğunlukla ilave kardiyak (ASD, AVSD, çift çıkışlı sağ ventrikül, konotrunkal anomaliler vb), yapısal (heterotaksi sendromu, özofagus atrezisi, diyaframa hernisi vb) ve kromozom anomalileri ile birlikte dir.⁴ Prognoz ilave anomalilerin varlığına bağlıdır.

Kesintiye Uğramış Inferior Vena Kava

Kesintiye uğramış VKİ, VKİ'nin en sık rastlanan anomalisidir ve kesinti çoğunlukla renal arter seviyesindedir.¹⁶ Alt ekstremiteden venöz dönüş, azigoz veya hemiazigoz venler yoluyla sağ veya sol VKS'ya olur.¹⁶ Kesintiye uğramış VKİ tanısında karın çevresi kesitinde omurganın önünde birbiriyle eşit büyüklükte iki damar, aorta ve azigoz (veya hemiazigoz) ven gözlenir (Figür 11).¹⁷ Azigoz veya hemiazigoz venler aortanın arkasında yer alır, VKİ ise normalde aortanın sağında ve önündedir. Fetusun sagittal kesitinde de VKİ seyri boyunca gözlenemezken, inen aortanın arkasında azigoz veni görüntülenebilir. Kesintiye uğramış VKİ çoğunlukla sol atrial izomerizm ile ilişkilidir. İlave yapısal ve kalp anomalileri de olabilir. İzole olgular hemodinamik sorun oluşturmazlar ve prognozları iyidir.¹⁷



Figür 10: Persistan sol süperior vena kava, 3VT kesitinde, pulmoner arterin solunda ilave venöz damar olarak gözlenir (RSCV, sağ superior vena kava; TR, t-rakea; Ao, aorta; MPA, ana pulmoner arter; LSCV, persistan sol süperior vena kava)



Figür 11: Kesintiye uğramış VKI tanısında karın çevresi kesitinde omurganın önünde birbiriyle eşit büyüklükte iki damar, aorta ve azigoz ven gözlenir (işaretli) (azigoz veni aortanın arkasında solunda)

Total veya Parsiyel Pulmoner Venöz Dönüş Anomalileri

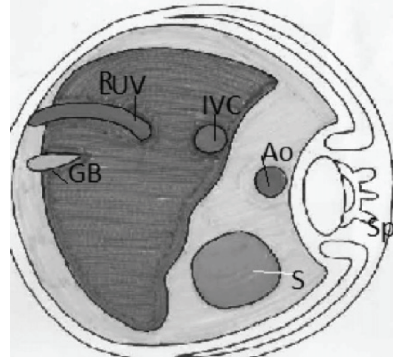
Pulmoner venöz dönüş anomalilerinde akciğerlerden gelen kan sol atriyumda gelmez. Bunun yerine direk veya vücuttaki başka bir ven yoluyla sağ atriyumda gelir. Dolayısıyla oksijenlenen kan vücuttaki organlara rahatça gönderilemez. Total pulmoner venöz dönüş anomalisinde (TAPVD) 4 pulmoner arter de sağ atriyumda dökülürken, parsiyel pulmoner venöz dönüş anomalisinde (PAPVD) bir veya daha fazla (tamamı değil) pulmoner arter sağ atriyumda bağlanmaktadır. TAPVD sıklığı konjenital kalp anomalili yenidoğanların %2'sinde, tüm canlı doğumların ise 10.000'de 0.9'unda bildirilmektedir.¹⁷ Dört pulmoner ven sol atriyum arkasında sol innominant ven yoluyla VKS'ya (suprakardiyak tip, %45'i), koroner sinüs veya direk olarak sağ atriyumda (kardiyak tip, %25'i), diyafram altında çoğunlukla portal venöz sisteme (infrakardiyak tip, %25'i) veya mikst tipte farklı formlarda sağ atriyumda bağlanabilirler.^{4,17} TAPVD'nin prenatal tanısı deneyimli ellerde dahi oldukça zordur. Pulmoner venlerin sol atriyumda açılışlarının gözlenmemesi durumunda şüphelenilmelidir. Kalbin 4-odacık görüntüsünde sol atriyum duvarı inen aortaya bitişiktir, TAPVD'de sol atriyum ile inen aorta arasında pulmoner venler gözlenebilir (Figür 12).¹⁷ 3VT kesitinde, duktal ark, aortadan geniştir ve en solda PSSVK konumunda venöz damar gözlenebilir, bu damar sol innominat ven yoluyla VKS'ya bağlanır.¹⁷ Koroner sinüs dilate olabilir, sağ atriyum dilatedir, sol atriyum küçüktür ve pulmoner venlerin sol atriyumda açılışları görüntülenemez.¹⁷ TAPVD ilave kardiyak (çoğunlukla heterotaksi sendromları) ve ekstrakardiyak anomaliler ile birlikte olabilir.¹⁷ Prognozları çok olumlu değildir ve doğum sonrası cerrahi müdahale gerektirir.¹⁷ PAPVD'in prenatal tanısı çok zordur.¹⁷ Scimitar sendromunda, sağ akciğer hipoplazisi eşlik eder ve ultrasonografik olarak kalp sağa doğru dönmüş olarak gözlenir.¹⁷ PAPVD doğum sonrası cerrahi müdahale gerektirir.



Figür 12: Kalbin 4-odacık görüntüsünde sol atrium duvarı inen aortaya bitişiktir, total pulmoner venöz dönüş anomalisinde sol atrium ile inen aorta arasında pulmoner venler gözlenebilir (LA, sol atrium; RA, sağ atrium; Dao, inen aorta)

Persistan Sağ Umblikal Ven

Persistan sağ umblikal ven (PRUV) 1/250-1/2500 gebelikte bir rastlanılan ve normalde regrese olması beklenen sağ UV'nin devam edip, sol UV'nin regrese olması durumudur.^{4,18} PRUV tanısı ultrasonografik olarak karın çevresi ölçümünün yapıldığı kesitte, safra kesesinin sağında sağ UV'nin gözlenmesi ile konulur (Figür 13). Normalde mide cebi en solda, safra kesesi en sağda ve umblikal ven iksinin ortasındadır ve sağa doğru döner. PRUV'da ise, UV en sağdadır ve sola mideye doğru döner, ortada ise safra kesesi vardır. Lide ve ark'ların 240 PRUV olgusunu değerlendirdikleri derlemesinde, %76'sının izole olduğu, %7.9'unda kardiak, %3.8'inde santral sinir sistemi, %6.3'ünde genitoüriner ve %1.3'ünde genetik sendromlar ile ilişkili olduğu belirlendi.¹⁹ İzole PRUV olguları, DV ile devamlılığında sorun yoksa normalin varyantı olarak kabul edilebilir.⁴ PRUV saptanan olgularda tüm sistemlerin detaylı olarak ultrasonografi ile değerlendirmesi önerilmektedir.⁴



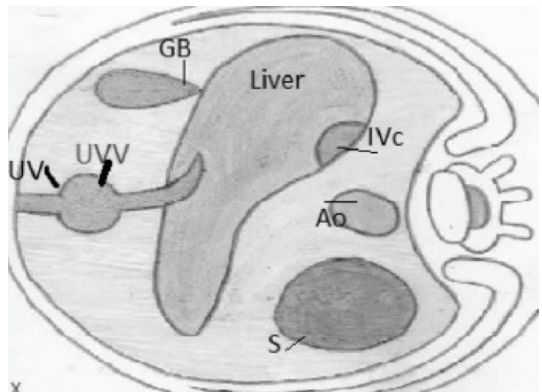
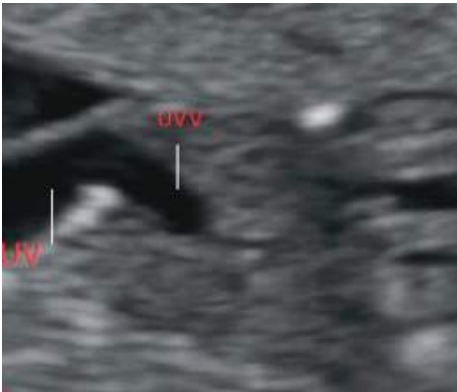
Figür 13: Persiste sağ umblikal ven görüntüsü, umblikal ven safra kesesinin sağında (UV, umblikal ven; GB, safra kesesi; S, mide; Ao, aorta; IVC, vena kava inferior) (Shah ve ark.²⁰)

Intraabdominal Umblikal Ven Varisi

Umblikal ven varisi, intraabdominal UV çapının ≥ 9 mm veya karaciğer içindeki UV çapından 1.5 kat'dan daha fazla geniş olması olarak tanımlanmaktadır.²⁰ Sıklığı 0.4-1.1/1000 olarak bildirilmektedir.^{4,21} Ultrasonografik olarak UV'nin karın içine girdiği yerden karaciğer alt duvarı arasına kadarki bölgede hipoekojen, kan akımının gözlemlendiği UV'deki genişleme olarak gözlenir (Figür 14). Di Pasquo ve ark'ların 250 olguyu değerlendirdikleri meta-analizlerinde, %19 olguda ilave yapısal anomali saptadılar ve ilave yapısal anomali olan olgularda kromozom anomalisi ve fetal kayıp oranlarını sırasıyla %19.6 ve %7.3 olarak belirlediler.²² İzole UV varisi olgularında ise kromozom anomalisi ve intrauterin fetal kayıp olmadığını saptadılar.²² İzole UV varisi olgularında prognoz genel popülasyona benzerdir.²² Ancak ilave yapısal anomaliler açısından fetusun detaylı olarak değerlendirilmesi gerekir.²²

Fetal Umblikal-Portal-Sistemik Venöz Şantlar

Fetusta umblikal-portal venöz sistem sırasıyla umblikal ve vitellin venlerden köken alır ve birlikte bir bütün oluşturarak oksijenden zengin umblikal vendeki kanın VKİ ve sağ atriyauma geçişini sağlar.¹ Üç farklı venöz sistem olan, umblikal ve portal venler ve duktus venosusdan herhangi birinin yokluğu veya anormal yerleşimi, değişik şantlar yoluyla kanın sistemik venlere aktarılmasına yol açar.¹ Nadir olarak rastlanılan bu tip anomaliler, Achrion ve ark'ları tarafından fetal umblikal-portal-sistemik venöz şantlar (UPSVS) olarak tanımlanmaktadır.²³ UPSVS, şant oluşturan damara bağlı olarak 3 tip'de sınıflandırılmaktadır; Tip 1, umblikal-sistemik şant, Tip II, duktus venosus-sistemik şant ve Tip III, portal-sistemik şant.²³ Portal-sistemik şant da kendi içinde Tip IIIa, intrahepatik portal-sistemik şant ve Tip IIIb, ekstrahepatik portal-sistemik şant olarak sınıflandırılmaktadır.²³ UPSVS sıklığı 10.000 doğumda 1.64 olarak bildirilmektedir.²⁴



Figür 14: Umblikal ven varisi (UV, umblikal ven; GB, safra kesesi; S, mide; Ao, aorta; IVC, vena kava inferior) (Shah ve ark.²⁰)

Umbilikal-sistemik şantta, UV sol portal ven-DV sistemi ile birleşmeyerek, direk olarak sistemik dolaşıma, sağ atriyuma, iliak vene veya VKİ'ya bağlanmaktadır.²³ Portal venin sol kolunun veya duktus venosusun agenezisi sonucu oluşmaktadır. Duktus venosus-sistemik şantta UV-PV-DV kompleksi intaktır, ancak DV VKİ'da normal açılma yerinden daha farklı bir yere veya hepatik vene açılmaktadır.²³ Portal-sistemik intrahepatik şantta, intrahepatik portal venöz sistem ile hepatik venler, ekstrahepatik şantta ise portal sistem ile sistemik venler (VKİ, iliak ve renal venler) arasında şant vardır.²³ Achrion ve ark'larının 44 UPSVŞ olgusunu retrospektif olarak değerlendirilmelerinde, duktus venosus-sistemik ve intrahepatik portal-sistemik şant gruplarında intrahepatik portal sistemin intakt olduğu ve dolayısıyla en iyi prognoza sahip oldukları belirlendi.²³ Umbilikal-sistemik ve ekstrahepatik portal-sistemik şant gruplarının ise en kötü prognoza sahip olduğu saptandı.²³ Kötü prognostik gruplarda intrahepatik portal sistemin anormal gelişimi veya gelişmemesi söz konusudur.²³

Duktus Venosus Agenezisi

Duktus venosus agenezisi, 550 ile 2500 fetusta 1 bildirilen nadir bir anomalidir.^{25,26} DV yokluğunda UV 3 şekilde yol alır; a- karaciğere uğramadan subdiyaframatik VKİ, iliak veya renal venlere bağlanabilir (umbiliko-sistemik şant), b-direk olarak sağ veya sol atriyuma bağlanabilir, c-karaciğer içinde normal seyrini devam ettirerek portal sinüse ve oradan da hepatik venler yoluyla VKİ'ya bağlanır.¹⁷ DV agenezisinde sistemik venöz dolaşım arttığından kalbin yükü de artar ve kalp yetmezliği gelişebilir.^{4,17} DV agenezisi %50'ye yakın oranlarda portal venöz sistem yokluğu ile birliktedir ve bu durum da prognoz üzerine en etkili faktörlerden biridir.¹⁷ Ayrıca kardiyak ve ekstrakardiyak yapısal ve kromozom anomalileri ile de ilişkilidir.²⁷ Pacheco ve ark'ı 410 olguyu içeren sistematik derlemelerinde, 340 (%82.9) fetusta ilave yapısal veya kromozom anomalisi olduğunu bildirdiler.²⁷

DV agenezisi tanısı, ultrasonografik olarak DV'un gözlenmemesi ile konulur. Kardi-yomegali, portal sinüsün dilate gözlenmesi veya fetal hidrops bulguları oluşabilir.¹⁷ Portal venöz sistem yokluğu olasılığının arttığı umbiliko-sistemik şant ve ilave yapısal veya kromozom anomalilerinin olduğu olgularda prognoz kötüdür.^{17,27} İzole DV olgularında prognoz iyidir, ancak kalp yetmezliği bulguları açısından takip edilmeleri gerekir.¹⁷ İzole DV olgularında umbiliko-sistemik şantın çapı dar ise kalbin yüklenmesi az olur ve prognoz daha iyidir.¹⁷

Portal Venöz Sistem Agenezisi

Portal venöz sistem vitellin venlerden köken alır. Portal venöz sistemin total olarak yokluğunda vitelin venlerin portal sisteme dönüşümü ve UV ile birleşmesi gerçekleşemez. Bu durumda portal venöz dolaşım karaciğerden geçmeden sistemik venöz dolaşıma do-

külür. Morgan ve Superina 1994 yılında ilk defa 200 yıl önce Abernethy tarafından tanımlanan konjenital portosistemik şantı sınıflandırdılar.²⁸ Bu sınıflandırmaya göre, Tip I'de (klasik Abernethy sendromu) karaciğer içindeki portal venöz sistemin tamamının agenezisi söz konusudur ve portal kan bütünüyle VKİ'a dokülür (portosistemik şant). Tip II'de parsiyel portal sistem agenezisi söz konusudur, karaciğer içinde kısmi (sol portal ven) venöz dolaşım vardır ve bir kısım portal kan portohepatik şant yoluyla sistemik dolaşıma aktarılır. Tip I ayrıca 2'ye ayrılabilir; Ia'da mezenterik superior ve dalak venleri ayrı ayrı VKİ'a açılırken, Ib'de birleştikten sonra VKİ'a açılır.²⁹ Portosistemik şant, portal kanının karaciğerden geçmemesi nedeniyle doğum sonrası hipergalaktozemi, hiperbilüribinemi ve hiperamonyemiye neden olur.⁴ Karaciğerde fokal nodüler hiperplazi, adenom, hepatosellüler karsinom, karaciğer yetmezliği ve ensefalopatiye neden olur.⁴ Portal venöz sistemin total olarak yokluğu ilave yapısal ve kromozom anomalileri ile de ilişkilidir.^{4,29} Total portal venöz sistem agenezisinde prognoz kötüdür.^{4,29} Parsiyel venöz sistem agenezisinde (Tip II) ise ilave yapısal ve kromozom anomalisi yok ise prognoz olumludur.²⁹

Kaynaklar

- 1- Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, et al. (2010) The fetal venous system, part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36: 93-111
- 2- Sinkovskaya E, Klassen A, Abuhamad A (2013) A novel systematic approach to the evaluation of the fetal venous system. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 18:269-278
- 3- Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM et al (2010) The fetal venous system, Part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35: 741-750
- 4- Yagel S, Shen O, Cohen SM, Valsky DV (2019) The fetal venous system: Normal embryology, anatomy, and physiology and the development and appearance of anomalies. In Yagel S, Silverman NH, Gembuch U (eds) *Fetal Cardiology: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Diseases*, Third Edition. London, Taylor & Francis Group, pp 443-464
- 5- Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS et al (2001) The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18: 598-604
- 6- Kivilevitch Z, Gindes L, Deutsch H, Achiron R. (2009) In-utero evaluation of the fetal umbilical-portal venous system: two- and three-dimensional ultrasonic study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34: 634-642
- 7- Kiserud T, Acharya G. (2004) The fetal circulation. *Prenat Diagn*, 24: 1049-1059
- 8- Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S. (2006) Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28: 126-136
- 9- Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C et al (2000) Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279: H1256-H1263
- 10- Yagel S, Cohen SM, Val DV et al (2019) Simplifying imaging of the abdominal fetal precordial venous system *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53: 571-575

- 11- Sinkovskaya E, Horton S, Talley K, et al (2011) Fetal azygos vein: visualization, biometry and blood flow pattern between 11 and 40 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38:75-6. (Abstract OP07.04).
- 12- Sinkovskaya E, Abuhamad A, Horton S, et al (2012) Fetal left brachiocephalic vein in normal and abnormal conditions. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40:542-8
- 13- Berg C, Geipel A, Kohl T et al (2005) Fetal echocardiographic evaluation of atrial morphology and the prediction of laterality in cases of heterotaxy syndromes *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26:538-45
- 14- Bowers PN, Brueckner M, Yost HJ (1996) The genetics of left-right development and heterotaxia *Semin Perinatol*, 20:577-88
- 15- Galindo A, Gutiérrez-Larraya F, Escribano E et al. (2007) Clinical significance of persistent left superior vena cava diagnosed in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30:152-61
- 16- Allan LD, et al. (2000) Abnormalities of the systemic and pulmonary venous connection. In Allan LD (eds). *Textbook of fetal cardiology*. London, Greenwich Medical Media Limited, pp. 105-14
- 17- Charakida M, Simpson J (2018) Abnormalities of the Systemic and Pulmonary Veins. In Simpson J, Zidere V, Miller OI (eds.) *Fetal Cardiology*. London, Springer International Publishing AG, pp 153-168
- 18- Krzyżanowski A, Swatowski D, Gęca T et al (2019) Prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein – Incidence and clinical impact. A prospective study *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 59: 77-81
- 19- Lide B, Lindsley W, Foster MJ et al (2016) Intrahepatic Persistent Right Umbilical Vein and Associated Outcomes. A Systematic Review of the Literature. *Ultrasound Med*, 35:1-5
- 20- Shah D, Shah N (2018) Sonographic Evaluation of Umbilical Vein. *J Fetal Med*, 5:185-191
- 21- Beraud E, Rozel C, Milon J, Darnault P (2015) Umbilical vein varix: Importance of ante and post-natal monitoring by ultrasound. *Diagn Interv Imag*, 96: 21-26
- 22- Di Pasquo E, Kuleva M, O’Gorman N et al (2018) Fetal intra-abdominal umbilical vein varix: retrospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51: 580-585
- 23- Achiron R, Kivilevitch Z. (2016) Fetal umbilical-portal-systemic venous shunt: in-utero classification and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47:739-47
- 24- Wu H, Tao G, Cong X et al (2019) Prenatal sonographic characteristics and postnatal outcomes of umbilical-portal-systemic venous shunts under the new in-utero classification. A retrospective study. *Medicine*, 98:2
- 25- Staboulidou I, Pereira S, Cruz J et al (2011) Prevalence and outcome of absence of ductus venosus at 11(+ 0) to 13(+ 6) weeks. *Fetal Diagn Ther*, 30:35-40
- 26- Iliescu DG, Cara ML, Tudorache S, et al. (2014) Agenesis of ductus venosus in sequential first and second trimester screening. *Prenatal Diagn*, 34:1099-105
- 27- Pacheco D, Brandão O, Montenegro N, Matias A (2019) Ductus venosus agenesis and fetal malformations: what can we expect? – a systematic review of the literature. *J Perinat Med*, 47: 1-11
- 28- Morgan G, Superina R. (1994) Congenital absence of the portal vein: Two cases and a proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg*, 29:1239-1241
- 29- Achiron R, Gindes L, Kivilevitch Z et al (2009) Prenatal diagnosis of congenital agenesis of the fetal portal venous system. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34: 643-652

Bölüm 12 | Solunum Sistemi Anomalileri

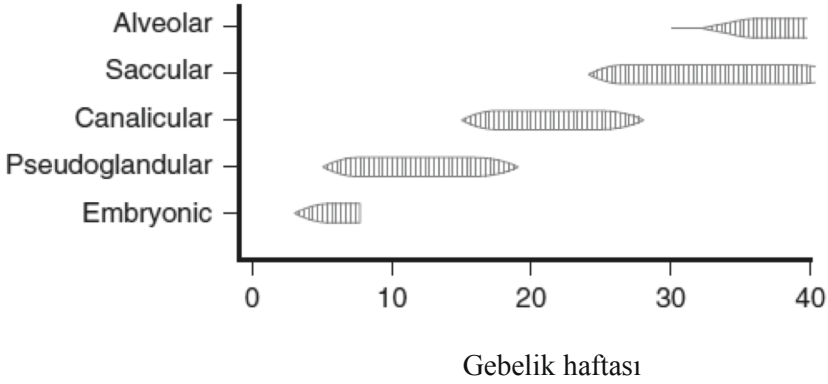
Rıza Madazlı

Solunum sistemi anomalilerinin sıklığı 2500 – 8000 canlı doğumda 1 oranında bildirilmektedir.¹ Solunum sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu, üst solunum yolu, alt solunum sistemi- bronşial, arteriyel, venöz ve lenfatik, göğüs kafesi hacmi, göğüs kafesi iskelet yapısı ve nöromusküler fonksiyonun normal gelişimi ile ilişkilidir.² Bahsi geçen yapılardaki gelişim defektleri anatomik gelişimi etkileyerek konjenital akciğer malformasyonlarının oluşmasına neden olur. Konjenital akciğer malformasyonlarının bir kısmı prenatal dönemde ultrasonografi ile görülebilir, bir kısmı mediastinal şift gibi indirek bulgular ile saptanabilir, bir kısmı jeneralize sendromun bir parçasıdır (ör., asfiktik torasik sendrom), bir kısmı da postnatal dönemde bulgu verdikten sonra tanınır.²

Fetal dönemde gaz alış-verişi plasenta yoluyla olur, akciğerlerin etkisi yoktur. Doğum sonrası ise akciğerlerin bu fonksiyonu yaşamın idamesi için hemen devralması gerekir. Doğum öncesi akciğerler içi sıvı dolu, kan dolaşımı sınırlı organlar iken, doğum sonrası içindeki sıvıyı boşaltmış, fetal sekresyonu durdurmuş, yeterli surfaktan üretimi ile yüzey gerilimini azaltmış ve sağ ventrikülden gelen kanın tamamını alacak şekilde pulmoner vasküler rezistansı azaltmış organlar haline dönerler.³ Fetal gelişim süresince akciğerler doğum sonrası döneme uyum sağlayacak şekilde önemli gelişim ve değişimlere uğrarlar.³ Solunum sistemi anomalileri nedeniyle fetal akciğer matürasyonu engellenirse veya erken doğum sonucu akciğerler yeterince matüre olmadan doğum gerçekleşirse, doğum sonrası solunum sistemine bağlı morbidite ve mortalite gelişir.³ Solunum sistemine ait anomalilerin prenatal tanısı, intrauterin tedavi veya çoğunlukla uygun doğum koşulları ve postnatal tedaviyi düzenleyerek perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasına olanak sağlar.^{1,4}

Fetal Akciğer Gelişimi

Fetal akciğer gelişimi 5 evreye ayrılmaktadır; embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar (Figür 1).⁵ Evreler arası geçişler keskin sınırlarla ayrılmamıştır, birbirleri üzerine geçebilmektedir, akciğerin farklı bölümlerinde farklılıklar gösterebilmekte ve fetuslar arasında da bireysel farklılıklar olabilmektedir.⁶



Figür 1: Fetal akciğer gelişim evreleri

Embriyonik Evre (4-7 gebelik haftası); Primitif barsak oluştuktan sonra akciğer tomurcuğu özofagusun gelişeceği bölgenin önünde ortaya çıkar ve 4. gebelik haftasında 2'ye bölünür (ana bronşlar).⁶ Ana bronşlardan lobar tomurcuklar oluşur (3 sağ ve 2 sol). Lobar tomurcuklar da bölünerek 6. haftanın sonunda bronkopulmoner segmentlerin tamamı oluşur.⁶ Primitif akciğerin bronkopulmoner ağacı endoderm kökenli epitel ile döşelidir.⁵ Vaskülogenezis, 6. aortik arkdan köken alan 2 pulmoner arterin gelişen akciğer tomucuklarının etrafındaki mezenkime infiltre olmasıyla başlar.⁵ Ortaya çıkan vasküler pleksus sistemik venöz drenaj sistemine bağlanır. Yedinci gebelik haftasında erişkin tip santral vasküler ve solunum yolu yapıları oluşmuştur.⁵

Psödoglandüler Evre (5-17 gebelik haftası); Bu evrede solunum yolu tomurcukları hızla dallanarak çoğalır ve 16. hafta sonunda trakeabronşial ağaç (trakeadan terminal bronşiolle kadar) tamamlanır.⁶ Oluşan bronşiollelerin etrafında da kapiller damar yumakları oluşur.⁶ Solunum yollarındaki epitel hücreleri de silyalı, goblet ve müköz gland hücrelerine farklılaşmaya başlarlar (11-13. gebelik haftası).³ Embriyonik ve psödoglandüler evreler aslında bir bütündür ve birlikte psödoglandüler evre olarak da değerlendirilebilir.³

Kanaliküler Evre (16-26 gebelik haftası); Kanaliküler evrede solunum yolları genişler ve uzar. Terminal broşiolleler oluşur, kapillerler alveoler hücreler ile yakınlaşır.⁶ Yirminci gebelik haftalarında solunum yolunu döşeyen kuboidal epitel düzleşerek tip1 ve tip 2 epitel hücrelere farklılaşır.⁵ Tip1 hücreler alveolar yapının çoğunun içini döşer, tip 2 hücrelerde de surfaktanın depolandığı lameller cisimler oluşur.⁵ Kanaliküler evrenin sonlarına doğru fetus doğum sonrası soluma yeteneğini kazanmaya başlar.³

Sakküler Evre (25-40 gebelik haftası); Bu evrede intersisyal doku incelik, kollajen ve elastik lifler azalır, alveol içindeki hava ile kapiller sistem arasındaki mesafe azalır.³ Sürfaktan üreten tip 2 hücreler çoğalır ve neonatal akciğer stabilitesini sağlayacak yeterli surfaktan sağlanır.³

Alveolar Evre (36 hafta-1,2 yaş); Doğum sonrası bronşiol, alveol ve surfaktan üretiminin devam ettiği süreçtir.³ Gaz değişimini sağlayan alveolar yapıların gelişiminin sağlandığı ve birkaç milyon alveolusun oluşumunun tamamlandığı dönemdir.³ Fetal akciğer gelişim evreleri ve özellikleri Tablo 1’de belirtildi.³

Akciğer gelişimi, akciğerin fiziken büyümesi ve fonksiyonel olarak matürasyonu anlamlarına gelir. Fiziken büyüme, amnios sıvı miktarına (ağır oligohidramniosta hipoplazi), intratorasik hacime, akciğer içindeki sıvı miktarı ve basıncına ve solunum hareketlerine bağlıdır.⁶ Akciğerin fonksiyonel matürasyonu ise yapısal (elastik yapısı) ve biyokimyasal (surfaktan) faktörlere bağlıdır.⁶ İntrauterin hayatta, pulmoner vasküler sistem, yüksek dirençli, yüksek basınçlı düşük akımlı bir sistemdir.⁶ Fetusta gaz alış-veriş plasenta yoluyla olur, pulmoner dolaşım gelişen akciğerlerin gereksinimini karşılamaya yöneliktir. İntrauterin dönemde sağ kalp dominansı vardır ve kardiyak outputun 2/3’ü sağ kalptendir.⁶ Ancak sağ kalpten pompalanan kanın 20. gebelik haftasında %20’si, 30. gebelik haftasında ise yaklaşık %25’i akciğerlere gider, geriye kalan büyük kısmı duktus arteriozus yoluyla inen aortaya geçer.⁶ Fetal hayatta pulmoner vasküler direnç yüksektir, doğumla birlikte direnç düşer ve pulmoner kan dolaşımı artar.⁶

Tablo 1: Fetal akciğer gelişim evreleri ve özellikleri

Evre	Hafta	Özellik
Embriyonik	4-7 hafta	Ön barsak ventral tomurcuk oluşumu, solunum yolu tomurcuklanma, vasküler konneksiyonların oluşması
Psödoglandüler	5-17 hafta	Bronşiyal ve pulmoner vasküler yapıların oluşması
Kanaliküler	16-26 hafta	Solunum yolu ve damar oluşumuna devam, tip 1 ve 2 hücrelerin farklılaşması, surfaktan üretim başlaması, kan-hava bariyerin incelmesi
Saküler	25-40 hafta	İlave solunum yolu formasyonu, gaz değişiminin sağlandığı alveolerin dilatasyonu, surfaktan sisteminin matürasyonu
Alveolar	36 hafta-18 ay	Sekonder septumların gelişimi ile alveolar yapıların çoğaltılması

Konjenital Akciğer Lezyonları

Prenatal ultrasonografi ile saptanan akciğer lezyonlarının isimlendirilmesinde histolojik değerlendirmeye dayanan tanıları yerine “konjenital akciğer lezyonları veya malformasyonları” deyiimi kullanılmaktadır.⁷ Malformasyonların makrokistik, mikrokistik (ekojenik) veya karışık görünümde olduğu, boyutu, lokalizasyonu, arteriyel dolaşımı (sistemik veya pulmoner), mediastinal şift, plevral effüzyon, asit veya hidrops bulgularının varlığının belirtilmesi önerilmektedir.⁷ Prenatal tanı konulan başlıca konjenital akciğer malformasyonları Tablo 2’de gösterildi.

Konjenital Pulmoner Havayolu Malformasyonları (CPAM)

Konjenital pulmoner havayolu malformasyonu (Congenital Pulmonary Airway Malformation, CPAM), konjenital kistik adenoid malformasyon (CCAM) yerine kullanılmaktadır.² Stoker, CCAM’ların tamamının kistik ve adenomoid olmamasından dolayı, CCAM yerine CPAM denmesini önermektedir.⁸ CPAM sıklığı 25.000-30.000 canlı doğumda 1 oranında bildirilmektedir ve en sık saptanan (%30-40) fetal torasik lezyonlardır.^{9,10} Stoker sınıflamasına göre CPAM’ların tipleri ve özellikleri Tablo 3’de belirtildi. Tip1 lezyonlar büyük kistler (>2cm), tip 3’ler küçük kistler (<0.5cm), tip 2’ler ise her ikisini birden içerir. CPAM’ın akciğer gelişim evrelerinin farklı aşamalarında fokal olarak duraksaması sonucu olduğu kabul edilmektedir; CPAM bronşiyolar tipleri olan 1, 2 ve 3 psödoglandüler evrede, tip 4 ise sakküler evrede duraksamıştır.^{9,11} CPAM çoğunlukla tek taraflıdır (%95), sağ ve sol akciğerler eşit oranda etkilenir ve çoğunlukla alt loblarda lokalizedir.⁴

Tablo 2: Prenatal tanı konulan başlıca konjenital akciğer malformasyonları

Makrokistik Lezyonlar

- Konjenital pulmoner havayolu malformasyonu
- Bronkojenik kist
- Bronşial atrezi
- Konjenital lobar amfizem
- Pleropulmoner blastoma

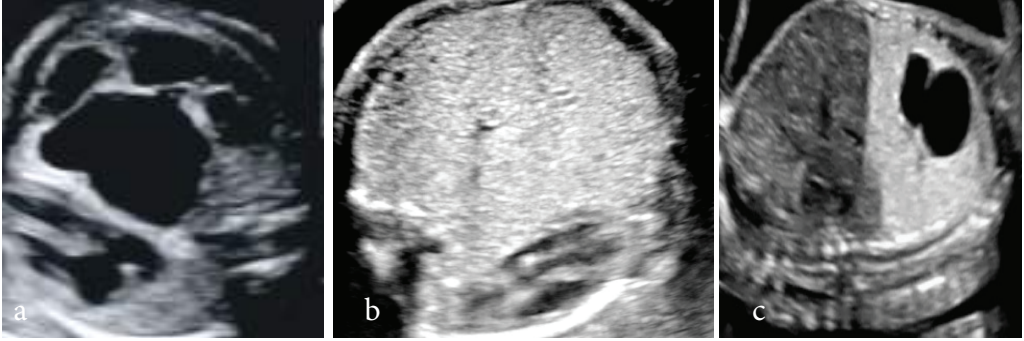
Mikrokistik Lezyonlar

- Konjenital pulmoner havayolu malformasyonu
- Pulmoner sekestrasyon
- Trakeal ve laringeal atrezi
- Mediastinal teratom
- Rabdomiyom

Tablo 3: Stoker sınıflamasına göre konjenital pulmoner havayolu malformasyonlarının (CPAM) tipleri ve özellikleri

Tip	Sıklık (%)	Köken	Lokalizasyon	Özellik	İlave anomali
0 (asinar displazi)	1-3	Trakea/bronş	Tüm akciğer	Yaşamla bağdaşmaz	Diğer sistem anomalileri
1	60-70	Bronş/ bronşiol	%95 tek lob	2-10 cm makrokist psödostrafiye kolumnar epitel en iyi prognoz	Nadir
2	15-20	Bronşiol	Tek lob	Tek veya multipl <2 cm Kuboid veya kolumnar epitel	Diğer anomali (%7-50)
3	5-10	Bronşiol/ alveol	Tüm akciğer veya tek lob	Solid görünümde, mikrokistik <0.5 cm, kuboid epitel	
4 (blastoma)	<10	Alveol/ distal asinar	Tek lob	Multilokule büyük kist (>10cm) yassılaştırmış epitel hücreleri	Nadir

Prenatal ultrasonografide, akciğer içinde çoğunlukla alt loblara lokalize kistik yapılar içeren hiperektojen kitle olarak gözlenir.^{2,4} Tip1 lezyonlarda büyük kistler (2-20cm) mevcutken, tip 3 lezyonlar (mikrokistik) hiperektojen solid kitle olarak gözlenir (Figür 2).^{2,4} Kitlenin özofagusu basısı veya aşırı sıvı üretimine bağlı olarak polihidramnios gelişebilir.¹² Büyük kitlelerde, kitle etkisine bağlı mediastinal şift ve fetal hidrops gelişebilir.⁴ İzole CPAM'larda kromozom anomalisi riski anlamlı olarak artmamaktadır.¹³ İlave yapısal anomali oranları genel olarak %5-12 dolayında ve Tip 2'de daha sık olarak bildirilmektedir.^{9,13} Ultrasonografi ile tanı konulduğunda kitlenin anatomik lokalizasyonu, bronş ağacı ile ilişkisi, kistlerin sayısı ve en büyük kistin ölçümünün belirtilmesi önerilmektedir.¹⁴ Fetal MRI tanıda yardımcı olabilir.⁹ Prenatal hiperektojen akciğer lezyonu saptandığında ayrıntı tanıda CPAM, sekestrasyon, bronkojenik veya nöroenterik kist ve diyafragma hernisi düşünülmelidir.¹⁴ Renkli Doppler USG, lezyonun besleyici damarlarının kökenini belirlemede kullanılır; sekestrasyonda damarlanma sistemik dolaşımdan olurken, CPAM'da pulmoner sirkülasyondandır.¹⁵



Figür 2: Konjenital pulmoner havayolu malformasyonu ultrasonografik görünüm a-Tip1 makrokistik,büyük kistik yapılar, b-Tip3 mikrokistik, hiperekojen kitle c-Tip2 karışık, büyük bir kist ve hiperekojen görünüm

CPAM'ların yaklaşık %40'ında akciğerdeki lezyonda büyüme olmaktadır ve bu da çoğunlukla ortalama 26. gebelik haftasına kadar devam etmekte ve daha sonra da stabil kalmaktadır.⁴ Akciğerdeki lezyonların önemli bir kısmı 32-34 gebelik haftası ve sonrasında gerileyebilir veya tamamen kaybolabilir.^{9,16} Mikrokistik lezyonlarda spontan regresyon olasılığı makrokistiklere kıyasla daha fazladır.⁹ Prognoz üzerine etkili en önemli faktör fetal hidrops varlığıdır.^{2,9} Hidrops olmayan CPAM olgularında surviv %95'in üzerindeyken, hidropsun eşlik ettiği olgularda %5'den daha azdır.¹⁷ Fetal hidrops, boyut olarak çok büyük olan, mediastinal şift veya vena kava obstrüksiyonu yapan lezyonlarda oluşmaktadır.^{2,9,18} Fetal hidrops asit, plevral ve perikardiyal effüzyon, cilt ve skalp ödemi ile birliktedir, plasentomegali eşlik edebilir.¹⁹ Kitle toraks oranının %56'nın üzerinde olması, makrokistik yapı ve diyafragma eversiyonu olması fetal hidrops gelişme riskini arttıran faktörler olarak ortaya konmuştur.² Crombleholme ve ark. CPAM hacim oranının (CPAM volume ratio (CVR)) fetal hidrops, intrauterin müdahale ve perinatal surviv oranlarını belirlemede etkili bir belirteç olduğunu belirlediler.²⁰ CVR, CPAM hacminin ((krani-okaudal cm x anteroposterior cm x mediolateral cm) x 0.52) / kafa çevresine oranı olarak hesaplanmaktadır ve 1.6 ve üzerindeki değerlerde fetal hidrops gelişme riski artmaktadır (CVR <1.6, %2 fetal hidrops vs CVR>1.6 %80 fetal hidrops).²⁰

Fetusta hidrops gelişirse %95'in üzerinde perinatal kayıp söz konusudur.² Fetal hidrops olgularında akciğer lezyonunun kitle etkisini azaltmak, komplikasyonları önlemek ve olumlu sonuçlar elde edebilmek amacıyla uygulanan prenatal fetal girişimler; a-maternal betametazon uygulaması, b- torakosentez, c-torako-amniyotik şant, d- perkutanöz skleroterapi enjeksiyonu, e- radyofrekans ablasyon, f-laser ablasyon ve g-açık fetal cerrahi ile kitle rezeksiyonudur.² Makrokistik lezyonlarda, kisti boşaltmak amacıyla trokossentez uygulanabilir, ancak çoğunlukla kist kısa sürede tekrar dolar.² Makrokisti olan,

hidrops veya mediastinal şifti ve kötü prognozu olan olgularda 20 ile 32 gebelik haftaları arasında torakoamniyotik şant (TAŞ) uygulamasının olumlu sonuçlar oluşturabileceğine yönelik çalışmalar vardır.^{21,22,23} TAŞ uygulanan 68 fetusta surviv oranı hidropik olanlarda %68, non-hidropiklerde %87.5 olarak bildirilmektedir.¹⁷ Maternal betametazon uygulamasının (12 mg im 24 saat arayla 2 doz) CPAM lezyonlarında küçülmeye yol açtığı bildirilmektedir.^{2,24,25} Büyük ve hidropsa neden olan CPAM lezyonlarında fetal cerrahi müdahalelerden önce maternal betametozon uygulanmasının 1. seçenek tedavi olarak denenmesi önerilmektedir.^{2,9,25} Ayrıca CPM>1.6 olan olgulara maternal betametazon uygulamasının fetal hidrops gelişimini azalttığı bildirilmektedir.^{24,25,26}

Prenatal CPAM saptanan gebeliklerde, fetal tedavi uygulanacak ise veya ilave yapısal anomalisi varsa karyotip analizi önerilmektedir.²⁷ İlave yapısal anomalilerin saptanmasına yönelik detaylı anomali taraması (fetal ekokardiyografi dahil) yapılmalıdır.²⁷ CVR hesaplanmalıdır, CVR <1.6 ve dominant büyük kist yoksa fetal hidrops gelişme riski %2 dolayındadır.²⁷ Haftada bir sonografi ile lezyonun büyüklüğü ölçülmeli ve CVR hesaplanmalıdır.²⁷ Lezyonun büyüklüğü platosuna ulaştıktan sonra hidrops gelişme riski yoktur.²⁷ Dominant büyük kist varsa CVR< 1.6 olsa da, fetal hidrops gelişebilir ve hidrops gelişirse de erkenden TAŞ uygulanabilir.²⁷ CVR>1.6 olan olgularda fetal hidrops gelişme olasılığı %80 dolayındadır, maternal steroid tedavisi yapılmalı ve hidrops açısından haftada bir takibe alınmalıdır.²⁷ Makrokistik lezyonlarda TAŞ uygulanabilir, mikrokistik lezyonlar ise yakından takip edilmeli ve doğum planlanmalıdır. Prognozu kötü olan hidropik fetuslarda doğumda EXIT (ex utero intrapartum) işlemi ile plasental dolaşım durdurulmadan fetus entübe edilerek cerrahi rezeksiyon uygulanabilir.⁹ CVR>1 olan olguların doğumu neonatal solunum problemi yaşanabileceğinden 3. basamak merkezlerde planlanmalıdır.²⁷ Semptomatik yenidoğanlarda lezyonun rezeksiyonu erken neonatal dönemde, asemptomatiklerde ise 3- 6 aylıkken yapılmaktadır.²⁷

Bronkopulmoner Sekestrasyon (BPS)

Bronkopulmoner sekestrasyon (BPS), trakeobronşial ağaç ile ilişkisi olmayan, non-fonksiyonel akciğer dokusu içeren ve arteriyel kan akımını pulmoner dolaşımdan değil de sistemik dolaşımdan (patognomik bulgu), çoğunlukla da inen aortadan alan lezyonlardır.²⁸ BPS intralobar veya ekstralobar yerleşimli olabilir.² İntralobar lezyonlar akciğer dokusu içinde yerleşimlidir ve akciğer plevrası ile sarılıdır.²⁸ Ekstralobar olanlar ise intratorasik veya ekstratorasik yerleşimli olabilirler ve akciğer plevrası ile değil, kendi plevraları ile sarılırlar.²⁸ İntratorasik lezyonlar göğüs kafesi içinde akciğer dokusu dışında perikardial kesede veya mediastende yerleşimlidir.²⁸ Ekstratorasik olanlar ise karın boşluğu içinde ve büyük oranda sol diyafram altına yerleşimlidir.²⁸ Ekstralobar BPS'lerde venöz direnaja vena kava, azigoz veni veya sağ atriuma, intralobar BPS'lerde ise pulmoner venlere olur.¹ Ekstralobar BPS'lerde ilave yapısal anomali oranı %60, intralobarlarda ise %14 olarak bildirilmektedir.²⁹

BPS, ultrasonografik olarak hiperekojen solid bir kitle olarak gözükür ve renkli Doppler ile besleyici damarı görüntülenir (Figür 3). İntralobar BPS'ler çoğunlukla sol alt lobda, ekstralobar olanlarda çoğunlukla göğüs kfesinin sol tarafına yerleşimlidir.² BPS'ye mediastinal şift, plevral efüzyon, hidrops ve polihidramnios eşlik edebilir.²⁷ Fetal hidrops kötü prognostik bulgudur ve perinatal mortalite %75-80'lere yükselir.^{30,31} Komplike olmayan BPS olgularında surviv %95'lerin üzerindedir.²⁷ BPS tanısı konulan olgularda fetal karyotip analizi ve detaylı ultrasonografik değerlendirme önerilmektedir.²⁷ Ultrasonografi ile lezyonun büyüklüğünün takibi yapılmalıdır. Hidrotoraks gelişen olularda, 30. gebelik haftasından önce torakoamniyotik şant uygulanabilir.²⁷ Hidrops veya hidrotoraks gelişen olgularda lezyonun besleyici damarının laser ile fotokoagülasyonu diğer bir fetal tedavi yöntemidir.²⁷ Laser fotokoagülasyon uygulanan 21 olgunun derlemesinde, %95 başarı oranı bildirilmektedir.^{27,32} Prenatal BPS tanısı konulan olgular uygun koşulları içeren ter-siyer merkezlerde doğurtulmalıdır.²⁷

Bronkojenik Kistler

Bronkojenik kistler embriyonik gelişim sırasında primitif özofagus veya trakeobranşial ağacın anormal tomurcuklanması sonucu oluşur.⁴ Primitif barsaktan akciğer tomurcuğu gelişimi öncesi veya sırasında oluşan lezyonlar mediastende (%30), daha sonra oluşanlar ise akciğer dokusu içine lokalizedir.³³ Kist duvarı histolojik olarak silyalı epitel ile döşelidir ve kıkırdak, düz kas, mukus gland gibi solunum yolu elemanlarını içerir.⁴

Bronkojenik kistler, çoğunlukla sağ tarafta akciğerin ortasına lokalize 2-10 cm çaplı tek uniloküler kistik yapılar olarak gözlenirler (Figür 4).⁴ Nadiren multipl ve akciğerlerin periferinde ve subdiyaframatik yerleşimli olabilirler.⁴ Bronkojenik kistler çoğunlukla prenatal ciddi sorun oluşturmazlar ve doğum sonrası gerekiyorsa cerrahi olarak çıkartılırlar.² Çok nadiren büyüyerek akciğer dokusuna baskı ve fetal hidropsa neden olabilirler.⁴ Bu durumlarda kistin aspirasyonu veya kist ile amnios sıvısı arasına şant takılabilir.⁴

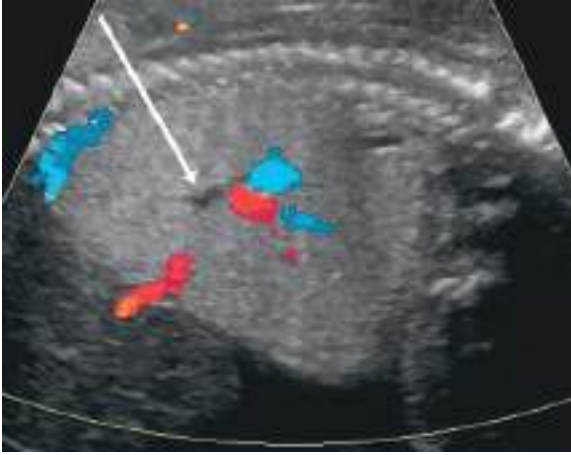


Figür 4: Bronkojenik kist, tek uniloküler kistik yapı

Bronkojenik kistlerin, tek dominant kist içeren makrokistik CPAM'lardan ayırımı güçtür. Göğüs kafesi içinde kistik yapılar olarak, özofagus kistleri ve notokordan köken alan nöroenterik kistlerde olabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir.⁴ Nöroenterik kistler, posterior mediastene yerleşimli ve omurga ile ilişkilidir ve hemivertebral gibi omurga anomalileri sıklığıdır.⁴

Bronşial Atrezi

Lobar, segmental veya subsegmental bronş tıkanıklığı veya bronşların kesintiye uğraması anlamına gelir.² Tıkanıklığın distalinde kalan akciğer bölümünde kistik dejenerasyon ve fetal akciğer sıvısının birikimine yol açar. Lobar bronşial atrezi konjenital lobar amfizeme neden olabilir.⁴ Ultrasonografik olarak büyük hiperekojen diyaframa baskı yapan bir kitle olarak gözlenir ve kitle içinde sıvı dolu ince hava yolları gözlenebilir (Figür 5).⁴ Mediastinal şift ve fetal hidropsa yol açabilir. Mikrokistik CPAM'dan ayırımı güçtür, fetal MRI ayırıcı tanıda yararlı olabilir.⁴ Prenatal tedavisi yoktur, uygun koşullara sahip merkezlerde doğurtulmaları gerekir.



Figür 5: Bronşial atrezi ultrasonografik görünüm. Büyük hiperekojen diyaframa baskı yapan heterojen kitle ve kitle içinde sıvı dolu ince hava yolları

Konjenital Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonu Sendromu (CHAOS)

Konjenital üst solunum yolu obstrüksiyonu sendromu [Congenital High Airway Obstruction Syndrome (CHAOS)] larinks veya trakeanın atrezi veya stenoza sonucu oluşur.⁴ CHAOS'un tipik ultrasonografik görüntüsü, bilateral, simetrik, büyük ve diyafragmayı düzleştiren akciğerler ve polihidramniosdur (Figür 6).⁴ Üst solunum yolu tıkanıklığı sonucu akciğerler içinde biriken akciğer sıvısı intratorasik basıncı artırır ve akciğerleri genişletir.



Figür 6: Konjenital üst solunum yolu obstrüksiyonu sendromu (CHAOS) ultrasonografik görüntüsü, bilateral, simetrik, büyük ve diyaframayı düzleştiren hiperekojen akciğerler

Ayrıca kalbe olan venöz dönüşü azaltır, kalp kasılmasını zayıflatır, kalp yetmezliği ve fetal hidropsa yol açabilir. CHAOS çoğunlukla ölümcüldür.⁴ Fetal MRI solunum yollarındaki tıkanıklığın seviyesinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Nadiren yaşamla bağdaşabilecek seviyelerde tıkanıklığı olanlarda doğumda EXIT işlemi uygulanarak solunum yolunun devamlılığı sağlanabilir.⁴ CHAOS sendromik de olabilir. Otozomal resesif geçişli mikroftalmi, kriptolamus, polidaktili ve sindaktili ile karakterize Fraser sendromu ile ilişkili olabilir.³⁴ CHAOS'un Cri du chat sendromu, short-rib polydaktili sendromu, ve 22q11.2 delesyon sendromu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.³⁵

Plevral Efüzyon

Fetal plevral efüzyon veya fetal hidrotoraks, göğüs boşluğu içinde viseral ve parietal plevra arasında sıvı birikmesidir³⁶ Unilateral veya bilateral olabilir ve sıklığı 10.000 – 15.000 doğumda 1 olarak bildirilmektedir.³⁷ Fetal hidrotoraks primer veya sekonder olabilir. Primer hidrotoraks, plevral kavite içerisinde lenfatik sıvı birikmesidir ve postnatal dönemde konjenital şilotoraks olarak adlandırılır.³⁸ Lenfatik dolaşım sisteminde oluşum bozuklukları veya lenf sıvısının reabsorbsiyonundaki bozukluklar sonucu oluştuğu kabul edilmektedir.³⁸ Sekonder hidrotoraks ise genetik nedenler, torasik kitleler, immün hidrops veya enfeksiyonlar gibi nedenlere bağlı olarak gelişen plevral sıvı birikimidir.³⁸ Primer hidrotoraks tanısı, olası nedenler dışlandıktan sonra konulabilecek bir tanıdır.

Plevral efüzyonlar ultrasonografik olarak unilateral veya bilateral akciğerlerin etrafını saran anekoik sıvı birikimi olarak gözlenir (Figür 7). Mediastinal şift, polihidramnios ve hidrops eşlik edebilir.³⁹ Sıvı birikimine bağlı intratorasik basınç artışı, kalp basısı, venöz dönüş bozukluğu ve kalp yetmezliğine yol açarak hidrops oluşturabilir.³⁹ Plevral efüzyon olan olguların %60-70'inde tanı konulduğu anda nonimmün hidrops (NIHF) mevcuttur.³⁹ Plevral efüzyona bağlı gelişen fetal hidropsta, plevral sıvı miktarı vücudun diğer kısımlarındaki sıvı birikimlerine kıyasla daha fazladır, vücudun üst kısmında daha fazla ödem ve belirgin polihidramnios vardır.⁴⁰ İzole, unilateral, asimetrik plevral efüzyon

daha çok primer hidrotoraks lehinedir.³⁹ Toraks içinde aşırı sıvı birikimi özofagusu bası yaparak yutmayı zorlaştırır ve polihidramnios gelişebilir.³⁹ Ayrıca akciğerler üzerine bası etkisinde bulunarak, oluştuğu gebelik haftasına (özellikle kanaliküler faz, 16-24 gebelik haftası) ve geçen süreye bağlı olarak akciğer hipoplazisine yol açabilir³⁷

Plevral efüzyon tanısı sonrası etyolojiyi belilemeye yönelik incelemeler yapılmamıştır. Detaylı ultrasonografik değerlendirme ile %10-15 oranında eşlik ettiği bildirilen yapısal anomaliler araştırılmalıdır.^{39,41} Özellikle torasik, boyun ve kalp anomalileri araştırılmalıdır.³⁹ Maternal parvovirus B19, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs ve toksoplazmozis serolojisine bakılmalıdır.³⁹ Fetal enfeksiyonların hiperekojen barsak, hepatik veya intrakraniyal kalsifikasyonlar gibi ultrasonografi bulguları değerlendirilmelidir.³⁹ Plevral efüzyon olgularında karyotip ve mikroarray analizi yapılması önerilmektedir.³⁹ Fetal kromozom anomalisi sıklığı %5-41 arasında bildirilmektedir.^{36,41} Kromozomal mikroarray analizi ile kromozom anomalisi olmayan fetal hidrotoraks olgularının %4'ünde patolojik varyant saptandığı belirlendi.⁴² Noonan sendromu açısından da değerlendirilmesi önerilmektedir.³⁹ Plevral sıvı aspire edilebilir ve >%80 lenfositöz konjenital şilotoraks lehinedir.³⁹

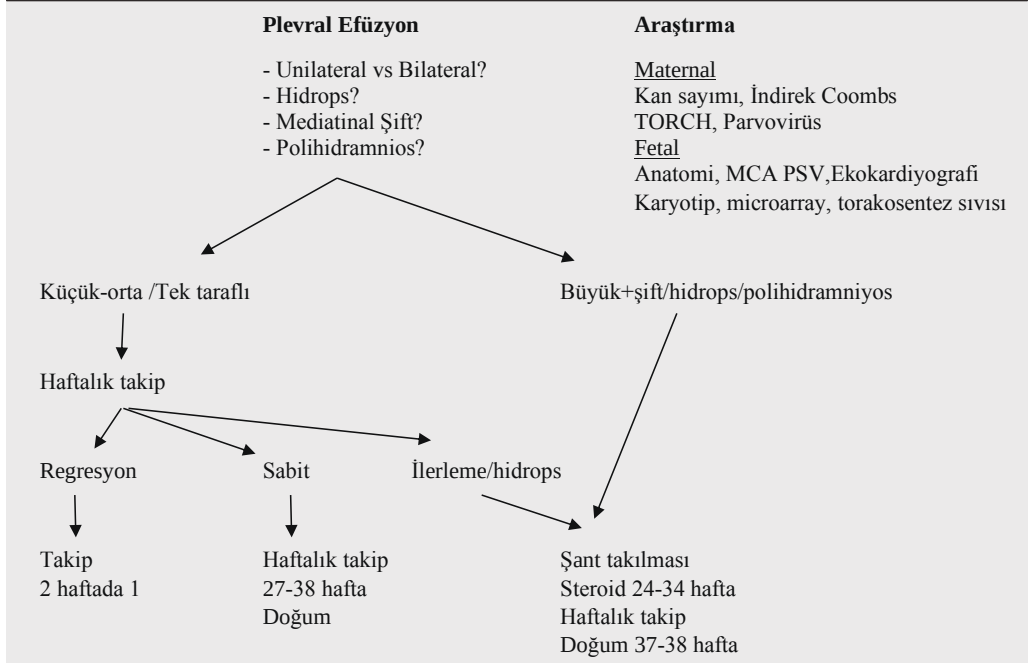
Fetal hidrotoraks olgularının prenatal sonuçları, spontan rezolüsyon (%22), jeneralize hidrops ve fetal ölüme kadar değişkenlik gösterebilmektedir.⁴ İzole fetal hidrotoraks olgularında prenatal mortalite %15-36 arasında bildirilmektedir.⁴ Sıvı birikimi tek taraflı olan, mediastinal şift oluşturmayan, hidrops gelişmeyen veya takipte sıvı birikimi kaybolan olgularda surviv %100 olarak bildirilmektedir.^{37,39} İlave yapısal anomali varlığı, hidrops, 33. gebelik haftasından önce tanı konulması, erken doğum, mediastinal şift ve bilateralite surviv üzerine olumsuz etkili faktörler olarak ortaya çıkmaktadır.³⁹ Jeneralize hidrops fetalis gelişen olgularda mortalite %95'lere çıkmaktadır.^{4,43}



Figür 7: Plevral efüzyon ultrasonografi görüntüsü, bilateral akciğerlerin etrafını saran anekoik sıvı birikimi

Unilateral, mediastinal şift, hidrops ve polihidramnios eşlik etmeyen plevral effüzyon olguları müdahale etmeden takip edilir ve önemli bir kısmında da sıvı birikimi kendiliğinden kaybolur.³⁹ Hızla ilerleyen, mediastinal şift ve hidrops gelişen olgularda fetal plevral dekompresyon uygulanmalıdır.³⁹ Plevral sıvının torakosentez ile aspire edilmesi 1. seçenek müdahaledir.³⁹ Sıvının boşaltılması akciğerlerin genişlemesini, kalp ve özofagus üzerine olan intratorasik basıncın azalmasını sağlar.³⁹ Torakosentez sonrası plevral sıvı çoğunlukla da tekrar birikir. Sıvının tekrar biriktiği olgularda veya başlangıçta direk olarak torokoamniyotik şant (TAŞ) uygulanabilir.³⁹ TAŞ uygulanan 534 fetal hidrotoraks olgusunun metaanalizinde, non-hidropik ve hidropik fetuslarda sırasıyla surviv oranları %60-100 ve %44-66 olarak bildirilmektedir.³⁹ Fetal plevral efüzyon olgularının antenatal takip şeması Tablo 4’de gösterildi.³⁹

Tablo 4: Fetal plevral efüzyon olgularının antenatal takip şeması



Kaynaklar

- 1- Zobel M, Gologorsky R, Lee H, Vu L (2019) Congenital lung lesions. *Semin Pediat Surg*, 28; 150821
- 2- Cook J, Yulia A, Wallis C, Pandya PP (2020) Fetal Lung Lesions. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 324- 331
- 3- Harding R, McDougall ARA, Hooper SB (2020) Lung Growth and Maturation. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 103- 113
- 4- Berman DR, Treadwell MC (2016) Ultrasound Evaluation of the Fetal Thorax. In Norton ME (eds) *Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 6th edition. New York, Elsevier pp 346- 369
- 5- Mullassery D, Smith NP (2015) Lung development. *Semin Pediat Surg*, 24:152–155
- 6- Laudy JAM, Wladimiroff (2000) The fetal lung 1: developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16:284-290
- 7- Baird R, Puligandla PS, Laberge JM (2014) Congenital lung malformations: Informing best practice. *Semin Pediat Surg*, 23: 270–277
- 8- Stocker JT (2002) Congenital pulmonary airway malformation—a new name and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Histopathology*. 41:424S–431S
- 9- David M, Lamas R, Henriques-Coelho T (2016) Prenatal and Postnatal Management of Congenital Pulmonary Airway Malformation. *Neonatology*, 110:101–115
- 10- Leblanc C, Baron M, Desselas E et al (2017) Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur J Pediatr*, 176:1559–1571
- 11- Morotti RA, Gutierrez MC, Askin F et al (2000) Expression of thyroid transcription factor-1 in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Pediatr Dev Pathol* 3: 455–461
- 12- Lima JS, Camargos PA, Aguiar RA, et al (2014) Pre and perinatal aspects of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 27:228–232
- 13- Cruz-Martines R, Cruz-Lemini M, Gratacos E (2017) Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung. In D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 13-16
- 14- Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW et al (2006) Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet A*, 140:151–155
- 15- Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ et al (1997) Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply: a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *J Pediatr Surg*, 32: 986–990
- 16- Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC (2005) Congenital lung malformations – antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27: 45–52
- 17- Cavoretto P, Molina F, Poggi S et al (2008) Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32: 769–783
- 18- Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM et al (1998) Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 179: 884–889
- 19- Vu L, Tsao K, Lee H et al (2007) Characteristics of congenital cystic adenomatoid malformations associated with nonimmune hydrops and outcome. *J Pediatr Surg*, 42: 1351–1356
- 20- Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H et al (2002) Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg*, 37: 331–338

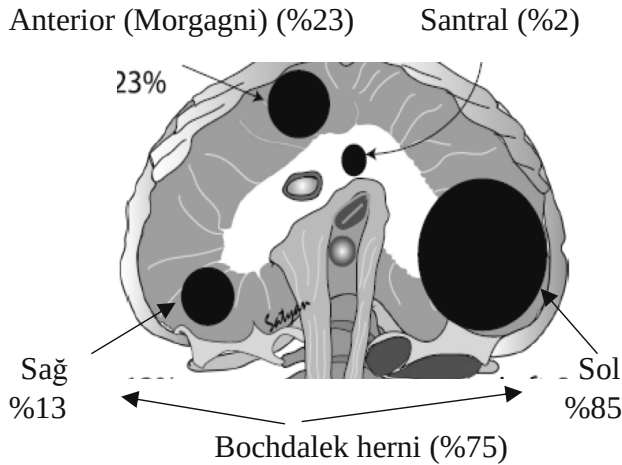
- 21- Schrey S, Kelly EN, Langer JC et al (2012) Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39: 515–520
- 22- Wilson RD (2008) In utero therapy for fetal thoracic abnormalities. *Prenat Diagn*, 28: 619–625
- 23- Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP et al (2004) Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagn Ther*, 19: 413–420
- 24- Peranteau WH, Boelig MM, Khalek N et al (2016) Effect of single and multiple courses of maternal betamethasone on prenatal congenital lung lesion growth and fetal survival. *J Pediatr Surg*, 51: 28–32
- 25- Yamashita A, Hidaka N, Yamamoto R et al (2015) In Utero Resolution of Microcystic Congenital Cystic Adenomatoid Malformation After Prenatal Betamethasone Therapy: A Report of Three Cases and a Literature Review. *J Clin Ultrasound*, 43:451–457
- 26- Peranteau WH, Wilson RD, Liechty KW, et al (2007) Effect of maternal betamethasone administration on prenatal congenital cystic adenomatoid malformation growth and fetal survival. *Fetal Diagn Ther*, 22:365–371
- 27- Keswani SG, Crombleholme TM (2019) Fetal Tumors: Clinical Management. In Kilby MD, Johnson A, Oepkes D (eds). *Fetal Therapy Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits*. Cambridge University Press, pp 480-493
- 28- Achiron R, Hegesh J, Yagel S (2004) Fetal lung lesions: a spectrum of disease. New classification based on pathogenesis, two-dimensional and color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24: 107–114
- 29- Savic B, Birtel FJ, Tholen W (1979) Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. *Thorax*, 34:96–101
- 30- Ichino M, Macchini F, Morandi A et al (2020) Combined Pre- and Postnatal Minimally Invasive Approach to Complicated Pulmonary Sequestrations. *Eur J Pediatr Surg Rep*, 8:e62–e67
- 31- Watson J, Campbell S. (1986) Antenatal evaluation and management in nonimmune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol*, 67:589–593
- 32- Ruano R, da Silva MM, Salustiano EM, et al. (2012) Percutaneous laser ablation under ultrasound guidance for fetal hyperechogenic microcystic lung lesions with hydrops : a single center cohort and literature review. *Prenatal Diagn*, 32: 1127–32
- 33- Parikh D, Samuel M (2005) Congenital cystic lung lesions: is surgical resection essential? *Pediatr Pulmonol*, 40:533–537
- 34- Mesens T, Witters I, Van Robaey J, et al (2013) Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS) as part of Fraser syndrome: ultrasound and autopsy findings. *Genet Couns*, 24:367–371
- 35- Joshi P, Satija L, George RA, et al (2012) Congenital high airway obstruction syndrome-antenatal diagnosis of a rare case of airway obstruction using multimodality imaging. *Med J Armed Forces India*, 68:78–80
- 36- Weissbach T, Kushnir A, Rasslan R et al (2019) Fetal pleural effusion: Contemporary methods of genetic evaluation *Prenat Diagn*, 39:751–757
- 37- Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, et al. (1989) Primary fetal hydrothorax: natural history and management. *J Pediatr Surg*, 24:573–576
- 38- Shamshirsaz AA, Hadi Erfani H, Aalipour S et al (2019) Primary fetal pleural effusion: Characteristics, outcomes, and the role of intervention *Prenat Diagn*, 39:484–488

- 39- Abbasi N, Ryan G (2019) Fetal Pleural Effusions and Pulmonary Pathology: Pathophysiology and Clinical Management. In Kilby MD, Johnson A, Oepkes D (eds). *Fetal Therapy Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits*. Cambridge University Press, pp 438-448
- 40- Aubard Y, Derouineau I, Aubard V (1998) Primary fetal hydrothorax: a literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn Ther*. 13: 325–33
- 41- Yinon Y, Grisaru-Granovsky S, Chaddha V, et al.(2010) Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 36: 58–64
- 42- Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, et al.(2012) Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn*. 32: 986–95
- 43- Randenberg AL (2010) Nonimmune hydrops fetalis part II: does etiology influence mortality? *Neonatal Netw* 29:367–380

Bölüm 13 | Konjenital Diyafram Hernisi

Rıza Madazlı

Konjenital diyafram hernisi (KDH), göğüs kafesi ile karın boşluğunu ayıran diyafram kasındaki doğumsal defektler sonucu, karın içi organların fetal göğüs boşluğuna girmesine neden olan yapısal bir anomalidir.¹ KDH sıklığı 10.000 doğumda 1-4 oranında bildirilmektedir.^{2,3} Diyaframdaki defektlerin yerleri Figür 1’de gösterildi.⁴ Bochdalek hernisi en sık rastlanılanıdır (%70-75 oranında) ve postero-lateral yerleşimlidir.⁴ Bochdalek hernilerinin %85’i sol tarafta, %10-15’i sağ tarafta ve %2’si bilateralidir.^{4,5} Anterior yerleşimli (reto veya parasternal) Morgagni hernilerine %25-30 oranında, diyaframın kas tabakası dışında santral tendinöz kısmında defektin olduğu santral hernilere ise %2-7 oranında rastlanır.^{1,4} Kastaki defekt küçük, orta veya büyük olabilir, nadiren de diyaframın bir tarafı hiç oluşmamıştır (hemidiyafram).¹ Diyaframdaki kas liflerinin az, zayıf ve ince olması sonucu kubbeleşmesine diyaframatik eventrasyon adı verilir.⁴ Burada diyafram intaktır, kubbeleşme nedeniyle karın içi organlar göğüs boşluğuna geçmeden, diyafram hernisi gibi görüntü verebilir.^{4,6} Diyaframatik eventrasyon çoğunlukla sağ taraftadır ve ciddi akciğer hipoplazisine ve dolayısıyla mortaliteye neden olmaz.⁴



Figür 1: Diyaframdaki defektlerin yerleri

Diyafram 4. gebelik haftasında oluşmaya başlar ve 12. gebelik haftasında oluşumu tamamlanır.⁴ KDH'nin embriyolojik oluşum mekanizması tartışmalıdır. Diyaframın farklı bölümlerinin füzyon bozukluğundan kaynaklanabileceği, primer akciğer oluşum bozukluğuna ikincil olarak gelişebileceği ve retinol ve retinol-bağlayıcı protein genlerindeki bozukluklara bağlı olarak oluşabileceği üzerinde durulmaktadır.^{4,7,8} KDH'da diyaframdaki defekttan karın içindeki organlar göğüs boşluğuna geçerek, göğüs kafesi içinde yer kaplayıcı lezyon oluşturur, akciğerlere bası uygular ve akciğerlerin gelişimini engeller. Sol taraftaki defekten ince ve kalın barsaklar, dalak, mide, karaciğerin sol lobu ve nadiren sol böbrek göğüs boşluğuna geçebilir.⁹ Sağ taraftaki lezyonlarda ise hemen her zaman karaciğer göğüs boşluğuna fıtıklaşır, barsaklar ve sağ böbrek de göğüs boşluğuna geçebilir.⁹ Defektin olduğu taraftaki akciğerde daha belirgin olmak üzere her iki akciğerde de değişken oranlarda hipoplazi mevcuttur.⁹ Havayollarının çapı ve alveol sayısı azalır, interstisyel alan artar ve alveolar boşluk ile gaz alışveriş yüzey alanı azalır.^{9,10} Havayollarındaki değişikliklere paralel olarak pulmoner damarlarda da değişiklikler oluşur.⁹ Pulmoner damarların duvarları kalındır, küçük pulmoner arterlerde neo- muskularizasyon, orta ve büyük damarlarda ise hiper-muskularizasyon vardır, damar sayısı azalır ve pulmoner arter direnci yüksektir.^{9,11} Pulmoner damar yatağının kesitsel çapının azalması sonucu kapiller kan akım hızı düşer.⁴ Anormal pulmoner vazokonstriksiyon da tabloya eşlik edince kan akımı daha da azalır. Akciğer ve damarlarındaki değişiklikler doğum sonrası pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyona neden olur. Akciğer hipoplazisi ve pulmoner hipertansiyonun ağırlık derecesi surviv üzerine en sık etkili faktörlerdir.⁴

KDH olgularının yaklaşık %40-60'ına ilave yapısal anomaliler veya kromozom anomalileri eşlik eder.^{1,12} En sık kardiyovasküler anomaliler (%25-30) (VSD, Fallot tetralojisi, çift çıkışlı sağ ventrikül, büyük damar tranpozisyonu, trunkus arteriosiz, sağ aortik ark, sol ventrikül hipoplazisi) mevcuttur.¹³ Ürogenital (%5-10), kas iskelet sistemi (%1-15), merkezi sinir sistemi (%1-10), gastrointestinal (%2-10), kraniofasial (%1-5) ve pulmoner (%2-5) anomaliler de eşlik edebilir (Tablo 1).¹ KDH, sendromik de olabilir ve 100'den fazla sendromda KDH mevcuttur.¹⁴ Fryns sendromu (KDH, pulmoner hipoplazi, distal falanks hipoplazisi, fasiyal dismorfizm, hidrosefali, kalp ve renal anomaliler), Gershoni-Baruch sendromu (KDH, omfalosel, radial ray defekt) ve Cantrell pentalojisi (anterior KDH, omfalosel, ektopia kordis, bifid sternum, kalp anomalileri) bu sendromlara örnektir.⁹ Sitogenetik bozukluklar KDH olgularının %2-33'ünde bildirilmektedir.^{9,15,16} Anöploidiler (trizomi 21,18,13, monozomi), delesyonlar ve patolojik kopya sayısı değişiklikleri KDH ile ilişkilidir.^{1,4,9} KDH olgularında %6.3 oranında mikroarray analizi ile patolojik mikrolelesyon/duplikasyon bildirilmektedir (Tablo 2).¹⁷

Tablo 1: Konjenital diyafram hernisinde ilave yapısal anomaliler**Kardiyovasküler malformasyonlar (%25-30)**

Ventriküler, atrial septal defektler
 Fallot tetralojisi
 Hipoplastik sol kalp
 Büyük damar transpozisyonu
 Çift çıkışlı sağ ventrikül
 Aort koarktasyonu

Genitoüriner anomaliler (%5-10)

Inmemiş testis
 Ektopik böbrek
 Atnalı böbrek
 Gonadal hipoplazi
 Ambigus genitale

Santral sinir sistemi anomalileri (%1-10)

Nöral tüp defekt
 Hidrosefali
 Korpus kallozum agenezisi (nadir)

İskelet sistemi anomalileri (%1-15)

Polidaktili
 Sindaktili
 Ekstremitte redüksiyon defekti

Gastrointestinal system anomalileri (%2-10)

Malrotasyon/atrezi
 Omfalosel
 Situs ambiguus

Göğüs anomalileri (%2-5)

Bronkopulmoner sekestrasyon
 Konjenital pulmoner havayolu malformasyonları (CPAM)

Tablo 2: Konjenital diyafram hernisi ile ilişkili genetik hastalıklar**1. Kromozom**

Tetrazomi 12p (Pallister-Killian syndrome)
 Trizomi 21, 18, 13, 22, 16
 Translokasyon der (22) t(11; 22) (q23; q11)
 Monozomi 15q
 Parsiyel delesyon/monozomi 4p (Wolf-Hirschhorn syndrome)
 Delesyon 8p23.1, kromozom 1q41-1q42,54 Xpter-Xp2255
 Mikrodelesyon sendromları 16p11.2, 56 15q24 delesyonlar

2. Mendelian Hastalıklar

GPC3; Xq26 (Simpson-Golabi-Behmel sendromu)
 IGF2/H19/p57KIP2 ve diğer genler; 11p15.5 Beckwith-Wiedemann sendromu
 PORCN; Xp22 Goltz sendromu
 EFNB1; Xp22 Kraniofrontonazal sendrom
 WT1; 11p13 Denys-Drash sendromu
 Fryn's sendromu
 Gershoni-Baruch sendromu
 Cantrell pentaloji

Prognoz ve Uzun Dönem Sekeller

Canlı doğan ve cerrahi tedavisi uygulanan izole KDH olgularında iyi merkezlerde surviv oranları %70 dolayında bildirilmektedir.^{14,18} Gebelik terminasyonları, abortus, ölü doğum, cerrahi öncesi ve sonrası ölümler dahil edildiğinde ise mortalite oranları %50-60'lara çıkar.^{9,19} İlave yapısal ve kromozom anomalileri mortaliteyi artırır.⁹ Sağ taraflı KDH'de (olguların %12-17'si) mortalite sol taraflılardan daha yüksektir ve surviv %44-53 dolayında bildirilmektedir.^{20,21} KDH'de fetal mortalite nadirdir (%1-%2), neonatal ölümlerin çok büyük kısmı da (%78) cerrahi girişim yapılamadan gerçekleşir.^{14,22} İzole olgularda akciğer hipoplazisi ve pulmoner hipertansiyonun derecesi mortalite ve morbidite üzerine etkili faktörlerdir.⁹ Doğum sonrası cerrahi yapılamaya kadar geçen erken neonatal dönemde uygulanan tedavilerdeki (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO vb) gelişmeler mortalitenin azalmasında etkili olmuştur.¹ Ancak mortalitedeki azalmalar kısa ve uzun dönemdeki morbiditelerde artışlara neden olmaktadır.⁹

Solunum sistemi ile ilgili morbiditeler olarak, 28. günde yaşayanların yaklaşık yarısında oksijen bağımlılığı, %40'ında 1 yaşında bronkodilatatör ihtiyacı ve %10'unda çocukluk döneminde astım, obstriktif ve restriktif akciğer hastalıkları bildirilmektedir.^{23,24,25} KDH'li çocuklarda hospitalizasyon gerektiren üst solunum yolu hastalığı oranları da artar.^{9,26} Hastaneden taburcu olan KDH çocukların %10-20'sinde persiste pulmoner hipertansiyon

olmaktadır ve bu da çocukluk dönemi mortalitesinin önemli bir nedenidir.^{26,27} Bozulmuş anatomi ve uygulanan cerrahiye bağlı olarak olguların yaklaşık %80-90'ında ilk 1 yıl ve yarısında da daha ileri yaşlarda gastroözofajiyal reflü gözlenir.^{9,26} Gastroözofajial reflü beslenme bozuklukları ve solunum problemlerinde artışa neden olur.⁹ Olguların çoğuna medikal tedavi (proton pompa inhibitörleri) verilir, bir kısmında da reflü cerrahisi gerekebilir.^{9,26}

KDH'nın ve tedavisinin önemli uzun vade sorunlarından biri nörolojik gelişim problemleridir. KDH için cerrahi onarım geçiren çocuklarda %16 oranında nöro-gelişimsel sorunlar bildirilmektedir.²⁸ Motor gelişim sorunu %13, kognitif fonksiyon bozuklukları %5 ve duyma kayıpları da %3 dolayındadır.²⁸ Neonatal dönemde ECMO tedavisi alan ve beyin oksijenizasyonunda sorunlar yaşayan olgularda nörolojik sorunlar daha sıktır.²⁶ KDH'lı kişilerde uzun dönemde kas-iskelet sistemine ait pektus ekskavatum (%5-40) ve skolyoz (%2-26) gibi omurga ve göğüs duvarı deformiteleri de görülür.²⁹

Prenatal Tanı ve Antenatal Yönetim

KDH'nın ultrasonografi ile prenatal tanısı %70'ler dolayında bildirilmektedir.^{1,9,30} Abdominal organların göğüs kafesi içinde gözlenmesi ile tanı konulur. Sol taraflı-KDH'da, kalp sağa itilir, barsaklar, mide ve bazı olgularda karaciğer göğüs kafesi içine herniye olur (Figür 2). Sağ taraflı-KDH'da kalp sola itilir ve karaciğerin bir kısmı toraks boşluğu içindedir. Prenatal KDH tanısı konulduktan sonra gebelerin mutlaka refere merkezlere yönlendirilmeleri gerekir.³¹ İlave yapısal anomaliler açısından fetusun tüm sistemlerinin ve özellikle de kalbinin ultrasonografi ile detaylı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.^{9,31}

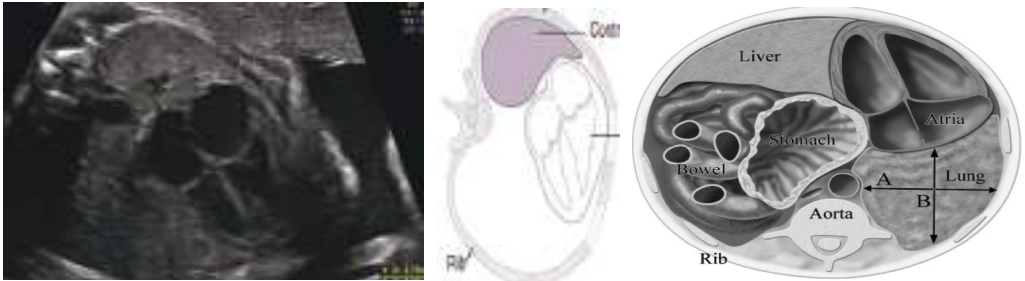


Figür 2: Sol taraflı konjenital diyafram hernisi, kalp sağa itilmiş, sol göğüs boşluğunda barsaklar ve mide mevcut

KDH, anöploidiler, patolojik kopya sayısı değişiklikleri ve tek gen bozuklukları ile ilişkilidir.³² Konvansiyonel kromozom analizi, mikroarray ve tüm ekzom dizilenimi (WES) ile, izole ve ilave yapısal anomalisi olan KDH olgularında sırasıyla ~%5–10 ve ~%30–50 oranlarında genetik sorun tespit edileceği bildirilmektedir.^{32,33} Trizomi 21, trizomi 18 (KDH olgularının %2-5'inde) ve trizomi 13 (KDH olgularının <%1'inde) en sık rastlanılan anöploidilerdir.³² Pallister–Killian syndrome (PKS), 12. kromozomun tam veya mozaik tetrazomisi sonucu oluşur ve KDH olguların %2-5'inde mevcuttur.³⁴ Sendromun ultrason bulguları, 1. trimesterde NT artması, burun kemiği hipoplazisi, 2. trimesterde polihidramnios, kısa femur, fetal makrozomi, ventrikülomegali, polidaktili, yarı damak, kalp anomalileri ve artmış nukal folddur.³⁵ KDH ile birlikte sık rastlanan patolojik kopya sayısı değişiklikleri, 8p23.1 (KDH olgularının %3-5'inde), 1q42q42 (%1-3'ünde) ve 15q26 (%1-2'sinde)'dir.³² Tek gen bozuklukları olarak da KMT2D, MYRF, ZFPM2 gen mutasyonları en sık rastlananlarıdır.³² KDH olgularında mutlaka prenatal genetik inceleme yapılmalıdır ve 1. seçenek genetik test olarak da kromozom mikroarray testi önerilmektedir.³² Konvansiyonel kromozom analizi mikroarraye eklenebilir. Seçilmiş olgularda kromozom mikroarray testinden sonra tek gen hastalıklarını saptamak amacıyla WES uygulanabilir.^{32,36} İzole KDH olgularında tekrarlama riski <%2'dir, ancak tek gen bozukluğu saptanan olgularda %25'e çıkmaktadır.³²

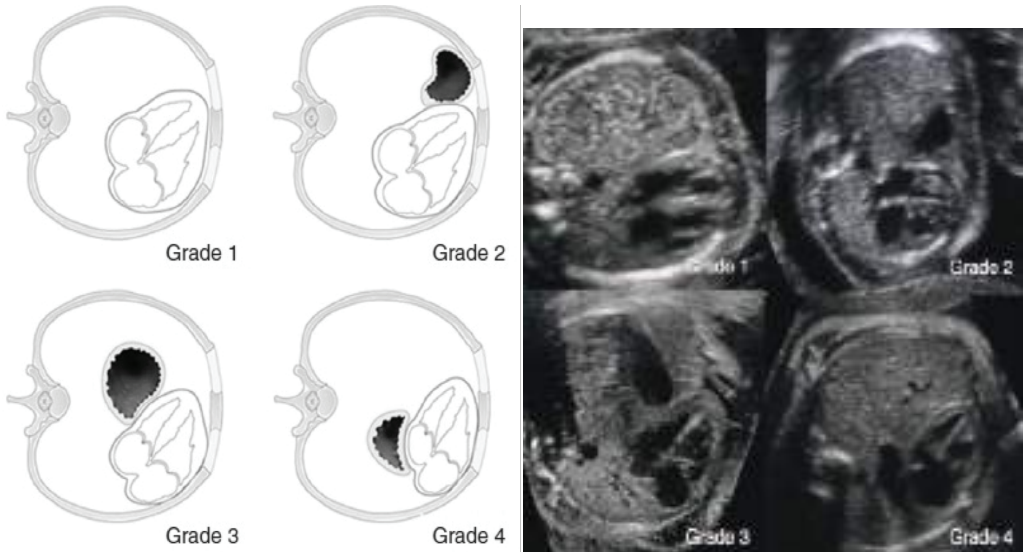
KDH tanısı konulduktan sonra ultrasonografik olarak aşağıdaki parametrelerin değerlendirilmesi önerilmektedir³¹;

- a- Fetal Akciğer/Kafa oranı [lung-to-head ratio (LHR)]; İlk olarak Metkus ve ark. tarafından tarif edilen LHR, herniasyonun karşı tarafındaki göğüs boşluğunda olan akciğer ölçümünün kafa çevresine bölünmesi ile elde edilir ve akciğer hacmi hakkında indirek olarak fikir edinilmesine olanak sağlar.³⁷ Ölçüm standart olarak, aksial planda, kalbin 4-odacık görüntüsünün elde edildiği planda (en fazla 2 kaburganın görüldüğü ve akciğerin ultrason probuna yakın olduğu) kontralateral akciğer çizilerek (tracing metod) veya en uzun çapları ölçülerek (antero-posterior çap tercih edilmemelidir) akciğer alanı hesaplanır (mm²)(Figür 3).³¹ Hesaplanan akciğer alanı (mm²), kafa çevresine (mm) bölünür. LHR<1.0 olması kötü prognostik bulgu olarak kabul edilmektedir.³⁸ Ancak LHR oranı gebelik haftasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.³¹ Akciğer alanı kafa çevresine kıyasla yaklaşık 5 kat daha hızla büyümektedir.³¹ Dolayısıyla LHR değerini ölçülen gebelik haftasına göre değerlendirmek gerekir. Peralta ve ark'ları 2005 yılında 650 normal fetusta gebelik haftalarına göre normal LHR değerlerini saptadılar.³⁹ LHR değerini gebelik haftasına göre değerlendirmek amacıyla ölçülen / beklenen [observed to expected (o/e)] LHR oranı kullanılmaktadır. o/e LHR, hesaplanan LHR değerinin (ölçülen), o gebelik haftası için mevcut ortalama LHR değerine bölünmesi ile elde edilir.³¹ Mevcut LHR'nin o hafta için olması gereken LHR'nin ne kadarı olduğunu gösterir (ör. o/e LHR =%25, olması gerekenin 1/4'ü demektir). o/e LHR otomatik olarak www.totaltrial.eu'de hesaplanabilir.



Figür 3: Fetal Akciğer/Kafa oranı [lung-to-head ratio (LHR)]; $LHR = \frac{A \times B \text{ (mm)}}{HC \text{ (mm)}}$

- b- Karaciğerin Pozisyonu; Karaciğerin göğüs kafesi içinde bulunup, bulunmadığına bakılmalıdır. Sagital, aksial ve koronal kesitlerde karaciğerin yeri değerlendirilmelidir.³¹ Safra kesesi ve duktus venosusun göğüs boşluğu içinde gözlenmesi, renki Doppler ile karaciğer damarlarının göğüs boşluğuna geçmesi, sol portal ven ve midenin pozisyonunun değişmesi karaciğer herniasyonunu destekler bulgulardır.³¹
- c- Midenin Pozisyonu; Akciğer alanının hesaplandığı 4-odacık görüntüsü kesitinde midenin yeri 4 Grade'de değerlendirilebilir; Grade1, abdomende (4-odacık kesitinde görülüyor), Grade 2 (sol anterior), önde kalbin apeksinde, göğüs kafesine komşu, Grade 3 (orta-posterior), atrioventriküler kapakçıklar hizasında ve Grade 4 (retrokardiyak), kalbin arkasında, sağ göğüs boşluğunda sol atriyuma komşu durumda (Figür 4).³¹



Figür 4: Midenin yerine göre evreleme

Antenatal Prognostik Faktörler

KDH'da prognoz üzerine en etkili faktörler, ilave yapısal veya genetik anomalilerin mevcudiyeti, akciğer hipoplazisinin derecesi, karaciğerin pozisyonu ve pulmoner hipertansiyon varlığıdır.^{9,36} Prognostik faktörler akciğer hipoplazisinin öngörüsünde etkilidir, ancak pulmoner hipertansiyonun öngörüsüne yönelik etkili bir belirteç ortaya konamamıştır. Prognostik faktörler olarak kullanılan fetal parametreler;

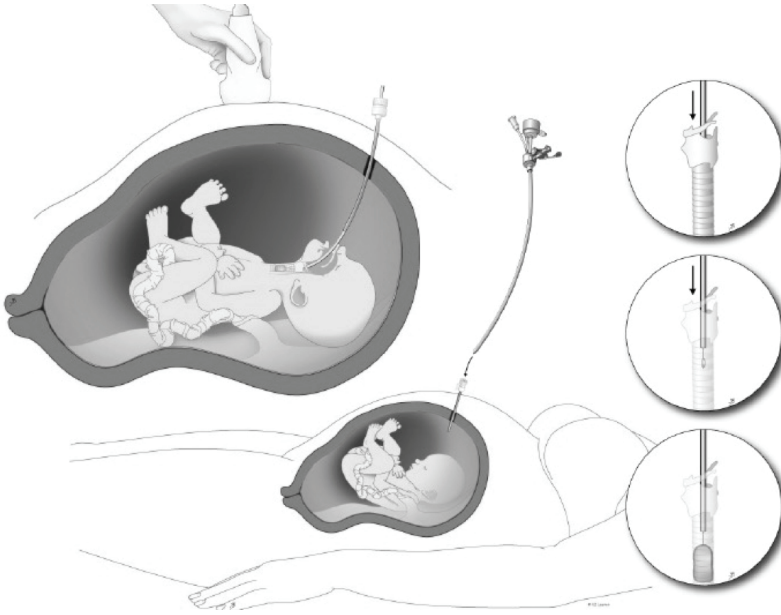
- 1- *LHR*; Genel olarak LHR<1.0 kötü prognoz, >1.4 ise iyi prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir.⁴⁰ Oluyomi-Obi ve ark'nın yaptığı meta-analizde, LHR<1.0'in surviv için odd ratiosu(OR) 0.14 (%95 CI 0.1-0.27) olarak belirlendi.⁴¹ Aynı meta-analizde %100 surviv için LHR sınır değerinin 0.8 ile 1.4; %100 mortalite için de 0.5 ile 1.0 arasında değiştiği saptandı.⁴¹
- 2- *o/e LHR*; Sol taraflı KDH'da o/e LHR oranları <15, 15-25, 26-45 ve >45 sırasıyla şiddetli ağır, ağır, orta ve hafif olarak değerlendirilmekte ve surviv oranları da sırasıyla %<5, 20-30, 40-60 ve >95 olarak bildirilmektedir.^{9,38,40} Sağ taraflı KDH için o/e LHR oranları <30, 30-45 ve >45 sırasıyla şiddetli ağır, ağır, orta-hafif olarak değerlendirilmekte ve surviv oranları da sırasıyla %0, 15-20 ve 50-70 olarak bildirilmektedir.^{9,40} Prognozu belirlemede o/e LHR oranları, LHR'den daha etkilidir ve tercih edilmelidir.^{9,40,41}
- 3- *Karaciğerin Pozisyonu*; Karaciğerin göğüs kafesi içinde olması kötü pronostik bir bulgudur.^{9,40} Oluyomi-Obi ve ark'nın yaptığı meta-analizde, karaciğer herniasyonunun surviv için odd ratiosu(OR) 0.21 (%95 CI 0.13-0.35) olarak belirlendi.⁴¹ Herniye olan karaciğer oranı (fetal MRI ile daha doğru olarak belirlenebilir) >%20'de mortalitenin arttığı bildirilmektedir.⁴⁰
- 4- *Midenin pozisyonu*; Midenin göğüs kafesi içinde olması kötü pronostik faktör olarak değerlendirilmektedir.^{40,42} Sol taraflı KDH'da grade 2-4'de mide göğüs kafesi içindedir ve grade arttıkça defektin büyüklüğü ve postpartum komplikasyonların oranı da artmaktadır.⁴³

Antenatal Tedavi- Fetal Endoluminal Trakeal Oklüzyon (FETO)

Prenatal olarak yaşama şansı çok düşük olan fetusların belirlenebilmesi, bu fetuslarda surviv oranlarını arttırabilmek amacıyla intrauterin girişimlerde bulunma fikrini doğurdu. Akciğerlerin intrauterin gelişimini arttırabilmek ve mortalite üzerine doğrudan etkili olan akciğer hipoplazisini önlemek amacıyla intrauterin dönemde trakea oklüzyonu fikri ortaya konuldu.⁴⁴ Trakeanın tıkaç ile kapatılması fikri ilk olarak Wilson ve ark. tarafından ortaya atıldı ve üst hava yolu tıkanıklığı olan fetuslarda akciğer hacmi ve alveol sayısının arttığının gösterilmesi ile klinik olarak desteklendi.^{45,46} Trakeanın kapatılması akciğer sıvısının hava yollarında birikmesine ve akciğer dokusunun gerilmesine neden olur.⁴⁷ Bu gerilme, gerilme resöptörlerini uyarak hava yollarında ve pulmoner arterlerde prolifere-

rasyon ve gelişmeye yol açar ve akciğer hipoplazisini önler.^{44,47} Ancak, trakeal tıkaç veya tıkanıklık doğuma kadar devam ederse, tipII pnömositlerde azalma ve doğum sonrası surfaktan yetersizliğine yol açar.⁴⁸ Trakeadaki tıkaçın doğum öncesi çıkartılması doğum sonrası surfaktan yetersizliğinin ve dolayısıyla solunum yetmezliğinin azalmasına neden olur.⁴⁴ Günümüzde KDH'nin intrauterin tedavisinin ana hatlarını fetusun trakeasına "tıkaç yerleştirilmesi ve tıkaçın çıkarılması" işlemleri oluşturmaktadır. Fetal trakea oklüzyonu işlemi ultrason eşliğinde fetoskop yardımıyla minimal invaziv fetoskopik endoluminal trakea oklüzyonu (FETO) ile sağlanmaktadır.⁴⁹

FETO işlemi çoğunlukla ağır olgularda 27+0 ile 29+6 haftalar, orta olgularda ise 30+0 ile 31+6 haftaları arasında uygulanmaktadır.⁴⁴ Fetus nöromusküler bloke edici fentanil ve atropinin intramusküler enjeksiyonu ile hareketsiz hale getirilir. FETO işlemi için geliştirilmiş fetoskopik cihazlar kavite içine sokulur ve fetusun ağzının içinden girilerek vokal kordlar ile karina arasına lateks balon yerleştirilerek şişirilir (Figür 5).⁵⁰ Trakeadaki tıkaçın çıkarılması genellikle 34 gebelik haftasında yapılmaktadır.¹ Ultrason eşliğinden iğne ile balonun patlatılması, fetoskop ile çıkartılması veya acil durumlarda sezaryen esnasında kordon klambe edilmeden çocuğun başı çıkardıldıktan sonra laringoskop ile girilerek direk olarak çıkartılması yöntemleriyle yapılmaktadır.¹



Figür 5: Fetoskopik endoluminal trakea oklüzyonu işleminin şematik görüntüsü

Sol taraflı KDH'da, o/e LHR<%25 ise yaşama şansı <%25'den azdır ve ağır pulmoner hipoplazi grubu olarak adlandırılır.⁵¹ o/e LHR %25 - 34.9 ise karaciğerin pozisyonuna bakılmaksızın ve %35- 44.9 ve karaciğer intratorasik yerleşimli ise orta-derecede pulmoner hipoplazi grubu olarak adlandırılır ve surviv oranları %55 dolayındadır.⁵¹ Ağır akciğer hipoplazisi olan izole sol taraflı KDH'lı 210 fetusa uygulanan FETO (28 gebelik haftasında balon yerleştirilen ve 34 haftada çıkartılan) işlemi sonrasında neonatal surviv oranlarının %49 olduğu belirlendi ve bu değer ağır KDH'lı fetuslarda beklenen %24'lük surviv oranından yüksektir.^{52,53} Dolayısıyla FETO uygulaması sol taraflı ağır pulmoner hipoplazili KDH olgularında yararlı bir antenatal fetal tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir.⁵⁴

Tracheal Occlusion to Accelerate Lung growth (TOTAL)-çalışmaları adı altında 2008 ile 2020 yılları arasında 11 ülkede 14 deneyimli merkezin dahil olduğu 2 randomize kontrollü çalışma yapıldı.^{55,56} Çalışmalardan birinde ağır akciğer hipoplazisi (o/e LHR<%25, karaciğerin pozisyonuna bakılmaksızın) olan izole sol taraflı KDH'lı 80 olgudan 40'ı FETO, 40'ı bekleme grubuna dahil edildi. FETO grubunda 27⁺⁰- 29⁺⁶ haftalarında balon takılıp 34 gebelik haftasında çıkartıldı. Doğumdan hastaneden taburcu olana ve doğum sonrası 6. aya kadar surviv oranları FETO ve bekleme gruplarında sırasıyla %40 (16/40) ve %15 (6 / 40) (RR, 2.67; %95 CI 1.22 - 6.11) olarak belirlendi.⁵⁵ Erken doğum ve erken membran rüptürü oranları FETO grubunda bekleme grubuna kıyasla sırasıyla 4.5 ve 2.6 kat fazla gözlemlendi (%47vs. %11; %75 vs. %29).⁵⁵ İkinci çalışmada orta-derecede akciğer hipoplazisi (o/e LHR %25 - 34.9 karaciğerin pozisyonuna bakılmaksızın ve %35- 44.9 karaciğer intratorasik yerleşimli) olan izole sol taraflı KDH'lı 196 olgudan 98'i FETO, 98'i bekleme grubuna dahil edildi.⁵⁶ FETO grubunda 30⁺⁰- 31⁺⁶ haftalarında balon takılıp 34 gebelik haftasında çıkartıldı. Doğumdan hastaneden taburcu olana kadar surviv oranları FETO ve bekleme gruplarında sırasıyla %63 (62/98) ve %50 (49 / 98) (RR, 1.27; %95 CI 0.99 - 1.63) olarak belirlendi.⁵⁶ Doğum sonrası altıncı ayda oksijen gereksinimi olmadan surviv oranları FETO grubunda %54, bekleme grubunda ise %44 olarak saptandı (RR, 1.23; %95 CI 0.93 - 1.65).⁵⁶ Erken doğum ve erken membran rüptürü oranları FETO grubunda bekleme grubuna kıyasla sırasıyla 3.8 ve 2.9 kat fazla gözlemlendi (%44vs. %12; %64 vs. %22).⁵⁶ Her iki çalışmanın birlikte değerlendirilmesinde, antenatal FETO tedavisi ağır ve orta derecede akciğer hipoplazisi olan sol KDH olgularda survivi arttırmaktadır.⁵⁷ FETO etkinliğini arttırmak amacıyla balonun orta-grupta da 30. gebelik haftasından önce takılması ve balon çıkartılma işleminin de 36-37 gebelik haftalarında yapılması tartışılmaktadır.⁵⁷

Sağ taraflı KDH olan 214 olgunun retrospektif değerlendirilmesinde; antenatal FETO uygulanmayan 86 fetusta o/e-LHR ≤%45 olanlarda surviv %15 (4/27); o/e-LHR >45% olanlarda ise surviv %61 (36/59) olarak saptandı.⁵⁸ Antenatal FETO tedavisi uygulanan 128 fetusta o/e-LHR ≤%45 olanlarda surviv %41 (49/120) olarak belirlendi.⁵⁸ Ağır akciğer hipoplazisi olan sağ KDH'da antenatal FETO uygulaması survivi arttırmaktadır.⁵⁸

Doğum ve Postnatal Yaklaşım

KDH'da ideal doğu zamanı tartışmalıdır, 37–38 gebelik haftasını⁵⁹ önerenler olduğu gibi 39+ haftalarda⁶⁰ doğumu önerenlerde vardır. Doğum mutlaka uygun merkezlerde yapılmalıdır. Yenidoğan hekimleri ve çocuk cerrahları ile birlikte ekip anlayışı içinde doğum gerçekleştirilmelidir. Neonatal mortalitenin çok büyük bir kısmı erken dönemde ve cerrahi aşamasına gelmeden gerçekleşmektedir, Erken neonatal dönemde solunumun desteklenmesi ve pulmoner hipertansiyon ile mücadele son derece önemlidir. ECMO tedavisi hayat kurtarıcı olabilir.¹ Diyaframdaki defektin cerrahi onarımı ve cerrahi sonrası bakım surviv ve uzun vade komplikasyonlar açısından çok önemlidir.¹

Kaynaklar

- 1- Russo FM, Lewi L, Richter J, Deprest J (2020) Congenital Diaphragmatic Hernia. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 332- 339
- 2- Berman DR, Treadwell MC (2016) Ultrasound Evaluation of the Fetal Thorax. In Norton ME (eds) Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 6th edition. New York, Elsevier pp 346- 369
- 3- Paoletti M, Raffler G, Gaffi MS et al (2020) Prevalence and risk factors for congenital diaphragmatic hernia: A global view. J Pediatr Surg, 55: 2297–2307
- 4- Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R (2017) Congenital Diaphragmatic hernia – a Review. Maternal Health, Neonat Perinat, 3:6
- 5- Ameisa D, Khoshgooa N, Keijzer R et al (2017) Abnormal lung development in congenital diaphragmatic hernia. Semin Pediatr Surg, 26: 123–128
- 6- Numanoglu A, Steiner Z, Millar A, Cywes S. (1997) Delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia. S Afr J Surg, 35:74–76.
- 7- Gallot D, Marceau G, Coste K, et al. (2005) Congenital diaphragmatic hernia: a retinoid-signaling pathway disruption during lung development? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 73:523–531.
- 8- Mayer S, Metzger R, Kluth D. (2011) The embryology of the diaphragm. Semin Pediatr Surg.; 20:161–9
- 9- Deprest J, Russo F, Basurto D et al (2019) Congenital Diaphragmatic Hernia: Pathophysiology and Antenatal Assessment. In Kilby MD, Johnson A, Oepkes D (eds). Fetal Therapy Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits. Cambridge University Press, pp 494-502
- 10- Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. (1971) Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. Br J Surg, 58:342–6
- 11- Kool H, Mous D, Tibboel D et al (2014) Pulmonary vascular development goes awry in congenital lung abnormalities. Birth Defects Res C Embryo Today, 102: 343–58
- 12- Shanmugam H, Brunelli L, Botto LD, et al (2017) Epidemiology and prognosis of congenital diaphragmatic hernia: a population-based cohort study in Utah. Birth Defects Res, 109:1451–9
- 13- Lin AE, Pober BR, Adatia I. (2007) Congenital diaphragmatic hernia and associated cardiovascular malformations: type, frequency, and impact on management. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 145C:201–216
- 14- Russo FM, Debeer A, De Coppi P et al (2022) What should we tell parents? Congenital diaphragmatic hernia Prenat Diagn. 42:398–407

- 15- Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, et al (2007) Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. *AmJ Hum Genet.* 80: 825–45
- 16- Lurie IW. (2003) Where to look for the genes related to diaphragmatic hernia? *Genet Couns*, 14: 75–93
- 17- Yu L, Wynn J, Ma L et al. (2012) De novo copy number variants are associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet*, 49: 650–9
- 18- Downard CD, Jaksic T, Garza JJ et al. (2003) Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 38: 729–32
- 19- Brownlee EM, Howatson AG, Davis CF, Sabharwal AJ. (2009) The hidden mortality of congenital diaphragmatic hernia: a 20-year review. *J Pediatr Surg*, 44:317–320
- 20- Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al.(2007) Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30:67–71
- 21- DeKoninck P, Gomez O, Sandaite I, et al. (2015) Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery. *BJOG*, 122:940–946
- 22- Long AM, Bunch KJ, Knight M, et al. (2018) Early population-based outcomes of infants born with congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fet Neonat Med*, 103: F517–F522
- 23- van den Hout L, Schaible T, Cohen- Overbeek TE, et al.(2011) Actual outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia: the role of a standardized postnatal treatment protocol. *Fetal Diagn Ther*, 29: 55–63
- 24- Muratore CS, Kharasch V, Lund DP et al. (2001) Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg*, 36: 133–40
- 25- Rocha G, Azevedo I, Pinto JC, Guimaraes H. (2012) Follow-up of the survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev*, 88:255–8
- 26- Hollinger LE, Buchmiller TL (2020) Long term follow-up in congenital diaphragmatic hernia *Semin Perinat*, 44: 151- 171
- 27- Kraemer US, Leeuwen L, Krasemann TB et al (2018) Characteristics of infants with congenital diaphragmatic hernia who need follow-up of pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med*, 19:e219–e226.
- 28- Van der Veeke L, Simen Vergote S, Kunpalin Y et al (2022) Neurodevelopmental outcomes in children with isolated congenital diaphragmatic hernia: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*, 42:318–329
- 29- Bagolan P, Morini F (2007) Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*, 16: 134–44
- 30- Gallot D, Boda C, Ughetto S, et al. (2007) Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29:276–283
- 31- Russo FM, Cordier A, De Catte L et al (2018) Proposal for standardized prenatal ultrasound assessment of the fetus with congenital diaphragmatic hernia by the European reference network on rare inherited and congenital anomalies (ERNICA) *Prenat Diagn*, 38:629–637
- 32- Scott DA, Gofin Y, Berry AM, Adams AD (2022) Underlying genetic etiologies of congenital diaphragmatic hernia *Prenat Diagn*, 42:373–386
- 33- Longoni M, High FA, Russell MK, et al.(2014) Molecular pathogenesis of congenital diaphragmatic hernia revealed by exome sequencing, developmental data, and bioinformatics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111:12450-12455

- 34- Wynn J, Yu L, Chung WK.(2014) Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 19:324-330
- 35- Salzano E, Raible SE, Kaur M, et al.(2018) Prenatal profile of Pallister– Killian syndrome: retrospective analysis of 114 pregnancies, literature review and approach to prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*, 176:2575-2586
- 36- Graham G, Devine PC. (2005) Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*, 29:69–76
- 37- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. (1996) Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 31:148-151. discussion 51–2
- 38- Cordiera AG, Russoc FM, Jan Deprest J et al (2020) Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Semin Perinat*, 44:511-63
- 39- Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B et al (2005) Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26:718–724
- 40- Jancelewicz T, Brindle ME (2020) Prediction tools in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinat*, 44: 151- 165
- 41- Oluyomi-Obi T, Kuret V, Puligandla P et al(2017) Antenatal predictors of outcome in prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia (CDH) *J Pediatr Surg*, 52: 881–888
- 42- Goodfellow T, Hyde I, Burge DM, Freeman NV. (1987) Congenital diaphragmatic hernia: the prognostic of the site of the stomach. *Br J Radiol*, 60:993–995
- 43- Weller K, Peters NCJ, Joost van Rosmalen J et al (2022) Prenatal stomach position and volume in relation to postnatal outcomes in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*. 42:338–347
- 44- Deprest J, Debeer A, Van der Veeken L et al (2019) Congenital Diaphragmatic Hernia: In Utero Treatment Today and Tomorrow In Kilby MD, Johnson A, Oepkes D (eds). *Fetal Therapy Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits*. Cambridge University Press, pp 503-511
- 45- Wilson JM, DiFiore JW, Peters CA. (1993) Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy: possible application for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 28:1433–1439; discussion 1439–1440
- 46- Hedrick MH, Ferro MM, Filly RA, et al. (1994) Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS): a potential for perinatal intervention. *J Pediatr Surg*, 29:271–274
- 47- Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM et al (1994) Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg*, 29: 612–17
- 48- Flageole H, Evrard VA, Piedboeuf B et al (1998) The plug-unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *J Pediatr Surg*, 33: 299–303
- 49- Van der Veeken L, Russo FM, De Catte L, et al.(2018) Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion and reestablishment of fetal airways for congenital diaphragmatic hernia. *Gynecol Surg*, 15:9
- 50- Deprest J, Gratacós E, Nicolaides KH, Group FT.(2004) Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24: 121–6
- 51- Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al.(2007) Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30:67–71
- 52- Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, et al (2009) Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34: 304-10

- 53- Doné E, Gratacos E, Nicolaides KH, et al.(2013) Predictors of neonatal morbidity in fetuses with severe isolated congenital diaphragmatic hernia undergoing fetoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42: 77-83
- 54- Deprest J, Flake A (2022) How should fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia be implemented in the post-TOTAL trial era: A discussion. *Prenat Diagn*, 42:301–309
- 55- Deprest JA, Nicolaides KH, Benachi A, et al.(2021) Randomized trial of fetal surgery for severe left diaphragmatic hernia. *N Engl J Med*, 385: 107–18
- 56- Deprest JA, Benachi A, Gratacos E, et al.(2021) Randomized trial of fetal surgery for moderate left diaphragmatic hernia. *N Engl J Med*, 385:119–29
- 57- Van Calster B, Benachi A, Nicolaides KH, et al.(2022) The randomized Tracheal Occlusion To Accelerate Lung growth-trials on fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: reanalysis using pooled data. *Am J Obstet Gynecol*, 226:560.e1-24
- 58- Russo FM, Cordier AG, Basurto D et al (2021) Fetal endoscopic tracheal occlusion reverses the natural history of right-sided congenital diaphragmatic hernia: European multicenter experience. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57: 378–385
- 59- Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, et al (2009) Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*, 123:494–502
- 60- Sengupta S, Carrion V, Shelton J, et al (2013) Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatr*, 167:1053–9

Bölüm 14 | Abdomen ve Gastrointestinal Sistem Anomalileri

Rıza Madazlı

Karın Duvarı Defektleri

Karın duvarı defektleri (KDD), sıklığı 10.000 doğumda 6 dolayında bildirilen ve karın ön duvarındaki defektler ile birlikte olan bir grup anomaliyi ifade etmektedir.¹ En sık rastlanılanları omfalosel ve gastroşizis, nadir gözlenenleri de Cantrell pentalojisi, mesane ve kloaka ekstrofisi, limb-body wall kompleks (LBWC) ve OEIS (omfalosel, kloaka ekstrofisi, anüs imperforatus ve spina bifida) kompleksidir (Tablo 1).^{1,2} Erken gebelikte barsakların batin ön duvarından fizyolojik olarak herniasyonu söz konusudur. Fizyolojik herniasyon 11-12. gebelik haftasından sonra genellikle kaybolur, 1 cm'den küçüktür ve hiçbir zaman karaciğeri içermez.¹

Tablo 1: Fetal karın duvarı defektleri

Anomali	Sıklık	Defekt yeri	Kordon insersiyon	İlave anomali
Gastroşizis	2-4/10.000	Sağ paramedian	Normal yeri	Nadir
Omfalosel	1-2/10.000	Orta	Kitlenin apeksi	Sık
Cantrell pentalojisi	1/200.000	Orta,supraumbilikal	Kitlenin apeksi	Multisistem
Limb-body wall kompleks	1/40.000	Paramedian	Kısa veya yok	Multisistem
Mesane ekstrofisi	3/100.000	Orta,infraumbilikal	Altta	Nadir
Kloaka ekstrofisi	1/200.000	Orta,infraumbilikal	Altta	Spinal,Üriner
OEIS kompleks	1/200.000	Orta,infraumbilikal	Kitlenin apeksi	Spinal, İntestinal

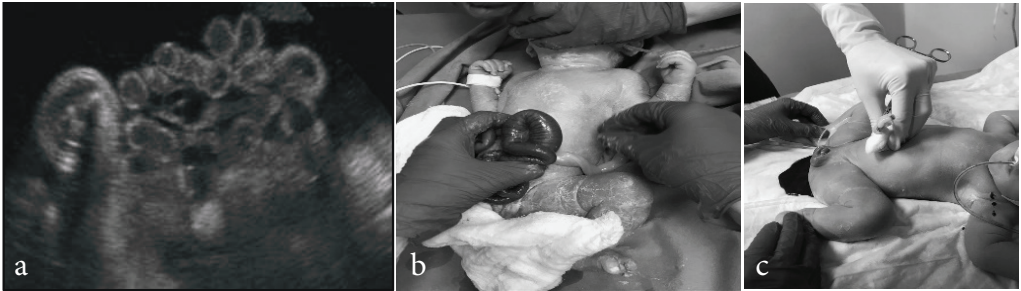
OEIS: omfalosel, kloaka ekstrofisi, anüs imperforatus ve spina bifida

Gastroşizis

Gastroşizis 2-4/10.000 doğumda bir gözlenen, orta hattın çoğunlukla sağında bulunan paraumbilikal karın ön duvarı defektinden viseral organların amnios kavitesi içine herniye olması ve herhangi bir zar ile kaplı olmadan direk olarak amnios sıvısı ile temas halinde bulunması durumudur.^{3,4} Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, gastroşizis sıklığı tüm dünyada 1995 ile 2012 yılları arasında anlamlı bir artış göstermiş, 2012 ile 2018

yılları arasında ise hafifçe azalmıştır.⁵ Genç anne yaşı, sigara, kokain, amfetamin, opioid kullanımı, antidepresan, aspirin, psödoefedrin benzeri ilaç kullanımları, radyasyon gastroşizis riskini arttırmaktadır.³ Gastroşizisin 10-14. gebelik haftalar arasındaki fizyolojik herniasyon kesesinin bilinmeyen bir nedenle rüptürü sonucu oluştuğu düşünülmektedir.⁵ Rüptür fizyolojik herninin zayıf ve ince olan sağ tarafında olmakta ve fizyolojik olarak fıtıklaşmış midgutun (distal duodenumdan proksimal 2/3 transvers kolonun geliştiği ve superior mezenterik arterin beslediği bölüm) amnios sıvısı içinde rotasyona uğramadan gelişmeye devam etmesine yol açmaktadır.⁵ Bu hipotezi destekler yönde, gastroşizisde kese umbilikal kordun sağ tarafındadır, amnios sıvısı içinde rotasyona uğramamış barsak ansları mevcuttur ve ilave yapısal ve kromozom anomalileri ile ilişkili değildir.^{5,6}

Prenatal tanı ultrasonografi ile normal yerinde bulunan umbilikal kordun yanında (hemen tamamen sağında) karın ön duvarındaki defektten amnios sıvısı içine herniye olan ve zarla kaplı olmayan serbest barsak anslarının (looplarının) gözlenmesi ile konulur (Figür 1). Prenatal tanısı kolaydır, 11-14 veya en geç 18-22 gebelik haftalarındaki fetal anatomi taramasında %95-100 dolayında prenatal tanı oranları bildirilmektedir.^{7,8} Gastroşizis kromozom anomalisi riskini arttırmaz ve ilave yapısal anomali riski de genel anlamda artmaz.^{3,8} Gastroşizisde surviv %90 dolaylarında ve oldukça yüksektir.^{4,9} Surviv üzerine etkili ana faktör, amnios sıvısı ile uzun süreli temas halinde kalan barsakların mekanik ve kimyasal zarar görmesidir.⁵ Evislere olan barsakların etrafındaki cilt defektinin oluşturduğu halka mekanik olarak mezenterik arterlerde basıya ve iskemik hasara yol açabilir.⁵ Ayrıca amnios sıvısı içinde bulunan ve 30. gebelik haftasından sonra miktarları gittikçe artan toksik barsak ürünleri ve safra asitlerinin barsak üzerine yaptığı kimyasal etkiler de enflamatuvar hasara yol açmaktadır.⁵ Gastroşizisde barsak motilitesinde azalma, intestinal atrezi veya stenoz, barsak obstruksiyonu ve perforasyonu, peritonit, kısa barsak sendromu ve nekrotizan enterokolit gibi barsak komplikasyonları ön plana çıkar ve prognoz üzerine etki eder.^{2,10}



Figür 1: Gastroşizis a-Ultrasonografi, b-Doğum sonrası ve c-Redüksiyon sonrası görüntüsü

Gastroşizis basit ve kompleks olarak sınıflandırılmaktadır ve olguların %70-80'i basit (simple) gastroşizistir.^{5,11} Basit gastroşizisde makroskopik olarak barsak looplarının üzeri fibröz ve kollajenöz enflamatuvar madde "peel" ile örtülü olsa dahi fonksiyonel olarak barsaklar sağlıklıdır ve barsak komplikasyonları oluşmaz.⁵ Komplekste ise intestinal atrezi, stenoz, perforasyon, volvulus ve/veya nekroz gibi barsak komplikasyonları mevcuttur.⁵ Kompleks gastroşizisin bir formu olan kapalı (closed) gastroşizisde, fıtıklaşan barsak parçası intrauterin dönemde nekroze olarak kaybolur ve kötü prognoza sahip kısa barsak sendromuna neden olur.¹² Postnatal mortalite basit formda %0-2.2 arasında iken kompleks formda %11-17 dolayında bildirilmektedir.^{5,13,14,15} Ferreira ve ark'nın yaptığı 3770 gastroşizisli fetusu (1534'ü basit, 288'i kompleks olarak tanımlanmış) içeren 44 çalışmanın meta-analizinde, intrauterin ölüm, erken doğum, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), sezaryen ve neonatal surviv oranlarını sırasıyla %0.47, %23.2, %4.4, %54.6 ve %91.3 olarak belirlendi.⁴ Yeni doğanlardaki ana komplikasyonlar; sepsis (%11.78), nekrotizan enterokolit (%2.33), kısa barsak sendromu (%1.37), barsak obstrüksiyonu (%0.79), ve volvulus (%0.23) olarak saptandı, ortalama hastanede kalma süreleri ise basit ve kompleks gastroşizis için sırasıyla 38 ve 89 gün olarak belirlendi.⁴

Prenatal dönemde basit ve kompleks gastroşizisi birbirinden ayırmaya, bir başka deyiş ile ultrasonografik olarak kötü prognostik faktörleri belirlemeye yönelik pek çok çalışma mevcuttur. Kullanılan başlıca ultrasonografik belirteçler, intra (IABD) veya ekstra abdominal barsak dilatasyonu (EABD), barsak duvar kalınlığı (BDK), mide dilatasyonu (MD) ve polihidramniosdur (Figür 2).^{2,16,17} Bunlar içinde en etkili belirteç intraabdominal barsak dilatasyonu olarak durmaktadır.^{17,18,19} Sun ve ark'nın 36 çalışmayı (3054 fetus) içeren meta-analizlerinde, IABD (OR=5.42; %95CI 3.24-9.06), EABD (OR=2.27; %95CI 1.40-3.66), MD (OR=1.88; %95CI 1.22-2.92) ve polihidramniosun (OR=6.93; %95CI 3.39-14.18) kompleks gastroşizisi belirlemede etkili olduğu gösterildi.¹⁸ İkinci trimesterde IABD'nin (>10mm sınır değer) kompleks gastroşizisi belirlemedeki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %46.1(%95 CI 31.2 - 61.7) ve %90.5 (%95 CI 82.4- 95.1) olarak saptandı.¹⁸ Ferreira ve ark'nın 13 çalışmayı (1440 fetus) içeren meta-analizlerinde, IABD (RR 3.01, %95 CI 2.22 - 4.07), EABD (RR 1.55, %95 CI 1.01- 2.39), ve polihidramniosun (RR 3.81, %95 CI 2.09 - 6.95) kompleks gastroşizis belirlemede etkili olduğu gösterildi.¹⁹ Hollanda'dan yapılan çok merkezli 104 gastroşizisli fetusun (4 olgunun intrauterin kaybedildiği, 81 basit ve 19 kompleks gastroşizis) değerlendirildiği prospektif çalışmada, IABD (gebelik haftası için $\geq$ 97.7 persantil) 3 ölçümde de yüksek olmasının kompleks gastroşizisi belirlemede etkili olduğu (RR 1.56 (%95 CI, 1.02-2.10)) ve pozitif ve negatif belirleyici değerlerinin sırasıyla %50 ve %81.4 olduğu saptandı.¹⁷ Intraabdominal barsak dilatasyonunun tekrarlayan değerlendirmelerde yüksek olarak saptanmasının kompleks gastroşizis riskini arttırdığı ancak pozitif belirleyici değerinin yeterince yüksek olmadığı sonucuna varıldı.¹⁷ Dewberry ve ark'nın çalışmasında 32 gebelik haftasında intraabdominal barsak dilatasyonunun $\geq$ 17 mm olmasının kompleks gastroşizisi belirlemedeki, sensitivite, spesifite ve pozitif belirleyici değerleri sırasıyla %75, %92 ve %75 olarak saptandı.²⁰



Figür 2: Gastroşizis intra (IABD) veya ekstra abdominal barsak dilatasyonu (EABD), barsak duvar kalınlığı (BDK), mide dilatasyonu (MD)

Gastroşizisde intrauterin fetal ölüm (IUFD), FGK ve spontan erken doğum oranları genel popülasyondan yüksektir.^{5,8} South ve ark'nın 44 çalışmayı (3276 fetus, 177 IUFD) dahil ettikleri meta-analizde IUFD oranını 100 gastroşizis gebelikte 4.48 (%95CI, 3.48-5.76), 36 hafta ve üzerindeki gebeliklerde 1.28 (%95CI, 0.72-2.26) olarak belirlediler.²¹ IUFD nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, akut intestinal dilatasyona bağlı kord basısı, oligohidramniyos, sitokinlere bağlı enflamasyon, protein kaybına bağlı hipovolemi ve kardiyovasküler yetersizlik sorumlu tutulmaktadır.²¹ Gastroşizisde FGK veya SGA oranları genel popülasyondan çok daha yüksek %41-52 dolaylarında bildirilmektedir.^{22,23,24} Amnios sıvısı ile temas halinde olan barsaklardan değerli proteinlerin kaybının FGK'ya neden olabileceği düşünülmektedir.²

Gebelik Takibi ve Doğum: Gastroşizisli fetusa sahip gebeliklerin perinatalog, çocuk cerrahı ve yenidoğan hekimi ile birlikte ekip anlayışı içinde değerlendirilmesi uygundur. İlave yapısal anomaliler açısından detaylı olarak ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Kromozom anomalisi riski anlamlı olarak artmamakla birlikte, mikrodelsyon (CNV, copy number variation) riskinin arttığına yönelik veriler de mevcuttur, dolayısıyla invaziv işlem (amniyosentez vb) kararı mevcut bilgiler dahilinde aile ile birlikte verilmelidir.⁸ Takipte, ekstra ve intraabdominal barsak dilatasyonlarının çapları, mide dilatasyonu ve amnios sıvı miktarı değerlendirilmelidir. Gastroşizisli fetusların çoğu gebelik haftasına göre küçük (SGA) olacaktır, fetal ağırlık tahmininin doğruluğu da karın çevresi ölçümü küçük olacağından tartışmalıdır.⁸ Fetusun iyilik hali ve gelişimini değerlendirmede fetal ve uterin arter Doppler ölçümleri, amnios sıvı miktarı ve çocuk hareketleri ve kardiyotokografi bir bütün olarak ele alınmalıdır. Fetal iyilik hali testleri ve takip sıklığı konusunda kılavuzların net bir önerisi mevcut değildir, ancak 32-34 gebelik haftasından itibaren hafta veya 2 haftada bir takip uygun görülmektedir.⁸ Carnaghan ve ark'nı yaptıkları çalışma-

da antenatal kortikosteroid uygulamasının barsak komplikasyonları açısından anlamlı bir olumlu etkisinin olmadığı ortaya konuldu.²⁵

Otuz altı gebelik haftası veya öncesinde elektif erken doğumun perinatal mortalite ve morbidite ve barsak komplikasyonları açısından yararı gösterilmemiştir.^{26,27} Otuz dokuz hafta ve üzerinde ölü doğum riskinin anlamlı olarak arttığı gösterildiğinden, çoğunlukla 37-38 hafta dolaylarında doğum önerilmektedir.^{8,28} Kirollos ve ark'nın 38 çalışmayı (6577 fetus; 3019 vaginal, 3558 sezaryen doğum) içeren meta-analizlerinde, doğum yöntemi ile neonatal mortalite, nekrotizan enterokolit gelişimi, sepsis, kısa barsak sendromu, oral beslenmeye geçiş süresi, hastanede kalış süresi ve defektin primer veya sekonder onarımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi.²⁹

Gastroşizisli olgularda özellikle barsak komplikasyonlarını önlemeye yönelik intrauterin tedavi yöntemleri konusunda da çalışılmaktadır. İntrauterin tedavi seçeneklerinden biri olarak düşünülen ve amnios sıvısının enflamatuvar özelliğini azaltmaya yönelik önerilen amniyoinfüzyon /amnioexchange'in randomize kontrollü çalışma ile yararı gösterilememiştir.³⁰ Fetoskopik fetal cerrahi ile gastroşizisin onarımı konusunda hayvanlarda çalışmalar yapılmaktadır ancak henüz insanlarda uygulamaya geçilmemiştir.⁵

Doğum sonrası yenidoğanda herniye olan barsaklar hemen ıslak ve sıcak gaz ile sarılmalı, sağ tarafına doğru döndürülmeli (mezenterik arter basısını önlemeye yönelik) nazogastrik tüp takılmalıdır.³ Abdominal duvarın onarımı doğum sonrası hemen (primer) veya belirli bir süre beklendikten sonra (sekonder) yapılabilir.³ Oral beslenmeye geçiş için belirli bir süre beklemek gerekir ve minör gastrointestinal problemler gözlenebilir.³ Uzun vade prognoz çok iyidir.³

Omfalosele (Exomphalos)

Omfalosele, 1-2/10.000 doğumda bir gözlenen, karın ön duvarının orta hatta umblikus hizasındaki defektidir.³ Defekt bölgesinde karın kasları, fasya ve cilt yoktur, batın iç organlar (barsaklar, karaciğer nadiren dalak ve gonadlar) zara sarılı şekilde amnios sıvısı içine fıtıklaşır.⁸ Fıtıklaşan organları saran zar 3 katmandır; dışta amnios zarı, ortada Wharton jeli ve içte periton zarı.³¹ Omfalosele boyutuna göre küçük (<5 cm) veya dev (≥5 cm veya karaciğerin % 50–75 kesenin içinde) olarak tanımlanır ve nadiren üstünü örten zarın yırtılmasına bağlı olarak rüptüre omfalosele olabilir.³² Omfaloselin embriyolojik gelişim sırasındaki vücut kıvrımlanması (katlanması) aşamasındaki problemlerden oluştuğu kabul edilmektedir.³² Umbilikal halkanın 4-8 gebelik haftaları arasında kapanmaması içinde karaciğerin olduğu, 6-10 gebelik haftaları arasında fizyolojik herniasyonun tamamlanmaması ise yalnızca barsakların olduğu omfalosele neden olur.³² Omfalosele genç ve ileri anne yaşlarında (U biçimi), erkek fetuslarda (2:1), çoğul gebelik ve maternal obezitede daha yüksek oranlarda saptanmaktadır.^{31,32}

Prenatal tanı ultrasonografi ile umbilikal kord hizasındaki karın ön duvarı defektinden zarla kaplı bir kitlenin amnios sıvısı içine fıtıklaşmasının gözlenmesi ile konulur (Figür 3).¹ Omfalosel kesesinin içinde yaklaşık %50-80 oranında karaciğer, %20 oranında sadece barsak, nadiren de dalak, böbrek ve mesane olabilir.³² Olguların yaklaşık %50'sinde FGK mevcuttur.^{32,33} Üçüncü trimesterde %80-90'lara varan oranlarda kese içinde ve/veya fetal abdomen içinde asit ve %13-38 oranlarında polihidramnios gözlenir.^{32,34,35} Asit fıtıklaşan karaciğerden transüstasyon, polihidramnios ise eşlik eden barsak atrezisi veya pulmoner hipoplaziye bağlıdır.³² Prenatal tanısı kolaydır, omfalosellerin önemli bir kısmına ultrasonografi ile 11-14 (%18-95) veya 18-22 gebelik haftalarında (%50-95) yapılan anomali taramasında tanı konulur.^{31,32,36} Omfalosel kesesinin büyük olması ve/veya karaciğerin önemli bir kısmının fıtıklaşmış olması prognozu olumsuz yönde etkiler.³² Yapılan çalışmalarda, omfalosel çevresi /abdomen çevresi >0.6; omfalosel çapı/abdominal çap > 0.8; omfalosel çapı/ abdomen çevresi > 0.24; omfalosel çapı/ kafa çevresi > 0.21 olmasının solunum yetmezliği, entübasyon, iki aşamalı cerrahi, mesh ile kapatılma, parantal beslenme, uzun süreli hospitalizasyon ve neonatal ölüm risklerinde artışa neden olduğu belirlendi.^{32,37,38,39} Özellikle omfaloseli büyük olan fetuslarda göğüs kafesinin dar olması ve inutero solunum hareketlerinin zayıflığı akciğer gelişiminde yetersizliğe neden olabilmektedir.⁴⁰ Bu durum yenidoğanlarda solunum yetmezliği, pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyona neden olarak morbidite ve mortalitede artışa yol açabilir.³²

Omfaloselde ilave yapısal anomali oranları oldukça yüksektir.^{31,32} Kromozom anomalisi olmayan olguların dahi en az %50'sinde ilave yapısal anomali bulunmaktadır.³² İlave kalp %15-50 (Fallot, dekstrokalardi, VSD vb), gastrointestinal %17-40 (malrotasyon, diyaframa hernisi, intestinal/anal atrezi vb), genitoüriner %10-40 (renal agenezi, hidronefroz, VUR vb), muskuloskeletal %4-25 (talipes, limb deformite vb) ve santral sinir sistemi anomalileri %4-30 oranlarında bildirilmektedir.^{2,31,32,41,42} Omfalosele eşlik eden ilave yapısal anomalilerin yaklaşık %10-20'si prenatal dönemde saptanamayabilir.³²

Omfaloselde kromozom anomali oranları %15-57 dolaylarında ve yüksektir.^{32,43,44} Boyut olarak küçük olan omfaloseller kromozom anomalisi açısından daha risklidir.^{32,43}



Figür 3: Omfalosel a-Ultrasonografi ve b-Doğum sonrası görüntüsü

En sık trizomi 18, 13, 21, Turner ve triploidi saptanır ve ilave yapısal anomalilerin sayısı arttıkça kromozom anomalisi riski de artar.^{31,32} Omfalosel farklı sendromların bir parçası olarak da ortaya çıkmaktadır.³² En sık eşlik eden sendromlar Beckwith–Wiedemann sendromu, Cantrell pentalojisi ve OEIS sendromudur (omfalosel, kloaka ektrofisi, anus imperforatus, spinal defektler), ancak omfalosel 20'den fazla farklı sendroma da eşlik etmektedir.³²

Omfaloselde prognoz başlıca ilave yapısal ve kromozom anomalisi varlığına bağlıdır.^{1,8} Karyotipi normal olan ve ilave yapısal anomalisi olmayan olgularda %95-97'lere varan surviv oranları bildirilmektedir.^{31,45} IUFD oranları, özellikle izole olmayan olgularda %20'lere varan yüksek oranlarda bildirilmektedir.^{32,46,47} Fetal gelişim kısıtlılığı, erken membran rüptürü ve erken doğum oranları sırasıyla %6-35, %5-33, %25-65 dolaylarında bildirilmektedir.^{32,46,47,48}

Gebelik Takibi ve Doğum: Omfalosel tanısı konulduğunda olası sendromlar da dikkate alınarak genetik konsültasyon yapılmalıdır. Karyotip analizi mutlaka önerilmelidir.³² Mikrodelesyonları tespiti yönelik kromozomal mikroarray testi (CMA) birinci seçenek olarak değerlendirilebilir.^{32,49} Özel gen hastalıklarından şüphelenilen olgularda DNA dizileme testleri (tüm ekzom dizileme(WES)) uygulanabilir.³² İlave yapısal anomalileri belirlemek amacıyla deneyimli kişilerce detaylı fetal anatomik değerlendirme yapılmalıdır. Fetus gelişimi ve iyilik hali yakından takip edilmelidir. Tahmin fetal ağırlığın tespitinde abdomen çevresi ölçümünde omfalosel dahil edilmemelidir.³² Abdomen çevresi ölçümünün yanlışlarından dolayı tahmini fetal ağırlık değerlendirmesinde de yanlışlar olacağı unutulmamalıdır. Fetusun iyilik halinin değerlendirmesinde fetal ve uterin arter Doppler ölçümleri, amnios sıvı miktarı, çocuk hareketleri ve kardiyotokografi bir bütün olarak ele alınmalıdır. Fetal iyilik hali testleri ve takip sıklığı konusunda kılavuzların net bir önerisi mevcut değildir, ancak 32-34 gebelik haftasından itibaren hafta veya 2 haftada bir takip uygun görülmektedir.^{8,32} Doğum yöntemi olarak sezaryen ile doğumun vaginal doğuma üstünlüğü gösterilmemiştir.^{31,32} Ancak omfalosel boyutları büyük olan olgularda sezaryen ile doğum daha çok tercih edilen bir yöntemdir.^{31,32} Komplike olmayan olgularda erken doğumun yararı yoktur, doğumun miadında (37-39 gebelik haftası) olması önerilmektedir.^{8,32}

Doğum uygun koşullarda çocuk cerrahı ve yenidoğan ekibi ile birlikte gerçekleştirilmelidir. Omfalosel kitlesi hemen ıslak ve sıcak gaz ile sarılmalıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gereklidir, solunumun ventilatör ile desteklenmesi gerekebilir.³² Özellikle kitleyi batın içine soktukten sonra solunum desteği gereksinimi artmaktadır. Yenidoğanlarda hospitalizasyon süresi küçük ve büyük omfaloseller için kabaca 7-21 ve 15-157 gün arasında değişmektedir.³² Ağızdan beslenme genellikle 2 hafta içinde sağlanmaktadır.³² Omfalosel olgularının uzun vade prognozları oldukça olumludur.^{8,32}

Mesane ve Kloaka Ekstrofisi

Karın ön duvar alt bölümünün kapanma defektleri olan mesane ve kloaka ekstrofilileri sırasıyla 100.000 doğumda 3 ve 0.5 oranında gözlenen nadir anomalilerdir.³ Fertilizasyondan 6 hafta sonra oluşan ürorektal septum kloakayı önde ürogenital sinus arkada ise sonbarsak (hindgut) olmak üzere ikiye ayırır.³ Aynı zamanda infraumblikal karın ön duvarı da mezodermin lateral ve medial kısımlarının birleşmesi ile kapanır. Bu kapanma oluşmaz ise önde klokal membran rüptüre olur; rüptür ürorektal septum ürogenital membrana ulaştıktan sonra oluşursa mesane ekstrofisi, ürorektal septum tam aşağıya ulaşmadan gerçekleşirse kloaka ekstrofisi oluşur.³

Mesane ekstrofisinde, karın ön duvarı alt bölümü ve mesanenin ön duvarında açıklık vardır, karının önünde mesanenin arka duvarı görülür, üst üriner sistem embriyolojik olarak farklı kaynaktan köken aldığından normaldir.⁸ Ayrıca pubis kemiği kapanmamıştır, erkek fetuslarda epispadias ve kısa penis, kızlarda ise vaginal stenoz ve bifid klitoris vardır.⁸ Kloaka ekstrofisinde mesane lobları arasından barsakların fıtıklaşması, imperfore anus, omfalosel ve spina anomaliler de saptanabilir.⁸ Ultrasonografik olarak mesane ekstrofisinde amnios sıvısının normal olmasına karşılık mesanenin gözlenmemesi, umbilikal kordun giriş yerinin altında mesane mukozasına karşılık gelen yumuşak doku kitlesi gözlenir. Kloaka ekstrofisinde mesane hemilobları arasından barsakların fıtıklaşması ve ayrık simfizis pubisi destekler nitelikte alt ekstremitelerin fikse anormal pozisyonunda olması söz konusudur (Figür 4).⁵⁰ Doğum sonrası tedavide amaç karın ön duvarı defektini onarmak, simfizis pubisi kapamak, genital organların estetik onarımını yapmak, üriner ve gastrointestinal kontinansı sağlamaktır.

OEIS Kompleks

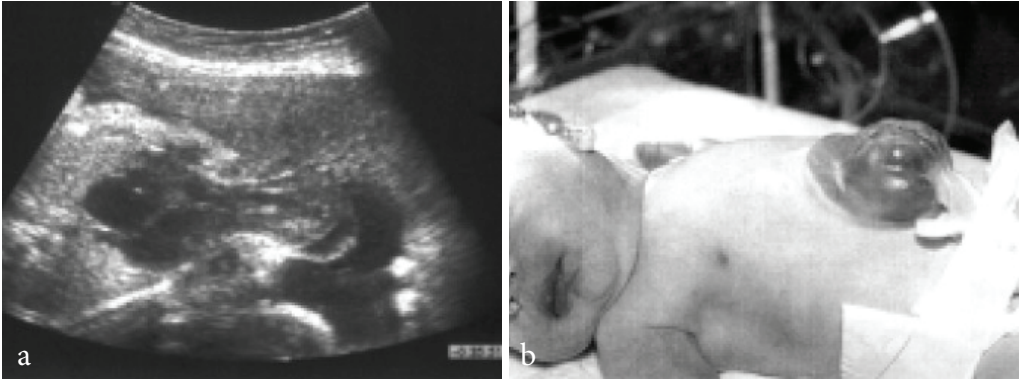
OEIS, Omfalosel, Ekstrofi (mesane veya kloaka), Imperfore anus, Spinal defektlerin kısaltmasıdır.² Oldukça nadirdir ve 200.000 doğumda 1 olarak kabul edilmektedir.² Prenatal tanıda, infraumblikal karın ön duvarı defekti, mesane yokluğu, omfalosel ve spinal anomalilerde OEIS düşünülmelidir. Fetal MRG tanıda yardımcı olabilir. OEIS kompleksin prognozu kötüdür, ciddi morbidite ve mortalitesi mevcuttur.²



Figür 4: Kloaka ekstrofisinde a-Ultrasonografi b- Doğum sonrası c-Cerrahi sonrası görüntüsü

Cantrell Pentalojisi

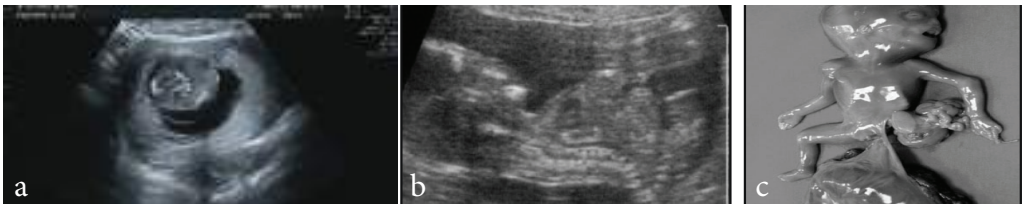
Cantrell sendromu, orta hat supra-umbilikal karın ön yüzü defekti, sternum alt ucu defekti, perikardın diafragma yüzünün olamayışı, diafragma ön yüz eksikliği ve çeşitli intrakardiyak anomalileri içeren bir sendromdur.⁵¹ Sıklığı 65.000-200.000 doğumda 1 olarak bildirilmektedir.² Ektopia kordis sendroma sıklıkla eşlik etmektedir.² Prenatal tanısı ultrasonografide belirtilen anomalilerin gözlenmesi ile konulur (Figür 5). Prognoz oldukça kötüdür.²



Figür 5: Cantrell pentalojisi a-Ultrasonografi b- Doğum sonrası görüntüsü

Limb-body wall kompleks

Limb-body wall kompleks veya body stalk anomalisi 10.000-40.000 doğumda bir gözlenen nadir bir anomalidir.² Tanı kraniofasiyal, ekstremiteler ve karın ön duvarı defektlerinden en az ikisinin bulunması ile konulur.⁵² Başlıca 2 fenotipi vardır; plasento-kraniyal yapışıklık (ensefalosel, fasiyal kleft, kraniofasiyal plasenta yapışıklığı) ve plasenta-abdominal yapışıklık (abdominal defekt, kısa veya umbilikal damar yokluğu, abdominal-plasental yapışıklık, skolyoz) tipleri.⁵² Prenatal tanısı kolaydır, kifoskolyoz, geniş abdominal defekt, ekstremiteler defektleri, tüm sistemlere ait viseral anomaliler, kordon yokluğu ve abdomino-plasental yapışıklık gözlenir (Figür 6).² Lethal bir anomalidir.



Figür 6: Limb-body wall kompleks a,b- Ultrasonografi c- Tahliye sonrası görüntüsü

Intraabdominal Kistler

Fetal intraabdominal kistik lezyonların sıklığı yaklaşık 1000 gebelikte 1 dolayında bildirilmektedir.⁵³ İntrabdominal kistler fetal abdomen ve pelvisteki organlardan köken alır; çoğu renal kaynaklıdır, barsak, mezenter, over, pankreas, dalak, karaciğer ve hepatik kaynaklı olabilir.⁵⁴ Renal kaynaklılar hariç tutulduğunda en sık rastlanılan kistler; over, gastrointestinal kistik duplikasyonlar, karaciğer ve koledok, mekonyum psödokist, mezen-terik ve adrenal kistleridir.^{55,56,57} Fetal intraabdominal kistik yapılar Tablo 2’de belirtildi.

Dişi fetuslarda gebeliğin ikinci yarısında alt abdominal veya pelvik yerleşimli en sık karşılaşılan kistik yapılar over kistleridir (yaklaşık 2600 gebelikte 1).^{3,58} Fetal gonadotropinler, maternal östrojenler ve plasental human koryonik gonadotropinlerin fetal overlerde folikül stimülasyonu sonucu oluştuğu kabul edilmektedir.⁵⁷ Fetal hipotalamus-hipofiz-over aksı 29 gebelik haftasından sonra olgunlaştığından genellikle 3. trimesterde tanı konulur.⁵⁹ Over kistleri, düzgün, ince cidarlı anekoik “basit kistler” veya kalın duvarlı heterojen ekojeniteli, septum içeren “kompleks kistler” şeklinde olabilir (Figür 7).³ Kistik lezyonlar kanama veya torsiyon sonucu oluşur.^{3,58} Fetal over kistlerinin içinde kist duvarına yapışık küçük yavru (daughter) kist görülebilir.⁵⁸ Kist çapı >40mm olanlarda torsiyon riski artmaktadır.^{58,60} Basit kistler 2-3 haftada bir ultrasonografi ile takip edilmelidir ve çapı>40 mm olanlarda torsiyonu önlemek için kist aspirasyonu uygulanabilir.⁵⁸ Aspirasyon sıvısında östradiol miktarının >1000 ng/l olması over kisti tanısını teyit eder.⁵⁸ Konservatif takip edilen çapı>40 mm olan olguların 37-39 gebelik haftasında doğurtulmaları önerilmektedir.⁵⁸ Bascietto ve ark’nın meta-analizinde kompleks kistlerin %44.9’unda over torsiyonu olduğu belirlendi.⁶⁰ Kompleks kistlerde, kist içine kanama ve fetal anemi riski dikkate alınarak, 2 haftada bir MCA PSV ile fetal aneminin değerlendirilmesi önerilmektedir.⁵⁸

Tablo 2: Fetal intraabdominal kistik yapılar

Üst Abdomen

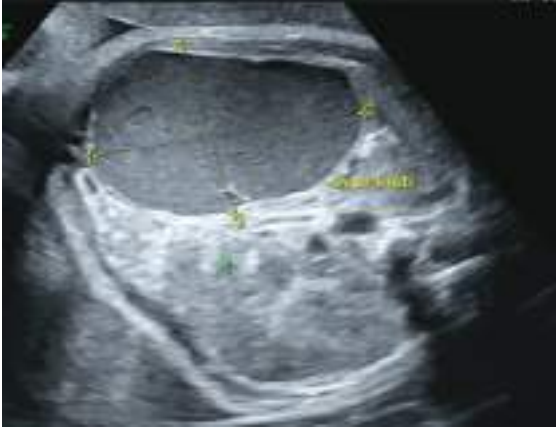
- Koledok kisti
- Hepatik kist
- Dalak Kisti
- Safra kesesi duplikasyon kisti

Alt Abdomen

- Over kisti
- Tip IV sakrokoksigeal teratom
- Anterior sakral meningoşel
- Hidrokolpos (izole, persiste kloaka ile ilişkili)

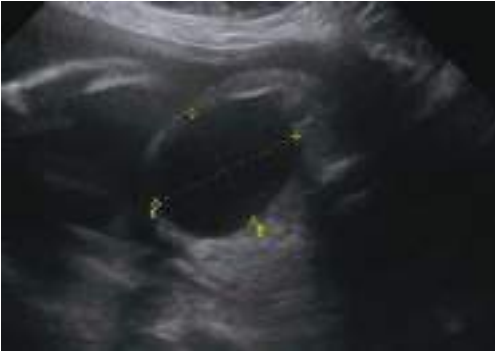
Değişken Yerlerde

- Mekonyum psödokist
- Enterik duplikasyon kisti
- Mezenterik/omental kist



Figür 7: Over kisti ultrasonografi görüntüsü

Enterik duplikasyon kistleri gastrointestinal kanalın herhangi bir kısmından köken alabilir.⁶¹ Yuvarlak, tubüler, tek veya çoğul olabilirler.³ Sonografik olarak çift duvar görüntüsü (içte ekojenik mukoza, dışında hipoekojen kas tabakası) ve barsak peristaltizminin gözlenmesi tanıda yardımcı olur (Figür 8).¹ Şüpheli olgularda fetal MRG yararlı olur. İlave yapısal anomaliler sıktır ve bu açıdan fetus detaylı olarak değerlendirilmelidir. Doğum sonrası ağrı, tıkanıklık, kanama, ülserasyon ve perforasyon olabilirler.³ Çoğunlukla ilk 6 ay içinde cerrahi olarak tedavileri gerekir.⁶¹

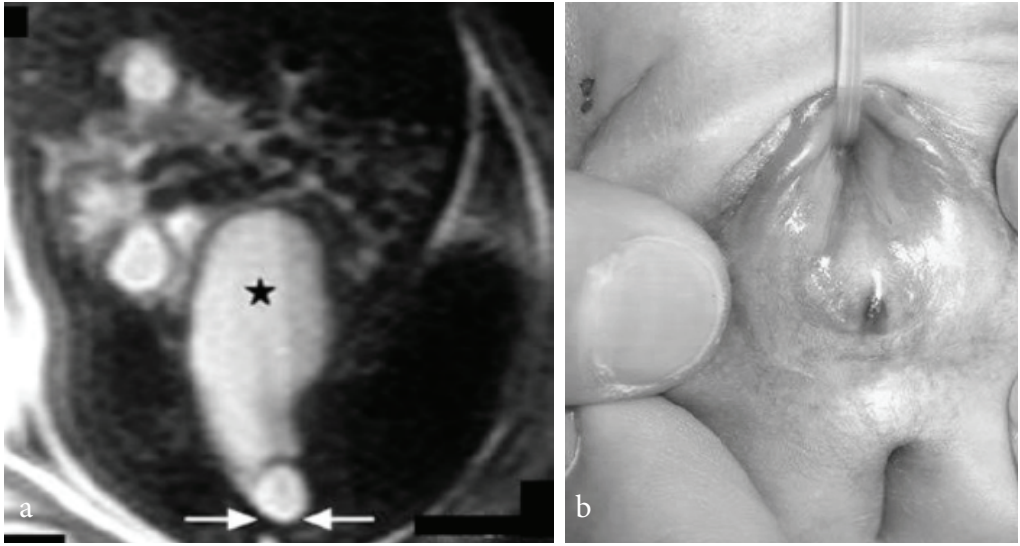


Figür 8: Enterik duplikasyon kist ultrasonografi görüntüsü

Hepatobiliyer kistler karaciğer parankimi içinde anekoik ve hipoekoik yuvarlak kistik yapılardır. Karaciğer kistleri benignidir, %60'ı prenatal veya doğum sonrası kendiliğinden geriler, karaciğer fonksiyon bozukluğu yapmaz ve ilave yapısal anomaliler eşlik etmez.⁶²

Safra kanalı kistleri ise büyüyebilir (%33), safra kanalı (%20) ve karaciğer (%17) anomalileri ile ilişkilidir ve karaciğer fonksiyon bozukluklarına neden olabilir.⁶² Safra kanalı veya karaciğere ait kistlerin prenatal ayırımı çok güçtür. Mezenterik ve omental kistler intraabdominal değişken bölgelerde küçük uniloküler ince cidarlı anekoik kistler olarak görülebilirler.³ Hidrokolpos, vaginal atrezi, imperfore himen veya kloaka anomalilerine bağlı olarak oluşan nadir bir anomalidir.³ Mesanenin arkasında hipoekojen kistik yapı olarak görülür ve tanıda fetal MRG yardımcı olur (Figür 9).⁶³

Birinci trimester (11-14 gebelik haftası) ultrasonografisinde intrabdominal kist gözlemlenebilir.³ Bunların büyük çoğunlu ürener sistem kaynaklı megasistlerdir. Megasist dışında saptanan izole tek kistlerin %80'ninin spontan olarak gerilediği ve benign bulgular olduğu bildirilmektedir.⁶⁴ Ancak gerileyip kaybolsalar dahi doğum sonrası bir kısmında anorektal malformasyonların saptandığı unutulmamalıdır.⁶⁴



Figür 9: Hidrokolpos a-Fetal MR b- Doğum sonrası görüntüsü

Karaciğer ve Safra Kesesi

Karaciğer

Umbilikal ven alt abdomenden batına girerek yukarı ve posteriora doğru hareket ederek karaciğere girer. Karaciğer içinde mideden uzaklaşarak sağa doğru döner ve transvers abdominal kesitte C-şeklinde mideden uzaklaşan görünümü vardır. Transvers abdominal kesitte soldan sağa doğru, mide, umbilikal ven ve safra kesesi sıralanır. Nadiren umbilikal ven sağdan giriş yaparak sola doğru (mideye doğru) döner ve bu duruma persiste sağ umbilikal ven (PRUV) adı verilir. PRUV'da transvers abdominal kesitte soldan sağa doğru, mide, safra kesesi ve umbilikal ven şeklinde sıralanılır (Figür 10). Persiste sağ umbilikal ven ilave yapısal anomalilerin eşlik etmediği izole formunda normalin bir varyantı olarak kabul edilmektedir.³

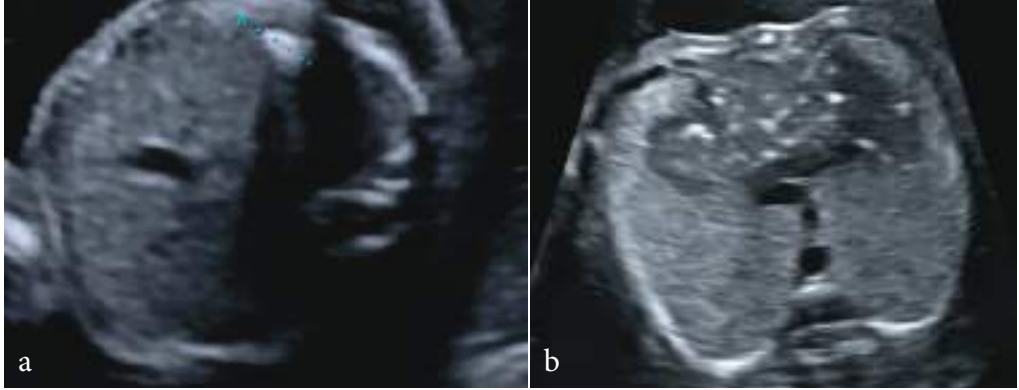
Hepatik parankimal kalsifikasyon sıklığı 10.000'de 5-10 olarak bildirilmektedir.⁶⁵ Hepatik kalsifikasyonlar fetal enfeksiyonlar (CMV, toksoplazma, rubella, sifiliz, herpes simpleks), iskemik lezyonlar, portal ve hepatik ven trombozu, tümörler ve kromozom anomalileri ile ilişkilendirilmektedir.^{65,66} İlave yapısal anomalilerin olmadığı ve enfeksiyon taramasının negatif olduğu olgularda prognozun iyi olduğu ve invaziv işlemlere gerek olmadığı kabul edilmektedir (Figür 11a).^{66,67} Karaciğerin yüzeyinde ve diğer periton yüzeylerinde mutiple kalsifikasyonların gözlenmesinin çoğunlukla mekonyum peritoniti-ne bağlı olduğu bildirilmektedir (Figür 11b).⁶⁶ Mekonyum peritoniti barsak perforasyonu, volvulus ve kistik fibrozise bağlı oluşabilmektedir.⁶⁶

Safra Kesesi

Fetal safra kesesi sağ üst kadranda karaciğerin altında hipoekojen yapı olarak görülür. Fetal safra kesesi 13-14. gebelik haftasından itibaren görülebilir, boyutu gebelik haftası



Figür 10: Persiste sağ umbilikal ven ultrasonografi görüntüsü



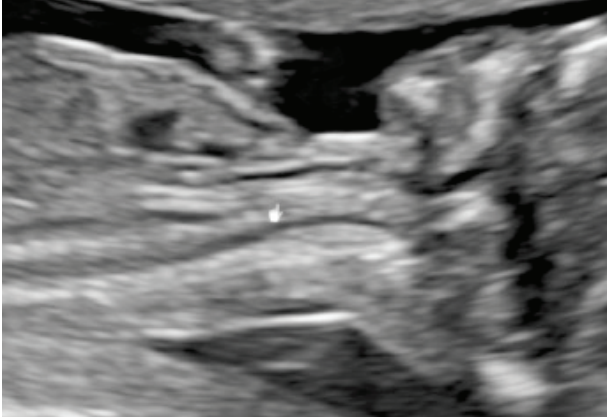
Figür 11: Hepatik kalsifikasyon a-Tek, b- Multiple

ile birlikte artar, 30. gebelik haftası civarında plato çizer ve 26x10mm dolaylarına varır.³ Nadiren 3. trimesterde safra kesesi içinde hiperekojen yapıda taş veya sludge gözlenebilir, klinik olarak anlamlı değildir ve sorun yaratmaz.³

Safra kesesinin görülmemesinin sıklığı 2. trimester ultrasonografisinde %0.1 dolayında bildirilmektedir.⁶⁸ Safra kesesinin görülmemesi çoğunlukla geçici bir bulgudur, birer hafta arayla birkaç kere ultrasonografi ile tekrar bakmak gerekir ve çoğunlukla da tekrar değerlendirmelerde safra kesesi görülür hale gelir.⁶⁹ Süregen safra kesesi yokluğunda safra kesesi agenezisi, biliyer atrezi ve kistik fibrozisden şüphelenilir.^{70,69} Kistik fibrozise genetik tarama ile tanı konabilir. Safra kesesi agenezisi (1:6300 canlı doğum) benign bir durumdur, buna karşılık biliyer atrezi (1:20.000 canlı doğum) karaciğer yetmezliği ve karaciğer transplantasyonuna neden olan ciddi bir problemdir.^{69,71} Safra kesesi yokluğu ile biliyer atrezinin prenatal ayırımı ise oldukça zordur. Biliyer atrezide 22 gebelik haftasından önce amnios sıvısında sindirim enzimleri (gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP), aminopeptidase-M ve intestinal alkaline phosphatase (iALP)) seviyeleri düşüktür.^{69,71} 22. gebelik haftasından sonra ise amnios sıvısında sindirim enzimlerinin çok düşük düzeylere inmelerinden dolayı prenatal tanı amacıyla kullanılamazlar. Di Psquo ve ark'nın yaptığı 280 fetusu içeren meta-analizlerinde ilave yapısal anomali oranı %20.5 ve bu grupta kromozom anomalisi oranı da %20.4 olarak saptandı.⁶⁹ İlave yapısal ve kromozom anomalisinin olmadığı izole safra kesesi yokluğu olgularında kromozom anomalisi oranı %1.9, safra kesesi agenezisi, kistik fibrozis ve biliyer atrezi oranları sırasıyla %25.2, %3.1 ve %4.8 olarak belirlendi.⁶⁹ Amnios sıvısında 22 haftadan önce düşük GGTP ve/veya iALP seviyelerinin biliyer atrezi ve kistik fibrozis belirlemedeki pozitif belirleyici değeri %69-100, negatif belirleyici değeri ise %94-100 arasında saptandı.⁶⁹ Safra kesesinin görüntülenemediği olgularda detaylı ultrasonografik değerlendirme, karyotip, kistik fibrozis analizi ve 22 gebelik haftasından önce amnios sıvısında enzimlere bakılması önerilmektedir.⁶⁹

Özofagus ve Mide

Özofagus boru şeklinde tubüler bir yapıdır, çoğunlukla kapalıdır ve görüntülenmesi zordur. Kalbin dört odacık kesitinde inen aorta ile sol atrium arasında küçük yuvarlak hiperkojen yapı (kapalıyken) veya içi hipokojen yuvarlak nokta (içinde sıvı ile doluyken) şeklinde görülebilir. Midsagittal kesitte omurganın önünde kesintiye uğramayan ekojenik çizgiler (özofagusun düz kasları) şeklinde görülür (Figür 12).⁷² Özofagus erken 2. trimesterden (12-13 gebelik haftası) itibaren gerektiğinde transvaginal ultrasonografiden de yararlanılarak görüntülenebilir.⁷³ Özofagusun değerlendirilmesi çoğunlukla mide cebinin görüntülenmesine dayanarak indirek olarak yapılmaktadır. Mide cebi karnın transvers kesitinde solda hipokojen yapı olarak gözlenir. Fetusta yutma 11.haftadan itibaren başlar ve 11-12. haftadan itibaren mide cebi görüntülenebilir.⁷² Mide cebinin büyüklüğü fetusun yutma ve midenin boşalmasına bağlı olarak değişkenlikler gösterir. Mide cebinin büyük olması, amnios sıvısı normal ise ve orta hattı geçmiyorsa klinik olarak anlamlı değildir.^{3,74} Pilor atrezisinde mide cebi büyüktür ancak çoğunlukla polihidramnios da eşlik eder.³ Mide cebinin küçük olması veya görülmemesi polihidramniosun eşlik etmediği durumlarda geçici bir bulgudur ve klinik anlamı yoktur.³



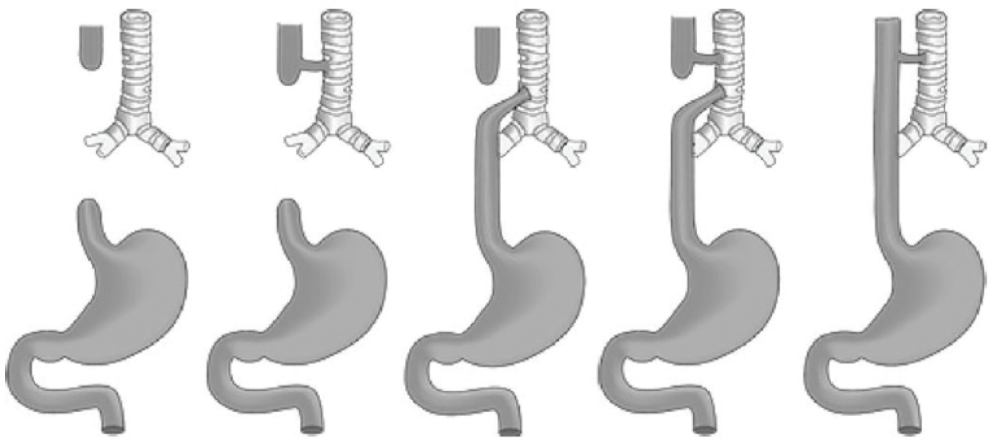
Figür 12: Özofagus transvers sagittal kesit görüntüsü

Özofagus Atrezisi

Özofagus atrezisi 2500-4000 doğumda 1 gözlenen bir anomalidir.⁷⁵ En sık rastlanan formu özofagusun distal segmenti ile trakea arasında trakeaözofagial fistül (%85) olan formudur (Figür 13).^{3,72} Özofagus atrezisi yüksek oranda (%31-59) ilave yapısal anomaliler, genetik sendromlar (VACTERL, CHARGE) ve kromozom anomalileri ile ilişkilidir.^{3,76}

Özofagus atrezisinde surviv %91-98 oranlarında bildirilmekle birlikte, ilave anomalileri olan olgularda %50'lere düşmektedir.⁷⁶ Özofagus atrezisinin prenatal tanısı zordur, %24-33 dolayında bildirilmektedir.^{75,76,77} Başlıca bulguları polihidramnios, mide cebi yok/küçük ve "özofagus kesesi" görünümüdür.^{72,76} Özofagus kesesi, özofagusun kör distal ucunun omurga ile trakea arasında, yutma sırasında oluşturduğu hipoekojen görünümdür (Figür 14).⁷² Mide cebinin görülmesi trakeaözofagial fistülde midede sıvı birikeceğinden özofagus atrezisini dışlamaz. Pardy ve ark'nın 20 çalışmayı (73246 fetus, 1760'ı özofagus atrezisi) dahil ettikleri meta-analizlerinde ultrasonun özofagus atrezisini belirlemedeki sensitivitesi bütün olarak, trakeaözofagial fistül olmayan ve olanlarda sırasıyla %31.7 (%95CI 19.9-44.7), %77.9 (%95CI 59.5-91.9) ve %21.9 (%95CI 15.2-29.5) olarak bildirildi.⁷⁶ Olguların %56.3'ünde polihidramnios ve %50'sinde küçük/yok mide cebi saptandı.⁷⁶ Şüpheli ultrasonografi bulgusu olan olgularda fetal MRG'nin özofagus atrezisini belirlemedeki sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %84.7 ve %89.3 olarak belirlendi.⁷⁶ Fetal MRG değerlendirmesinin şüpheli olgularda tanıda etkili olabileceği sonucuna varıldı.⁷⁶

Özofagus atrezisi tanısı konulan olgularda detaylı ultrasonografik değerlendirme ile ilave yapısal anomaliler araştırılmalıdır, karyotip analizi yapılmalıdır.^{3,76} Doğum uygun merkezlerde yapılmalıdır, oral beslenme yapılmamalıdır. İlave sorunları olmayan olgularda uygun cerrahi müdahale ile surviv %98-100'lere varmaktadır.³



Figür 13: Özofagus atrezi formları, şematik görünüm



Figür 14: Özofagus kesesi, ultrasonografi görünümü

Duodenal Atrezi

Duodenal atrezi 5000-10.000 doğumda 1 saptanan bir anomalidir.⁷² Duodenal atrezisi olan fetusların yaklaşık %20-40'ında Down sendromu vardır ve Down sendromlu çocukların da yaklaşık %8'inde duodenal atrezi bulunur.⁷² Duodenal atrezi tanısı “double bubble” bulgusu ve polihidramnios ile konulur (Figür 15). İki bubble orta hatın her iki yanındadır, sıvı dolu mide orta hattı geçerek dar pilordan geçerek genişlemiş duodenuma bağlanır. Doğum uygun merkezlerde yapılmalıdır, ilave anomalisi olmayan olgularda uygun cerrahi tedavi ile prognoz çok iyidir.⁷²

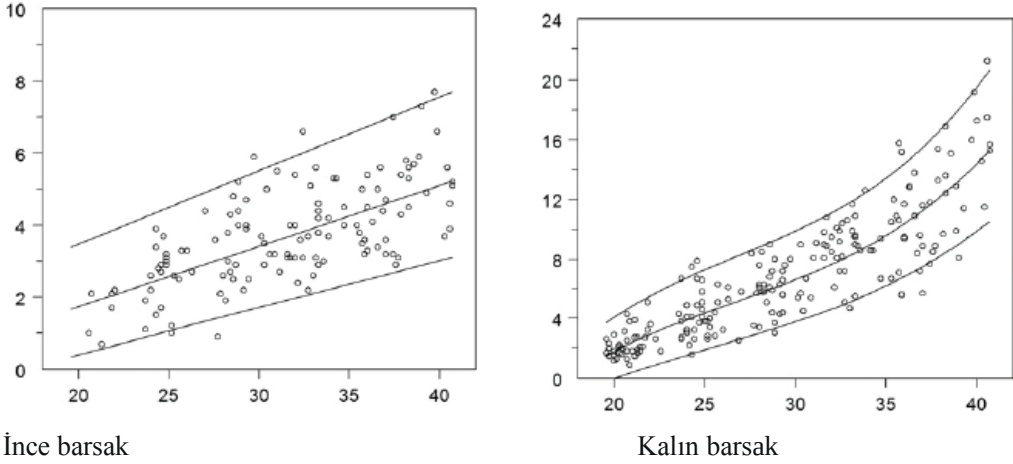


Figür 15: Duodenal atrezi “double bubble” görünümü

Barsaklar ve Rektum-Anüs

Fetal ince barsaklar ultrasonografide batın içinde hafif ekojenik yapılar olarak gözlenir. İnce barsaklar içinde 7 mm'yi aşmayacak genişlikte sıvı birikimi olabilir.⁷² Kalın barsaklar geç 2. trimesterden sonra görülmeye başlanır ve miada yakın hemen bütün fetuslarda batın

içinde kolonların bulunduğu lokalizasyonda hipoekojen tubüler yapılar olarak gözlenir. Kolon çapı miadında 18 mm'ye kadar çıkabilir.⁷² Lap ve ark'nın ortaya koyduğu ince ve kalın barsak çaplarının gebelik haftalarına göre değişim grafikleri Figür 16'da gösterildi.⁷⁸



Figür 17: İnce ve kalın barsak çaplarının gebelik haftalarına göre değişim grafikleri

İnce Barsak Atrezisi

İnce barsak atrezisi sıklığı 1/3000-8000 canlı doğumdur.⁷² Çoğunlukla vasküler hasara bağlı olarak, barsakta tıkanıklık ve tıkanıklığın proksimalindeki barsak looplarında dilatasyonu ile oluşur. Ultrasonografide dilate ince barsak loopları ve polihidramnios gözlenir (Figür 17). Jejunal atrezide üst abdomende dilate az sayıda barsak loopları varken, ileal atrezide daha çok sayıda ve alt abdomeni de dolduran barsak dilatasyonları mevcuttur.

Volvulus

Volvulus barsağın mezenterik aksi üzerinde dönmesine sonucunda vasküler (arteryel ve venöz) oklüzyon olması ve buna bağlı olarak da iskemik barsak hasarı gelişmesidir.⁷⁹ Barsak malrotasyonu, kistik fibrozis ve mezenterik defektlere bağlı oluşur.⁸⁰ Prognoz doğum haftası, canlı barsak segmentinin uzunluğu ve mekonyum peritoniti ile ilişkilidir.⁷⁹ Acil doğum ve erken cerrahi müdahale prognoz üzerine en etkili faktördür.⁷⁹ Fetal hareketlerin azalması, kardiyotokografi bozuklukları ve fetal anemi bulguları olabilir.⁷⁹ Ultrasonografide girdap (whirlpool) bulgusu, polihidramnios, barsak looplarında dilatasyon ve hemorajik asit olabilir (Figür 18).⁷⁹ Shen ve ark'nın 88 olguyu içeren meta-analizlerinde dilate barsak/mide (%77.3), polihidramnios (%30.7) ve girdap bulgusunun (%28.4) oranında gözlemlendiği belirlendi.⁷⁹ İntestinal atrezi ve fetal anemi oranlarının sırasıyla %36.4 ve %9.2 olduğu ve perinatal mortalite oranının %14.5 olduğu belirlendi.⁷⁹



Figür 17: İnce barsak atrezisi ultrasonografi görüntüsü



Figür 18: Volvulusda "Whirlpool" görüntüsü

Anorektal Malformasyonlar

Anorektal malformasyonlar, alt gastrointestinal kanalı ilgilendiren ve anal atreziden, ürorektal septum malformasyonuna (URSM- kloakal atrezi, persisite kloaka, urogenital sinus) kadar uzanan anomalileri içeren bir spektrumdur.⁸¹ Anal atrezi 1/1500-5000 canlı doğumda, URSM ise 1/150.000 canlı doğumda görülür.⁸¹ Anorektal malformasyonların ultrasonografi ile prenatal tanısı çok zordur ve bildirilen sıklığı %0 ile 33 arasında değişmektedir.⁷² Fetal anüsün ultrasonografi ile görüntülenmesi ile prenatal tanının gücünde artış sağlanabilir. Fetal anüs, perineye tangential alınan aksial kesitte hipoekojen halka (anal kas kompleksi) ve içinde hiperekojen nokta (lumen) şeklinde görülür (Figür 19).



Figür 19: Anus ultrasonografi görüntüsü

Kaynaklar

- 1- Vijayaraghavan SB (2019) Fetal Abdominal Wall Sonography. In Vijayaraghavan SB (eds). Atlas of Fetal Imaging, Singapore, Springer Nature pp 151- 170
- 2- Revels JW, Wang SS, Nasrullah A et al (2020) An Algorithmic Approach to Complex Fetal Abdominal Wall Defects. *AJR*,214:218-231
- 3- Nadel A (2016) Ultrasound Evaluation of the Fetal Gastrointestinal Tract and Abdominal Wall. In Norton ME(eds) Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 6th edition. New York, Elsevier pp 460- 502
- 4- Ferreira RG, Mendonça CR, Ramos LLG et al (2021) Gastroschisis: a systematic review of diagnosis, prognosis and treatment. *J Matern Fetal Neonat Med* , 25;1-14. doi: 10.1080
- 5- Joyeux L, Belfort MA, deCoppi P et al (2021) Complex gastroschisis: a new indication for fetal surgery? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 58: 804–812
- 6- Bargy F, Beaudoin S. (2014) Comprehensive developmental mechanisms in gastroschisis. *Fetal Diagn Ther*, 36: 223–230
- 7- Eurocat: European Surveillance of Congenital Anomalies. Prevalence Tables. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
- 8- Hyett J (2020) Abdomen. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 340- 350
- 9- Willborg BE, Eniola R. Ibiroga ER,Trad ATA et al (2021) Is there a role for fetal interventions in gastroschisis management? – An updated comprehensive review. *Prenat Diagn*, 41:159–176
- 10- Durfee SM, Benson CB, Adams SR, et al.(2013) Postnatal outcome of fetuses with the prenatal diagnosis of gastroschisis. *J Ultrasound Med*, 32:407–412
- 11- Bergholz R, Boettcher M, Reinshagen K, Wenke K. (2014) Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality-a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*, 49: 1527–1532
- 12- Dennison FA.(2016) Closed gastroschisis, vanishing midgut and extreme short bowel syndrome: Case report and review of the literature. *Ultrasound*, 24: 170–174.
- 13- Glinianaia SV, Morris JK, Best KE, et al (2020) Long-term survival of children born with congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *PLoS Med* 17: e1003356.
- 14- Wright NJ, Langer M, Norman IC, et al (2018) Improving outcomes for neonates with gastroschisis in low-income and middle-income countries: a systematic review protocol. *BMJ Paediatr Open* 2018; 2: e000392.
- 15- Dekonenko C, Fraser JD, Deans KJ, et al (2021) Outcomes in gastroschisis: expectations in the postnatal period for simple vs complex gastroschisis. *J Perinatol*, 41: 1755–1759
- 16- Andrade WS, Brizot ML, Rodrigues AS, et al (2018) Sonographic Markers in the Prediction of Fetal Complex Gastroschisis. *Fetal Diagn Ther*, 43: 45–52
- 17- Lap C, Pistorius LR, Mulder EJH, et al (2020) FLAMINGO Study Working Group .Ultrasound markers for prediction of complex gastroschisis and adverse outcome: longitudinal prospective nationwide cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55: 776–785
- 18- Sun RC, Hessami K, Krispin E, et al. (2021) Prenatal ultrasonographic markers for prediction of complex gastroschisis and adverse perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, doi:10.1136/archdischild 2021-322612

- 19- Ferreira RG, Mendonça CR, de Moraes CL et al (2021) Ultrasound Markers for Complex Gastroschisis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.*, 10: 5215
- 20- Dewberry LC, Hilton SA, Zaretsky MV, et al.(2020) Examination of prenatal sonographic findings: intra-abdominal bowel dilation predicts poor Gastroschisis outcomes. *Fetal Diagn Ther*, 47:245-250.
- 21- South AP, Stutey KM, Meinzen-Derr J. (2013) Metaanalysis of the prevalence of intrauterine fetal death in gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol*, 209:114.e1-13
- 22- Centofanti SF, Brizot ML, Liao AW et al (2015) Fetal growth pattern and prediction of low birth weight in gastroschisis. *Fetal Diagn Ther*, 38:113-118
- 23- Mirza FG, Bauer ST, Van der Veer A, Simpson LL.(2015) Gastroschisis: incidence and prediction of growth restriction. *J Perinat Med*, 43:605-608
- 24- Barbieri MM, Bennini JR, Nomura ML et al (2017) Fetal growth standards in gastroschisis: Reference values for ultrasound measurements. *Prenat Diagn*, 37:1327-1334
- 25- Helen Carnaghan H, James CP, Charlesworth PB (2020) Antenatal corticosteroids and outcomes in gastroschisis: A multicenter retrospective cohort study *Prenat Diagn*, 40:991-997
- 26- Grant NH, Dorling J, Thornton JG.(2013) Elective preterm birth for fetal gastroschisis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 6. Art. No.: CD009394
- 27- Shamshirsaz AA, Lee TC, Hair AB, et al. (2020) Elective delivery at 34 weeks vs routine obstetric care in fetal gastroschisis: randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55:15-19
- 28- Sparks TN, Shaffer BL, Page J, Caughey AB.(2017) Gastroschisis: mortality risks with each additional week of expectant management. *Am J Obstet Gynecol*, 216:66.e1-66.e7
- 29- Kirolos DW, Abdel-Latif ME.(2018) *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 103:F355-F363.
- 30- Luton D, Mitanchez D, Winer N et al (2019)A randomised controlled trial of amnioexchange for fetal gastroschisis. *BJOG*, 126:1233-124
- 31- Verla AM, Style CC, Olutoye OO. (2019)Prenatal diagnosis and management of omphalocele. *Semin Pediatr Surg*, 28:84-88
- 32- Adams AD, Stover S, Rac MW. (2021) Omphalocele—What should we tell the prospective parents? *Prenat Diagn*, 41:486-496
- 33- Marshall J, Salemi JL, Tanner JP, et al.(2015) Prevalence, correlates, and outcomes of omphalocele in the United States, 1995-2005. *Obstet Gynecol*, 126:284-293
- 34- Hijkoop A, Peters NCJ, Lechner RL, et al.(2019) Omphalocele: from diagnosis to growth and development at 2 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 104:F18-F23
- 35- Montero FJ, Simpson LL, Brady PC, Miller RS.(2011) Fetal omphalocele ratios predict outcomes in prenatally diagnosed omphalocele. *Am J Obstet Gynecol*, 205:284-287.e1
- 36- Yu-Ling L, Kan L, Tsai PY, et al.(2013) Prenatal diagnosis of fetal omphalocele by ultrasound: a comparison of two centuries. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 52:25-263
- 37- Danzer E, Victoria T, Bebbington MW, et al.(2012) Fetal MRI calculated total lung volumes in the prediction of short term outcome in giant omphalocele; preliminary findings. *Fetal Diagn Ther*, 31: 248-253
- 38- Kleinrouweler CE, Kuijper CF, van Zalen Sprock MM, et al.(2011) Characteristics and outcome and the omphalocele circumference/abdominal circumference ratio in prenatal diagnosed fetal omphalocele. *Fetal Diagn Ther*, 30:60-69
- 39- Nicholas SS, Stamilio DM, Dicke JM, et al. (2009) Predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with abdominal wall defects using prenatal risk factors. *Am J Obstet Gynecol*, 201:383.e1-6
- 40- Duggan E, Puligandla PS. (2019)Respiratory disorders in patients with omphalocele. *Semin Pediatr Surg*, 28:115-117

- 41- Patel G, Sadiq J, Shenker N, Impey L, Lakhoo K.(2009) Neonatal survival of prenatally diagnosed exomphalos. *Pediatr Surg Int*, 25:413–416
- 42- Grover R, Collins AL, Wellesley D.(2020) Exomphalos without other prenatally detected anomalies: perinatal outcomes from 22 years of population based data. *Prenat Diagn*, 40:1310-1314
- 43- Nyberg DA, Fitzsimmons J, Mack LA, et al.(1989)Chromosomal abnormalities in fetuses with omphalocele.Significance of omphalocele contents. *J Ultrasound Med*, 8:299–308
- 44- Bence CM, Wagner AJ (2021) Abdominal wall defects. *Transl Pediatr*, 10:1461-1469
- 45- Lakasing L , Cicero S , Davenport M et al (2006) Current outcome of antenatally diagnosed exomphalos: an 11 year review. *J Pediatr Surg*, 41:1403–1406
- 46- Aktoz F, Ozyuncu O, Tanacan A, et al.(2019) Gestational outcomes of pregnancies with prenatally detected gastroschisis and omphalocele. *Fetal Pediatr Pathol*, 38:282-289
- 47- Stallings EB, Isenburg JL, Short TD, et al. (2019) Population-based birth defects data in the United States, 2012-2016: a focus on abdominal wall defects, 2010-2014. *Birth Defects Res*, 111:1436-1447.
- 48- Marshall J, Salemi JL, Tanner JP, et al.(2015) Prevalence, correlates, and outcomes of omphalocele in the United States, 1995-2005. *Obstet Gynecol*, 126:284-293
- 49- Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, et al.(2014) Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol*, 124:83-90
- 50- Madazlı R, Oncül M, Albayrak M et al (2005)Nadir görülen bir karın ön duvarı defekti:Kloakal ekstrofi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet*, 15:49-51
- 51- Uludağ S, Barbaros M, Aksoy F et al (1999) Cantrell Sendromu. *Perinatoloji Dergisi*, 7: 1-4
- 52- Russo R, D'Armiento M, Angrisani P, Vecchione R.(1993) Limb body wall complex: a critical review and a nosological proposal. *Am J Med Genet*, 47:893–900
- 53- McEwing R, Hayward C, Furness M.(2003) Foetal cystic abdominal masses. *Australas Radiol* 47:101–10
- 54- Leombroni M, Buca D, Celentano c et al (2017) Outcomes associated with fetal hepatobiliary cysts:systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 167–174
- 55- Ozyuncu O, Canpolat FE, Ciftci AO et al (2010) Perinatal outcomes of fetal abdominal cysts and comparison of prenatal and postnatal diagnoses. *Fetal Diagn Ther* 28:153–9
- 56- Catania VD, Briganti V, Di Giacomo V et al (2016) Fetal intraabdominal cysts: accuracy and predictive value of prenatal ultrasound, *J Matern Fetal Neonat Med* , 29:10, 1691-1699
- 57- Elisabetta S, Stavros L Thomas P et al (2019). Fetal abdominal cysts antenatal course and post natal outcomes.Single centre experience over 11 years. *J Perinat Med*, 47:418-421
- 58- Hara T, Mimura K, Endo M et al (2021) Diagnosis, Management, and Therapy of Fetal Ovarian Cysts Detected by Prenatal Ultrasonography: A Report of 36 Cases and Literature Review. *Diagnostics*, 11: 2224
- 59- Trinh TW, Kennedy AM (2015) Fetal ovarian cysts: Review of imaging spectrum, differential diagnosis, management, and outcome. *Radiographics*, 35, 621–635
- 60- Bascietto F, Liberati M, Marrone L et al (2017) Outcome of fetal ovarian cysts diagnosed on prenatal ultrasound examination: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 20–31
- 61- Laje P, Flake A, Adzick NS (2010) Prenatal diagnosis and postnatal resection of intraabdominal enteric duplications. *J Pediatr Surg*, 45:1554–1558
- 62- Leombroni M, Buca D, Celentano C et al (2017) Outcomes associated with fetal hepatobiliary cysts: systematic review and meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50: 167–174

- 63- Adaletli I, Ozer H, Kuruoglu S et al (2007) Congenital Imperforate Hymen with Hydrocolpos Diagnosed Using Prenatal MRI. *AJR* 189:W23-W25
- 64- Khalil A, Cooke PC, Mantovani E, et al (2014) Outcome of first-trimester fetal abdominal cysts: cohort study and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43:413-419
- 65- Pathak S, Grosu L (2019) Case series of prenatal diagnosis of fetal intrahepatic lesions and postnatal outcome. *Ultrasound*, 27: 127-130
- 66- McNamara A, Levine D (2005) Intraabdominal Fetal Echogenic Masses: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *RadioGraphics*, 25:633-645
- 67- Simchen MJ, Toi A, Bona M, et al (2002) Fetal hepatic calcifications: prenatal diagnosis and outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 187:1617-1622
- 68- Blazer S, Zimmer EZ, Bronshtein M (2002) Nonvisualisation of the fetal gallbladder in early pregnancy: comparison with clinical outcome. *Radiology*, 224: 379-382
- 69- Di Pasquai E, Kuleva M, Rousseau A et al (2019) Outcome of non-visualization of fetal gallbladder on second-trimester ultrasound: cohort study and systematic review of literature *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54: 582-588
- 70- Dugueperoux I, Scotet V, Audrezet MP, et al (2012) Nonvisualisation of fetal gallbladder increases the risk of cystic fibrosis. *Prenat Diagn*, 32: 21-28
- 71- Ruiz A, Robles A, Salva F et al (2017) Prenatal Nonvisualization of the Gallbladder: A Diagnostic and Prognostic Dilemma *Fetal Diagn Ther*, 42:150-152
- 72- Vijayaraghavan SB (2019) Sonography of Fetal Gastrointestinal Tract (GIT). In Vijayaraghavan SB (eds). *Atlas of Fetal Imaging*, Singapore, Springer Nature pp 5- 37
- 73- Kassif E, Weissbach T, Raviv O et al (2021) Fetal esophageal imaging: Early pregnancy as a window of opportunity. *Prenat Diagn*, 41:861-867
- 74- McCormick BM, Blakemore KJ, Johnson CT, et al (2021) Outcomes of both complex and isolated cases of infants with large stomach on fetal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*, MFM, 3:100272
- 75- Kassif E, Weissbach T, Kushnir A et al (2021) Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: prenatal sonographic manifestation from early to late pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 58: 92-98
- 76- Pardy C, D'Antonio F, Khalil A, Giulian S (2019) Prenatal detection of esophageal atresia: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 98:689-699.
- 77- Houben CH, Curry JI. (2008) Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula. *Prenat Diagn*, 28:667-675
- 78- Lap CC, Voskuilen CS, Pistorius LR et al (2020) Reference curves for the normal fetal small bowel and colon diameters; their usefulness in fetuses with suspected dilated bowel, *J Matern Fetal Neonat Med*, 33:633-638
- 79- Shen AW, Kothari A, Flint A, Kumar S (2022) Prenatal imaging features and perinatal outcomes of foetal volvulus—A literature review. *Prenat Diagn*, 1-9
- 80- Sciarra A, Teruzzi E, Pertusio A, et al. (2016) Fetal midgut volvulus: report of eight cases. *J Matern Fetal Med*, 29:1322-1327
- 81- Ochoa JH, Chiesa M, Vildoza RP et al (2012) Evaluation of the perianal muscular complex in the prenatal diagnosis of anorectal atresia in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39: 521-527

Bölüm 15 | Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri

Didem Kaymak • Rıza Madazlı

Üriner Sistem Gelişimi

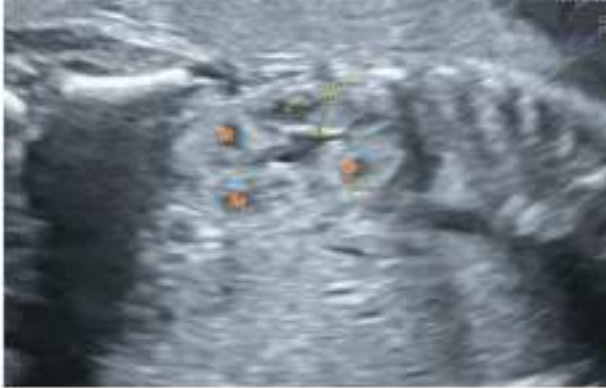
Üriner sistemin gelişimi 4.haftada nefrojenik kordun oluşmasıyla başlar. Böbrekler 6-9. haftalarda pelvisten yukarı doğru hareket ederek, adrenal bezin altındaki lomber bölgeye yerleşir. Nefrojenik kordda sırasıyla üç protonefrik yapı oluşur. Bunlar pronefroz, mezonefroz (geçici böbrekler) ve metanefrozdur (kalıcı böbrek).¹ Metanefrik böbrekler 11.haftada fonksiyon yapmaya başlar ancak nefrogenez (toplayıcı tübüllerin oluşumu ve gelişimi) 32.haftaya kadar devam eder.² Üriner sistemin gelişimi karmaşık bir süreçtir. Normal gelişim için çeşitli embriyonik dokular, mezonefrik kanal, üreter tomurcuğu ve metanefrik blastem arasındaki sinyallerin kusursuz işlemesi gerekir.² Genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak bu sinyal yollarında bozulma, böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri olarak sonuçlanır (Congenital Abnormalities of Kidney and Uriner Tract: CAKUT).¹ CAKUT en sık görülen konjenital anomalidir ve sıklığı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 3-6 olarak bildirilmektedir.³ CAKUT spektrumu, renal agenezi, renal displazi, multikistik böbrek, çift toplayıcı sistem, üreteropelvik bileşke (UPJ) darlığı, üreterovezikal bileşke darlığı (UVJ), posterior üretral valv (PUV) ve vezikoureteral reflüyü (VUR) içermektedir. CAKUT vakalarının çoğu sporadiktir, ancak olguların %10'unda ailesel nüks vardır, bu durum da CAKUT'un gelişimindeki genetik katkının göstergesidir.⁴

Üriner Sistem Ultrasonografisi

Üriner sistem değerlendirmesi 1. trimesterde mesane ve böbreklerin görüntülenmesi ile başlar.⁵ 11-12. gebelik haftasında fetal böbrekler transvaginal ultrasonografide spinanın her iki yanında transvers kesitte sirküler, koronal kesitte ise elips şeklinde ekojen yapılar olarak görülür ve 4-5 spinal segmenti kaplar (Figür 1).⁵ Gebelik haftası ilerledikçe böbrek ekojenitesi azalır ve perinefrik yağ dokusunun artmasıyla da böbreklerin görüntülenmesi kolaylaşır. Böbrek korteksi ve medullası 16-18. gebelik haftalarında ayrı olarak değerlendirilebilir ve 3.trimesterde kortikomedüller ayırım iyice belirginleşir (Figür 2).⁶ Renal medulla daima kortekse göre daha hipoeoiktir.⁶ Medullar piramitlerin gebelik haftası ilerledikçe ekojenitesi daha da azalır ve belirgin hale gelir.⁶ Koronal kesitte medullar piramitler üçgen şeklinde görüntülenir.⁶



Figür 1: 1.Trimester transvajinal ultrasonografi koronal ve transvers kesitte böbrekler



Figür 2: 2.trimester böbrek korteks medulla ayrımı parankim ölçümü (M:medulla)

Renal parankim korteks ve medullayı kapsar. Kortikomedullar ayrımının kaybolması, renal parankimde kistik yapılar, renal parankim ekojenitesi ve kalınlığı böbrek hastalığını ve fonksiyonunu öngörmeye oldukça önemlidir.⁶ Böbreklerin 2 ve 3. trimester değerlendirilmesinde en az iki kesit alınması önerilmektedir.⁶ Böbrek boyutları gebelik haftasıyla artış gösterir.⁷ Böbrek boyutlarının transvers ve sagittal kesitteki ölçümlerine göre nomogramları bulunmaktadır.⁷ Fetal mesane 1.trimesterde pelvisin ön tarafında anekoik yapı şeklinde görüntülenir.⁸ Baş popo mesafesini ölçmek için kullanılan sagittal kesitte ve Doppler ultrasonografi ile iki yanında umbilikal arterlerin görüldüğü transvers kesitte kolaylıkla gözlenir.⁸ İlk trimestrede mesane boş olabilir, bu durumda beklenmeli veya ultrasonografi daha sonra tekrarlanmalıdır.⁸ İlk trimester muayenesinin başında fetal mesane görüntülenmesini önerenler de mevcuttur.⁸ Sagittal planda mesane ölçümü 7 mm'den küçük olmalıdır.⁹ Onüçüncü gebelik haftasında fetal mesane %92-100 oranında görüntülenir.⁹

Fetal böbreklerin değerlendirilmesi bir bütün olarak ele alınmalıdır ve aşağıdaki sıra ile değerlendirme yapılabilir.

- Her iki böbreğin varlığı, yeri ve boyutu
- Ekojenitesi
- Parankim görüntüsü
- Korteks ve medulla ayrımı (2-3.trimester)
- Mesane görüntülenmesi
- Amniyon sıvısı

Böbrek Anomalileri

Renal Ektopi

Renal ektopi, böbreklerin anormal lokalizasyonda bulunmasıdır. Embriyonik gelişim esnasında metanefroz sırasında böbreklerin yukarı doğru yükselmesi ve longitudinal aksın etrafında dönmesi gerekir. Metanefrik tomurcukların yükselmesindeki hatalar veya füzyon oluşması sonucunda böbrek lokalizasyonunda anormallikler meydana gelebilir.¹⁰

Basit renal ektopi diğer adıyla pelvik böbrekte, böbreğin abdomene yükselmesinde hata vardır. Böbrek aynı tarafta, pelvis içinde ve aort bifurkasyonunun altında yerleşimlidir (Figür 3) .¹¹ Sıklığı yaklaşık olarak 1/1000'dir.¹¹ Prenatal ultrasonografide renal fossada böbrek görülmemesi ile şüphe duyulur. Adrenal bez düzleşir ve yatay pozisyonda renal fossada yer alır.¹¹ Pelvik böbrek tanısını doğrulamak perinefrik yağ dokusunun az olması nedeniyle intrauterin dönemde her zaman kolay olmayabilir.¹⁰ Pelvik yerleşimli böbreklerde anomali olasılığı artmaktadır.¹⁰ Batukan ve ark'nın 36 pelvik böbrekli fetusu değerlendirdikleri çalışmalarında, pelvik böbreğe en sık eşlik eden anomalinin tek umbilikal arter olduğu saptandı.¹² Diğer eşlik eden ekstrarenal anomaliler olarak da diyafram hernisi, hemivertebral, mikrosefali ve trunkus arteriozus bildirildi.¹² İzole pelvik böbrek anöploidilerle ilişkili değildir ve karyotip analizi önerilmemektedir.¹² Dain ve ark'nın izole pelvik böbreği olan 120 fetusta yaptığı kromozomal mikroarray (CMA) çalışmasında, patojenik kopya sayısı değişikliklileri açısından riskin artmadığı bildirildi.¹³

Çapraz (crossed) renal ektopide, her iki böbrek spinanın aynı tarafında yer almaktadır. Çoğu vakada yanlış tarafa yerleşmiş böbrek normal yerleşimli böbreğin altında yer alır ve füzyon olur. Üreter ise orta hattı geçerek mesaneye olması gereken yerden girer.¹⁴ Prenatal ultrasonografide böbrek konturlarına dikkat etmek ve iki ayrı renal arterin gösterilmesi tanıya yardımcı olabilir. İskelet, genital ve kardiyak anomaliler eşlik edebilir.¹⁴ Hidronefroz, üriner enfeksiyonlar, nefrolitiazise yatkınlık ve üroepitelyal tümörlerin eşlik ettiği bildirilse de, genellikle asemptomatiktir ve çocukluk veya yetişkinlikte rastlantısal olarak saptanır.¹⁵ Pelvik böbrek ve çapraz renal ektopi sol böbrekte daha sık görülmektedir.¹⁰



Figür 3: Pelvik böbrek

At nalı böbrekte, her iki böbrek orta hattı geçen istmus ile alt uçtan birbirlerine yapışmıştır. Bu şekilde abdomene yükselemeyeceği için böbrekler olması gereken yerden daha aşağıda, pelviste izlenir.¹⁰ Prenatal ultrasonografide sadece böbreklerin üst pollelerinden geçen kesit alındığında tanı kolaylıkla atlanabilir. Ultrasonografide koronal planda 'U' şeklinde böbrekler görüntülenebilir (Figür 4).⁵ At nalı böbreğin anöploidilerle özellikle de Turner Sendromu ile ilişkisi nedeniyle karyotip analizi önerilmektedir.⁵ Je ve ark'nın at nalı böbreği olan 380 olguyu değerlendirdiği çalışmasında, 49 olguda at nalı böbreğin (%12.9) genetik sendromlara eşlik ettiği bildirildi.¹⁶

En sık görülen Turner Sendromu olmak üzere Fanconi anemisi, tuberoskleroz ve Alagille sendromu gibi tek gen hastalıkları da saptandı.¹⁶ Dain ve ark'nın yaptığı izole at nalı böbreği olan 82 fetustaki CMA analizinin değerlendirildiği çalışmalarında, patojenik kopya sayısı değişikliklerinin genel popülasyona göre anlamlı olarak artmadığı bildirildi.¹⁷



Figür 4: At nalı böbrek

Tüm ektopik böbrek tiplerinde hidronefroz, vezikoureteral reflü, çocukluk çağında üriner enfeksiyon ve nefrolitiazis sıklığında artış bildirilmektedir.¹⁰

Unilateral ve Bilateral Renal Agenezi

Renal agenezi, mezonefrik kanaldan üreter tomurcuğunun gelişmemesi (metanefrozun oluşmaması) veya erken embriyolojik dönemdeki obstrüksiyona bağlı olarak oluşan displastik böbreğin atrofiye olması sonucu gerçekleşir.¹⁸ Unilateral renal agenezi tek taraflı böbrek ve üreterin yokluğudur, sıklığı 1000 canlı doğumda 0.5-1 olarak bildirilmektedir.¹⁸ Antenatal dönemde kolayca gözden kaçabildiğinden prenatal dönemde bildirilen sıklığı çok daha azdır.¹⁹ Ailesel yatkınlık vardır. Unilateral renal agenezili olan bireylerin çocuklarında renal agenezi görülme sıklığı %6'lara kadar artar.²⁰ Prenatal ultrasonografide agenezi olan renal fossa boş görülür ve adrenal bez 'lying down' görünümündedir (Figür 5). Fetal abdomenin koronal kesitinde renkli Doppler yardımıyla inen aortadan ayrılan renal arterin gösterilememesi tanıda yardımcıdır.⁵ Karşı böbrekte çoğunlukla kompensatuar hipertrofi vardır.²⁰ Cho ve ark'nın yaptığı çalışmada, böbreğin transvers kesitinde antero-posterior/transvers çap oranının 0.9 ve daha büyük olmasının kompensatuar hipertrofiyi %100 sensivite ile gösterdiği bildirilmektedir.²¹ Unilateral renal agenezili olgularda çalışan böbrekte VUR, UPJ ve UVJ darlığı görülme oranları yükselir.¹⁹ Unilateral renal ageneziye çeşitli genital anomaliler de eşlik edebilir. Kızlarda müllerian anomalilerden en sık görülen Herlyn-Werner-Wunderlich sendromu (uterus didelphis, obstrükte hemivajina, ipsilateral renal agenezi), erkeklerde ise vas deferens yokluğudur.¹⁹ Unilateral renal ageneziye iskelet anomalileri (sirenomeli, kaudal regresyon), santral sinir

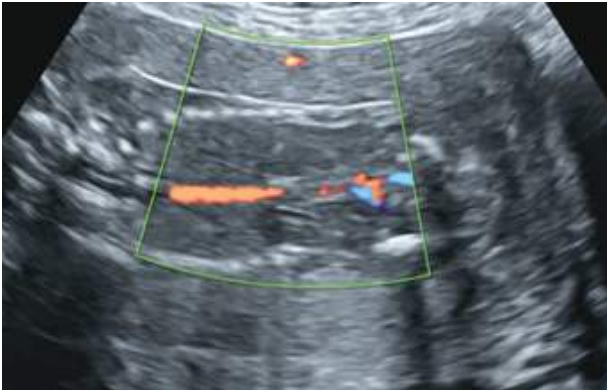


Figür 5: Unilateral renal agenezi, adrenal lying down görünümü

sistemi anomalileri de eşlik edebilir. Renal agenezi, Fraser sendromu, 22q11.2 delesyon sendromu veya VACTERL (vertebral, anal, kardiyak, trakeal, özefagial, renal ve ekstremitte anomalileri) asosiyasyonunun bir komponenti olabilir.¹⁹ Prenatal dönemde unilateral renal agenezi saptanırsa, aile hikayesi alınmalı ve gerekirse ebeveynlerden üriner ultrason istenmelidir. Eşlik eden anomali varlığında amniyosentez önerilmelidir.^{5,19} Çalışan böbrekte eşlik edebilecek obstruktif üropatiler nedeniyle ultrasonografi ve amniyotik sıvı takibi yapılmalıdır.⁵ Dain ve ark'nın izole unilateral renal agenezi olgularında yaptığı çalışmada, patojenik kopya sayısı değişikliklerinde genel popülasyona göre anlamlı artış olmadığı bildirildi.²²

Bilateral renal agenezi her iki böbrek ve üreterin yokluğudur ve sıklığı prenatal dönemde 1/8000 olarak bildirilmektedir.²³ Canlı doğumlarda sıklık çok daha düşüktür, çünkü bu gebeliklerin büyük bir çoğunluğu sonlandırılmaktadır. Bilateral renal agenezi sonucu anhidramnios, pulmoner hipoplazi, pozisyonel karakteristik yüz profili ve ekstremitte anomalileri görülür. Bu duruma Potter sendromu adı verilir.²⁴ Bilateral renal agenezi görülme sıklığı sigara kullanan, pregestasyonel diyabeti ve obezitesi olan kadınlarda artar.²⁵ Ultrasonografide 2.trimesterde oligo-anhidramnios, her iki renal fossa ve mesane boş izlenir. Bilateral adrenal glandlar 'lying down' görünümündedir. Koronal kesitte inen aortadan ayrılan renal arterler görülemez.²⁶ (Figür 6) Fetal böbrek 1.trimesterde özellikle transvaginal ultrason yardımıyla akciğer ekojenitesiyle aynı ekojenitededir.²⁶ Prenatal dönemde bilateral renal agenezi olgularının %90'dan fazlasına tanı konulur.²⁷ Anhidramnios nedeniyle ultrasonografi ile tanı konulamayan hastalarda fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir.

Normalde T2 sekansta renal pelvis ve mesane parlak görünümündedir (amniyon ile aynı ekojenitede-sıvı). Bilateral renal agenezide mesane ve renal pelviste 'dark' (sinyal boşluğu) görünüm izlenir.²⁸ VACTERL assosiyasyonu, Fraser sendromu, gastrointestinal atrezi, heterotaksi ve sirenomeli ile birlikte olabilir.²³ Anöploidi sıklığı %7 olarak bildirilmekte-



Figür 6: Bilateral renal agenezi, bilateral renal arter yok

dir.^{23,27} Gebeliğin devamını isteyen olgularda intrauterin dönemde pulmoner hipoplaziyi önlemek amacıyla seri amniyoinfüzyon uygulanan olgu bildirimleri vardır.^{29,30} Ancak, bilateral renal agenezide amniyoinfüzyon uygulanması çok tartışmalıdır.³¹

Hiperekojen Böbrek

Hiperekojen böbrek, böbreğin karaciğer veya dalağa göre daha ekojenik olduğu ultrason bulgusudur (Figür 7).³² Birinci trimesterde böbrekler lomber spina hizasında ekojenik yapılar olarak görülür. Gebelik boyunca uzunlukları ortalama 1mm/hafta artar.^{5,6} Midtrimesterde korteks medullaya göre daha ekojeniktir.^{33,34} Kortikomeduller farklılaşma seçilebilir. Gebelik ilerledikçe renal korteksin ekojenitesi azalır. Dalak ve karaciğer ile kıyaslandığında renal korteks, birinci ve erken ikinci trimesterde hiperekoik, 32.haftaya kadar izoekoik ve 32.haftadan sonra ise hipoekoiktir.³⁵

Hiperekojen böbreğin etiyojisi heterojendir.³⁶ Prenatal ultrasonografide hiperekojen böbrek saptandığında lateralite, amniyos sıvısı, böbrek boyutları ve ilave anomaliler değerlendirilmelidir.³⁶ Bilateral hiperekojen böbrek saptandığında ilave anomali ve üriner obstrüksiyon bulguları yok ise aile öyküsü değerlendirilmelidir.³⁶ Aile öyküsü pozitif, normal amniyotik sıvı ve hafif orta derecede büyümüş böbrekler izlendiğinde otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH) akla gelmelidir.³⁶ Oligo-anhidramnios ve böbrek boyutlarının $\geq 5SD$ olması durumunda ise otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPKBH) düşünülmelidir.³⁶ Obstruktif bulgular var ise alt üriner sistem obstrüksiyonu (LUTO) akla gelmelidir (özellikle evre 3-4). Unilateral hiperekojen böbrek saptandığında ayırıcı tanıda soliter parankimal kist ve multikistik displastik böbrek (MKDB) düşünülmelidir.³⁶



Figür 7: Bilateral hiperekojen böbrek

MKDB'de çok sayıda, değişik boyutlarda birbiriyle bağlantısı olmayan kistler mevcuttur. İlave yapısal anomaliler varlığında anöploidi (Trizomi 13, 18, 21), konjenital enfeksiyonlar, siliopatiler (Meckel Gruber spektrumu, Bardet Biedl sendromu vb) ve makrozomi eşlik ediyorsa overgrowth sendromları olabilir.³⁴ Oligohidramnios varlığı etyolojiden bağımsız olarak kötü prognozun göstergesidir.³⁵ İzole bilateral hiperekojen böbrek ve normal amniyos sıvısı olan olgularda prognozu tahmin etmek oldukça zordur ve literatürdeki çalışmalar sınırlıdır. Shuster ve ark'nın bilateral hiperekojen böbrekli fetusları incelediği çalışmalarında, böbrek boyutları büyük ve oligohidramniosu olan 23 olgunun %65'inde (15/23) ORPKBH, %13'ünde (3/23) bilateral MKDB, %8'inde (2/23) ODPKBH tanılarının koyulduğu bildirildi.³⁴ Böbrek boyutları büyük olup, amniyos sıvısı normal olanların ise %42'sinde (3/7) doğum sonrası ODPKBH tanısı konuldu.³⁴

Antenatal dönemde hiperekojen böbrek tanısı konulduğunda hastaya karyotip, CMA analizi ve aile hikayesine göre PKD1, PKD2, PKHD1 gen analizleri önerilir.³⁴ Hiperekojen ve kistik böbreklere neden olabilecek pek çok gen mutasyonu ve sendrom tanımlanmıştır.³⁴ HNF1B / TCF2 geni bunlardan biridir ve 17.kromozomun uzun kolunda yer alır.³⁴ Genin delesyonu veya mutasyonu MODY5- renal kist ve diyabet sendromuna neden olur.³⁴ Otozomal dominant geçiş gösterdiği için ekspressivite değişkenliği gösterir ve renal bulgular oldukça değişkendir.³⁴ Prenatal ultrasonografide multikistik böbrek, hiperekojen böbrek, unilateral renal agenezi veya renal hipoplazi şeklinde ortaya çıkabilir.³⁴ Ailede böbrek hastalığı ve diyabeti sorgulamak ve aile üyeleri muayene etmek gerekir. Seçilen vakalarda panel testler ve tüm ekzom dizilimi uygulanabilir.³⁴ Kistik ve hiperkojen böbreklere neden olabilecek sendromlardan bazıları Figür 8'de gösterildi.⁴ Konjenital enfeksiyonlar için tarama yapılmalı, mümkünse ebeveynlerden renal ultrasonografi istenmelidir. Anhidramnios olan olgularda gebelik terminasyonu seçenek olarak sunulabilir. Doğum multidisipliner ekiplerin olduğu merkezlerde yapılmalıdır.³⁴

Multikistik Displastik Böbrek

Multikistik displastik böbrek, displastik ekojen görünümlü parankim (ekojen görünümün nedeni kistlerin yaptığı basya bağlı displazi gelişmesidir) ve değişken büyüklükteki kistlerin görüldüğü böbrek hastalığıdır.³⁷ Muhtemel patogeneze, metanefrik aşamada obstrüksiyon sonucu üreter tomurcuğunun atrezi olması ve toplayıcı tubullerde kistik yapıların oluşmasıdır.³⁷ MKDB genellikle işlevsizdir ve üreter atreiktir.³⁷ Unilateral olanlar yaşamla bağdaşır ve sıklığı 1/4000 canlı doğumdur.³⁸ Erkek fetuslarda daha sık görülür.³⁷ Ancak kız fetuslarda bilateral MKDB sıklığı ve ekstrarenal anomaliler erkeklerle göre daha fazladır.³⁷

Prenatal ultrasonografide böbrek boyutları ve parankim ekojenitesi artmıştır.³⁸ Parankimde birbiriyle ve renal pelvisle bağlantısı olmayan çok sayıda değişik boyutta kistler görülür (Figür 9). Tek taraflı olgularda mesane ve üreterler normal görünümündedir.³⁸

Unilateral

-Değişik boyutlarda bağlantılı olmayan multiple kistler: Multikistik displastik böbrek (Aile öyküsü, ailede renal hastalık diyabet varsa MODY 5 Renal kist-diyabet sendromu için HNF1beta gen analizi)

-Parankimde tek kist: İzole renal kist

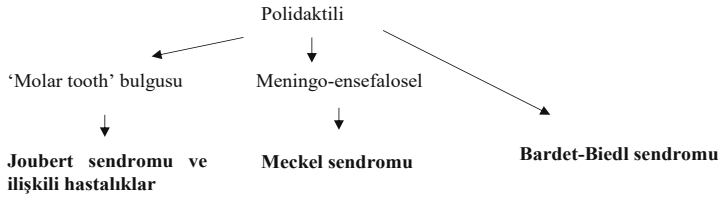
-Renal pelvis dilatasyonu, parankimde kistik değişiklikler, üreter dilatasyonu, mesane kalınlığında artış veya parankimde incelme: Obstruktif kistik displazi

Bilateral**-İzole renal bulgular**

-Böbrek boyutlarının > 5SD olması, oligo-anhidramnios, parankimde multiple kistler, kortikomedular ayırım yok, kardeş öyküsü : Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

-Aile öyküsü, böbrek boyutlarında hafif orta derecede artış, amniyon sıvısı yeterli: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Renal kist-diyabet sendromu

-Renal pelvis dilatasyonu, parankimde kistik değişiklikler, üreter dilatasyonu, mesane kalınlığında artış veya parankimde incelme: Obstruktif kistik displazi

-Eşlik eden anomali varlığı

Figür 8: Hiperekojen böbrek

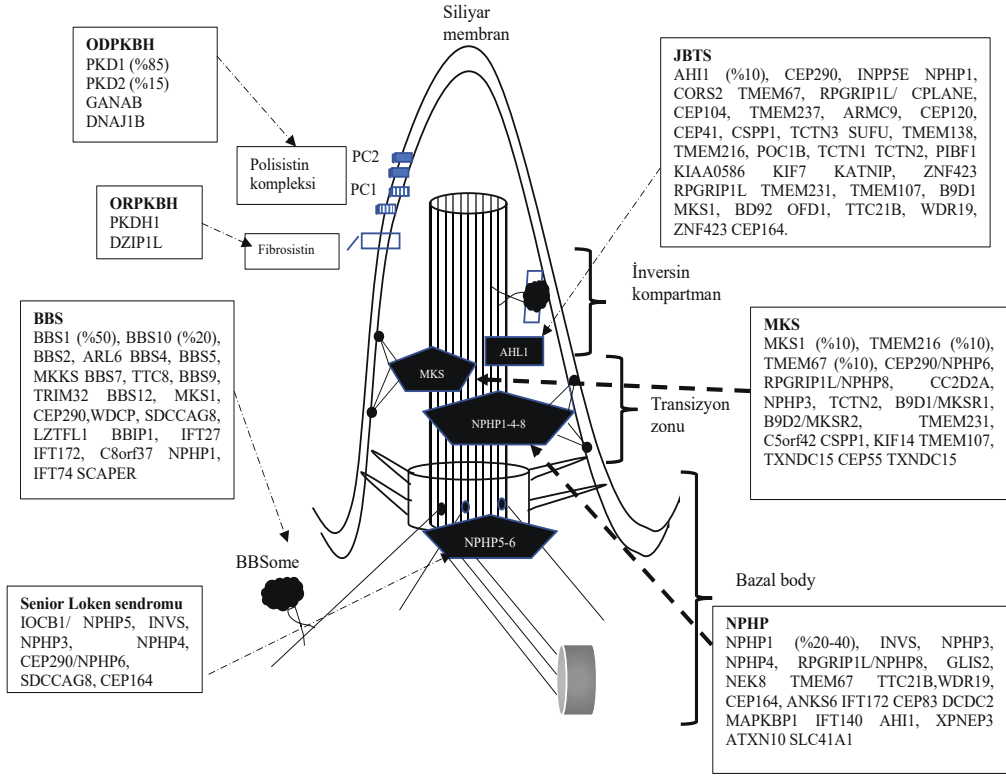


Figür 9: Unilateral multikistik böbrek

Bilateral MKDB olgularında oligo-anhidramnios gelişeceği için Potter sekansı görülür.³⁷ Unilateral MKDB olgularında ise karşı böbrekte renal anomali sıklığı %25-35'tir (VUR, UPJ, UVJ, renal ektopi, renal agenezi).³⁸ Ekstrarenal anomali sıklığı da %30'dur ve detaylı anatomik muayene yapılmalıdır.³⁸ Kardiyak, iskelet, santral sinir sistemi, yüz anomalileri ve tek umbilikal arter eşlik edebilir.³⁸ Bilateral ve ek anomali eşlik eden olgularda genetik sendrom olasılığı artar.³⁷ Winding ve ark'nın yaptığı çalışmada bilateral ve unilateral MKDB'de ekstrarenal anomali oranları sırasıyla %50, %12 ve genetik sendrom oranları da sırasıyla %16, %1 olarak bildirildi.³⁷ Ekstrarenal anomali varlığında amniyosentez karyotip ve CMA analizi önerilir.³⁸ MKDB'in 100'e yakın genetik sendromda görülebileceği akılda bulundurulmalıdır.³⁹ Bilateral ve ilave anomali varlığında seçilmiş olgularda panel testler ve tüm ekzom dizileme yapılabilir.³⁹ Fetal gelişim, amniyos sıvısı ve unilateral MKDB'de karşı böbrekte gelişebilecek anomaliler yakından takip edilmelidir. Doğum şekli karar obstetrik endikasyonlara göre verilir.

Siliyopatiler

Siliya çoğu hücrenin apikal yüzeyinde bulunan özelleşmiş duyu organelleridir.⁴⁰ Hareketli ve hareketsiz siliyalar olarak 2 gruba ayrılırlar.⁴⁰ Hareketli siliyalar düzlemsel yönde hareket ederler ve havayolları, tuba uterina, koroid pleksus, beyin ventriküllerinde ve sperm hücrelerinde bulunurlar.^{40,41} Spermdede tüm hücrenin hareketinden sorumluyken, tubada, beyin ventriküllerinde ve solunum yollarında hücrenin üzerinde bulunan sıvının hareketinden sorumludur.⁴² Embriyonun notokord hücrelerinde bulunan hareketli siliyalar ise (nodal siliyalar) rotator (döndürücü) yönde hareket ederler ve sağ-sol aksın belirlenmesini sağlarlar.^{40,42} Hareketsiz (primer/sensörial) siliyalar ise renal tübüller, pankreatik kanal, safra yolu, kemik ve kıkırdak, kalp (embriyogenezde), retina ve kokleada bulunur.⁴⁰ Hareketsiz silyalar intraselüler kalsiyum regülasyonunda, hücre kutuplaşmasının sürdürülmesinde (bu durum bozulduğunda mitotik içciklerin oryantasyonu ve uzaması bozulur karşımıza polikistik böbrek hastalığı olarak çıkabilir), bazı mekanik uyarıların algılanmasında (tubuler yapıların lümeninde sıvı akışını algılar), sensörial fonksiyonda (özelleşmiş siliya: fotoreseptör ve olfaktör reseptör) ve sinyal iletim yollarında görev alırlar.⁴³ Siliyogenez karmaşık bir süreçtir, belirli aşamaları izlemesi gerekir ve çok sayıda gen ve proteinin kontrolü altındadır.⁴⁰ İlk aşamada bazal cisim ve mikrotubullerin farklılaşması gerçekleşir.⁴¹ Daha sonra siliyer vezikül ve transizyon zonu oluşur. Transizyon zonunda siliyer proteinlerin anterograd ve retrograd transportu için oldukça önemli olan kinezin-2 ve dynein-2 proteinleri bulunur (intraflagellar transport). Son aşamada ise aksonem hücre gövdesinden dışarı doğru uzanır.⁴¹ Siliya hücresinin yapısı Figür 10'da gösterildi. Siliyopati terimi siliyer disfonksiyondan kaynaklanan hastalıkları tanımlamak için kullanılmaktadır.⁴¹ Siliyopatiler 3 ana gruba ayrılabilir; Primer siliyer diskinezi, heterotaksi ve primer siliyopatilerdir.⁴²



Figür 10: Siliya yapısı ve renal siliyopati ilişkili genler

Primer siliyer diskinezi, transizyon zonunda bulunan ve transporttan sorumlu olan dynein proteininin oluşumunda veya fonksiyonunda bozukluk olması sonucu oluşan hareketli siliya bozukluğudur.⁴² Dynein proteini motilite için gereklidir, siliyer sinyalizasyon üzerine etkisi yoktur.⁴² Hareketli siliyaların bulunduğu organlarda sıvı hareketinin devamlılığı sağlanamaz ve embriyoda sağ-sol aksın belirlenmesinde hata olur.⁴² Bundan dolayı primer siliyer diskinezi de situs inversus, kronik bronşit, sinüzit, nadiren hidrosefali ve erkek-kadın infertilitesi oluşabilir.⁴² Otozomal resesif kalıtım gösterir.⁴²

Heterotaksi ise torasik veya abdominal organların anormal yerleşimidir. Nodal siliyadaki fonksiyon kaybı nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.⁴² Sağdaki organların çift taraflı yerleşmesine sağ heterotaksi (sağ atrial izomerizim) soldaki organların çift taraflı yerleşmesine sol heterotaksi (sol atrial izomerizm) adı verilir.⁴² Sağ atrial izomerizmde aspleni, sol persiste vena cava superior (simetrik embriyonik yapıların gerilememesine örnek), iki taraflı 3 loblu akciğer, pulmoner venöz dönüş anomalisi, aort ve vena cava inferiorun jukstapozisyonu ve kardiyak anomali (örn AVSD) görülebilir.⁴⁴ Sol atrial izomerizmde ise polispleni, azigos devamlı kesintili vena cava inferior, iki taraflı 2 loblu akciğer, morfolojik sağ atrium ve sinus nodu olmadığı için kalp bloğu ve hidrops görülebilir.⁴⁴

Primer siliyopatiler, hareketsiz silier hücrelerin veya onlardaki sinyal iletiminin bozulmasından kaynaklanır.⁴³ Siliyer sinyal iletim yollarından en önemlileri Hedhegog (Hh), Wingless (WNT), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF)'dür.⁴¹ Örneğin Hedhegog (Hh) nöral tüp gelişimi ve ekstremitte tomurcuklarının oluşumuna katkı sağlayan bir yoldur.⁴³ Primer siliyopatilerden Meckel sendromundaki ensefalosel ve Bardet Biedl sendromundaki polidaktili Hh'deki bozukluktan kaynaklanır.⁴³ Primer siliyopatiler, bozukluğun olduğu sinyal yolağına göre böbrek, karaciğer, kalp, iskelet, santral sinir sistemi ve göz gibi pek çok organı etkileyebilir.⁴⁴ Fenotip üzerindeki etkisine göre retinal, renal, santral sinir sistemi ilişkili ve iskelet tutulumu olan siliyopatiler şeklinde sınıflandırma da yapılmaktadır (Tablo 1).⁴³

Tablo 1: Primer Siliyopatiler

Retinal	Renal	Santral sinir sistemi ilişkili	İskelet tutulumu olan
Retinitis pigmentosa	ORPKBH	Joubert sendromu	Ellis-van-creveld sendromu
Leber konjenital amarozis (LCA)	ODPKBH	Joubert sendrom ilişkili ² hastalıklar	Weyers akrodental dizostoz
Cone distrofi	Meckel sendromu		Jeune asfiktik torasik distrofi
Alström sendromu ¹ (ek sistem anomalileri)	Joubert sendromu (+ santral sinir sistemi)		Short rib polidaktili tip 1-5
Senior Loken sendromu (+renal)	Bardet Biedl sendromu		
	Nefrofitizis (NPHP)		

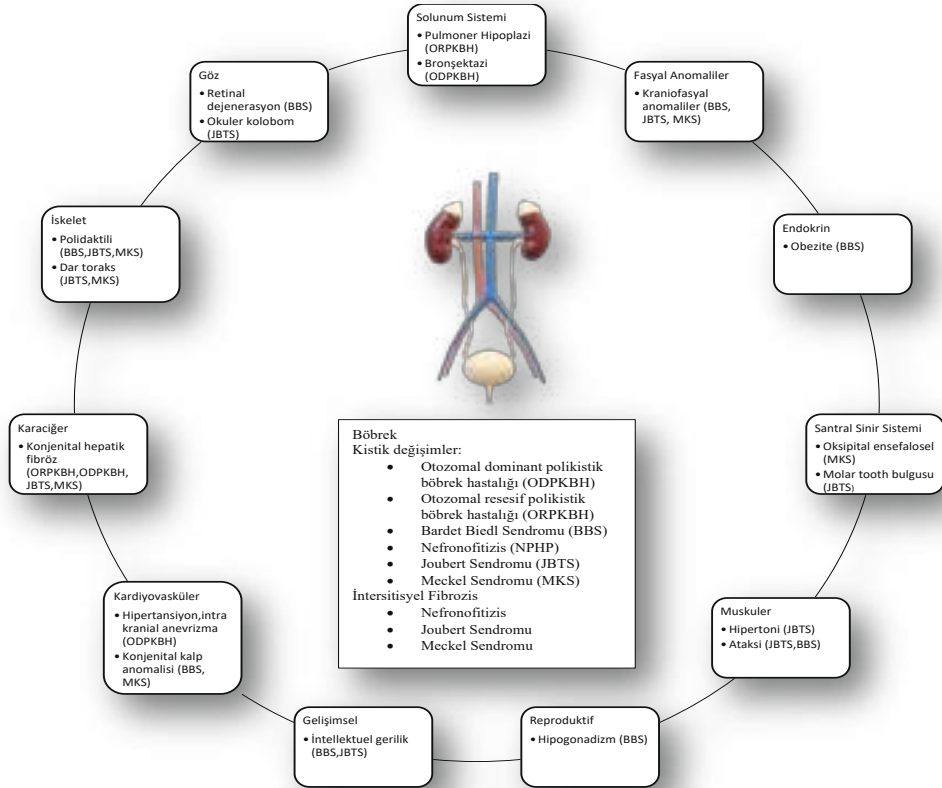
¹Alström sendromu: Progresif retinal dejenerasyon, sensöneral işitme kaybı, kardiyomyopati, renal disfonksiyon, obezite, diyabet)

² Joubert sendrom (JS) ilişkili hastalıklar:

- 1) Klasik JS
- 2) JS-oküler bozukluk (LCA)
- 3)JS-renal bozukluk (NPHP)
- 4)JS-okülorenal defekt (serebello-okülorenal sendrom) (LCA+NPHP)
- 5)JS-konjenital hepatik fibröz
- 6)JS-konjenital hepatik fibröz+ koryoretinal kolobom (COACH sendromu)
- 7)JS-orofasyodijital defekt (yarık damak dudak, hamartom, polidaktili—orofasyodijital sendrom tip 6)

Renal Siliyopati

Başlıca renal silyaopatiler, ORPKBH, ODPKBH, Bardet Biedl sendromu, Meckel sendromu ve Joubert sendromudur.⁴⁵ Renal siliyopatilerin klinik bulguları, ilişkili genler ve sendromlar Figür 10, 11'de gösterildi.⁴⁵ Böbrek tubulusları ve toplayıcı kanallarındaki özelleşmiş silyalar osmolarite ve akışa duyarlıdır.⁴³ Renal silyopatilerde, sinyal yollarında (özellikle WNT) veya kalsiyum regülasyonundaki bozukluk nedeniyle bu duyarlılık kaybolur ve kist oluşumu gerçekleşir.⁴³ Renal histolojide kistler, kalınlaşmış ve düzensiz tubuler bazal membran ve interstisyel fibrozis izlenir.⁴⁵ Klinik olarak en sık polikistik böbrek hastalığı ve nefrofitizis görülür.⁴⁵ Her iki durumda da böbrek fonksiyonlarında progresif bozulma ve yetmezlik görülür. Hastalık başlangıç zamanı değişkendir.⁴⁵ Prenatal dönemde oligo-anhidramnios, büyük hiperekojen böbreklerle gidebileceği gibi böbrek boyutları normal veya küçük izlenebilir.^{43,45} Postnatal dönemde de bulgu verebilir.



Figür 11: Renal siliyopatiler ve klinik bulgular

– Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı toplayıcı tubullerde kistik dilatasyon, konjenital hepatik fibröz ile seyreden progresif seyirli bir hastalıktır.⁴⁶ Diğer adlandırması infantil tip polikistik böbrek hastalığıdır.⁴⁶ Sıklığı 1/20.000 canlı doğumdur ve otozomal resesif kalıtılır.⁴⁶ PKHD1 genindeki mutasyon nedeniyle oluşur ve 300'ün üzerinde mutasyon saptanmıştır.⁴⁷ Mutasyonlar genellikle birleşik heterozigot formundadır.⁴⁷ Mutasyonun tipi hastalığın şiddetini belirler (prenatal kaybedilen vakalarda genellikle truncating mutasyon görülürken, daha hafif formlarda missense mutasyon görülür).⁴⁷ PKHD1 geni 6.kromozomun kısa kolunda bulunan 67 ekzon içeren büyük bir gendir.⁴⁸ Otozomal resesif kalıtılmasına rağmen aile içinde bile ekspressivite değişkenliği gösterebilir.⁴⁸ PKHD1 geninin taşıyıcı sıklığı genel popülasyonda 1/70'dir.⁴⁸

Prenatal ultrasonografide bilateral, büyük (4-15 SD), batını dolduran, kortikomedullar ayırım izlenmeyen ekojenik böbrekler izlenir (Figür 12).⁴⁹ Mesane görülmez veya küçüktür.⁴⁹ Vakaların %80'inde oligo-anhidramnios mevcuttur. Böbrek bulguları midtrimestre kadar ortaya çıkmayabilir. Hepatomegali görülebilir.⁴⁹ Kardeşlerinde ORPKBH olanlar veya ebeveynlerinde taşıyıcılık saptanan olgularda, böbrekler normal görünümde olsa dahi hastalık ortaya çıkma riski vardır (otozomal resesif geçiş göstermesine rağmen değişken ekspressivite) ve böbrekler ve amniyos sıvısı takip edilmelidir.⁴⁹ Ayırıcı tanıda Bardet Biedl, Glutarik asidüri Tip 2, Meckel spektrumu gibi siliopatiler ve bilateral multi-kistik böbrek yer alır.⁵⁰ Bebeklik döneminde hayatta kalanların 10 yıllık sağ kalım oranı %80'den fazladır, ancak bu hastalarda 20 yaşından önce portal hipertansiyon, renal yetmezlik ve diyaliz gereksinimi olur.⁴⁹



Figür 12: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

– Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı nefronlar boyunca kistik dilatasyon ve intersitiasal fibrozis ile seyreden progresif seyirli bir hastalıktır.⁵¹ Genellikle karaciğerde kistik dilatasyon da eşlik eder.⁵¹ Diğer adlandırması erişkin tip polikistik böbrek hastalığıdır, ancak ODPKBH prenatal dönemde de bulgu verdiğinden bu adlandırmadan uzaklaşmıştır.⁵¹ En sık görülen kalıtsal böbrek hastalığıdır ve sıklığı 1/600-1000 olarak bildirilmektedir.⁵¹ En sık PKD1 ve PKD2 genindeki heterozigot mutasyon sonucunda oluşur.⁵² GANAB ve DNAJB11 genlerindeki heterozigot mutasyonun da benzer fenotipe neden olduğu bilinmektedir.⁵² ODPKBH'na sahip olanların %95'inde etkilenmiş aile bireyi bulunur.⁵¹

Prenatal ultrasonografide hafif orta derece büyük ve ekojenik böbrekler görülür (Figür 13).^{34,54} Kortikomedullar diferansiyasyon belirginleşmiştir.³⁴ Mesane ve amniyos sıvısı normaldir.³⁵ Antenatal dönemde ORPKBH'a benzer büyük, multiple kistlerin eşlik ettiği ve kortikomedullar diferansiyasyonun kaybolduğu böbrekler şeklinde görülebildiği gibi, normal böbrek boyutları ve amniyos sıvıyla beraber hiperkojen böbrek şeklinde de görülebilir.³⁴ Şüphe halinde ebeveynlere renal ultrasonografi yapılmalı ve aile öyküsü alınmalıdır.³⁴ Genetik mutasyon tipi ve ekspresivite değişikliğine bağlı olarak hastaların büyük bir çoğunluğunda hipertansiyon ve ileri yaşta böbrek yetmezliği görülür.⁵¹

– Meckel Sendromu

Meckel Sendromu oksipital ensefalosel, bilateral renal kistik displazi, hepatik duktal fibrozis ve polidaktili ile karakterize otozomal resesif lethal hastalıktır.⁵⁵ Sıklığı dünya-



Figür 13: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

da değişkenlik gösterir ve 1/13250-140.000 arasında bildirilmektedir.⁵⁵ Prenatal ultrasonografide bilateral büyümüş böbrekler, okspital ensefalosel ve postaksiyel polidaktili gözlenir.⁵⁶ Azalmış renal fonksiyon nedeniyle oligo-anhidramnios sık görülür.⁵⁵ Meckel Sendromu fenotipine yol açan çok fazla sayıda gen tanımlanmıştır. Şüpheli halde panel testler veya tüm ekzon dizileme ile tanı konulur.⁵⁵

– Bardet Biedl Sendrom

Bardet Biedl Sendromu retinal distrofi, obezite, hipogonadizm, mental retardasyon, polidaktili ve renal anomalilerle seyreden otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır.⁵⁷ Nadir görülür, sıklığı 1/120.000'dir.⁵⁷ Bardet Biedl tanısı için panel testler veya tüm ekzon dizilime gereklidir.⁵⁷ Tanı genellikle çocukluk döneminde konulur. Prenatal tanısı çok güçtür, prenatal dönemde hiperekojenik böbrek ve polidaktili saptanan olgularda gen çalışması yapılırsa konulabilir.⁵⁷

– Joubert Sendrom

Joubert Sendromu serebellar ve beyin sapı anomalileri, hipotoni ve gelişimsel gerilik ile karakterize otozomal resesif ve nadiren X linked geçiş gösteren bir hastalıktır.⁵⁸ Polidaktili, renal kistik displazi, oküler, renal, iskelet, hepatik anomaliler eşlik edebilir.⁵⁸ Prenatal ultrasonografide artmış NT, geniş sisterna magna, serebellar vermian agenezi, oksipital ensefalosel ve polidaktili görülebilir.⁵⁹ MRG'de 'molar tooth' bulgusu (interpedinkuler sisternada derinleşme, pontomezensefalik bileşkede incelleme, superior serebellar pedinküllerde kalınlaşma ve vermis hipoplazisinin oluşturduğu görüntü) tanıya götürmeye yardımcıdır.⁵⁹ 'Molar tooth' bulgusu, prenatal ultrasonografide aksiyel planda uzamış ve kalınlaşmış serebellar hemisferler, genişlemiş ve sisterna magna ile bağlantılı 4.ventrikül (anteroposterior ölçüm> transvers ölçüm) şeklinde gösterilebilir.⁵⁹

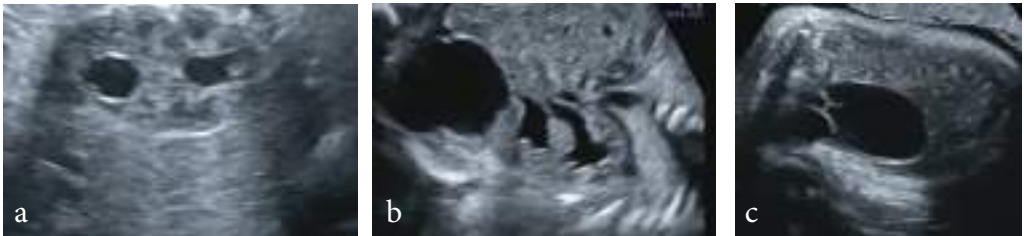
Çift Toplayıcı Sistem

Çift toplayıcı sistem, tek bir böbreğin üst ve alt pol olarak ikiye bölünerek iki ayrı üreter ile mesaneye boşalmasıdır.¹⁰ Duplikasyon tamamlanırsa üst ve alt pol üreterleri ayrı ayrı direne olur.¹⁰ Kısmi duplikasyonda ise üreterler mesaneye boşalmadan önce birleşir (bifid üreter). Tam duplikasyona genellikle üreterosel eşlik eder (Figür 14).¹⁰ Üreterosel üreterin distal ucunun kistik dilatasyonudur genellikle mesanede gözlenir fakat tüm üriner sistem boyunca da görülebilir.¹⁰ Prenatal dönemde tanıda zorluk nedeniyle sıklık daha az bildirilse de postnatal dönemde bildirilen sıklığı 1/100'dür.⁶¹ Çift toplayıcı sistem kız fetuslarda daha sık görülür ve kız fetuslarda üreterosel eşlik etme sıklığı daha fazladır.⁶² Sol böbrekte daha sık görülür, %30 bilateralidir.⁶¹ Çift toplayıcı sistemde üst ve alt polden çıkan üreterlerin mesaneye girerken gösterdiği anatomik ilişkiye Weigert-Meyer kuralı

adı verilir.⁶¹ Bu kurala göre üst polden çıkan üreter alt polden çıkan üreteri çaprazlar ve mesane ya da üriner sistem boyunca herhangi bir yerde alt polden çıkan üretere medial ve distalinden eklenir.⁶² Üst polden çıkan üreterde, üreter ağzının daralması nedeniyle kistik dilatasyon izlenir (üreterosel). Üreterosel nedeniyle obstrüksiyon olduğunda üst pol genellikle işlevsiz duruma gelir.⁶¹

Prenatal dönemde gözlenen ilk bulgu genellikle renal pelvis dilatasyonudur.⁵ Dilatasyon olduğunda üst ve alt polü ayırmak ve aradaki bant şeklinde renal dokuyu görmek daha kolaydır. Alt ve üst pol dilatasyonu ve aradaki bant dokuyu izlemek için böbreğin sagittal kesitleri alınmalıdır.⁵ Üst poldeki dilatasyon genellikle daha ağırdır ve beraberinde üreter dilatasyonu da izlenebilir.⁶¹ Ancak pelviectazi veya üreter dilatasyonu olmadan da çift toplayıcı sistem tanısı prenatal dönemde konulabilir. Tek böbreğe uzanan iki ayrı renal arteri göstermek ve böbrek boyutlarının gebelik haftasına göre 95 persentilin üzerinde olması tanıda yardımcıdır.⁶² Üreterosel görüldüğünde çift toplayıcı sistem açısından böbrek ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.⁶² Mesane dolu olduğunda üreterosel komprese olarak görülemeyebilir ve bu nedenle şüpheli durumlarda ultrasonografi tekrarlanmalıdır.⁶³ Ayırıcı tanıda UPJ, VUR, multikistik displastik böbrek yer alır. Üreterosel, %20 vakada çift toplayıcı sistem olmadan izole olarak da görülebilir.⁶⁴ Bascietto ve ark'nın izole çift toplayıcı sistem olan fetuslarda prenatal bulguları ve postnatal sonuçları değerlendirdiği metaanalizinde, gebelik süresince fetusların %41'inde pelvis veya ureter dilatasyonunda artış, %58'inde üreterosel eşlik ettiği saptandı.⁶⁵ Postnatal bulgularda %4'ünde diğer böbrekte anomali, %33.6'sında postnatal dönemde cerrahi girişim ve %39.7'sinde heminefrektomi yapıldığı bildirildi.⁶⁵

İzole çift toplayıcı sistemde karyotip analizi önerilmemektedir.⁶⁴ Singer ve ark'nın 143 izole çift toplayıcı sistem olan fetusta yaptıkları CMA analizinde, 2 fetusta patojenik mutasyon (% 1.4), 5 fetusta önemi bilinmeyen varyant (VUS %3.5) saptandığı ve bu oranların genel popülasyondan farklı olmadığı bildirildi.⁶⁶ Antenatal takipte gebelik haftası ilerledikçe renal pelvis dilatasyonunun ilerleyebileceği akılda bulundurulmalı ve takipler bu duruma göre planlanmalıdır. Pediatrik üroloji, yenidoğan ekipleriyle multidisipliner olarak değerlendirilmeli ve doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre verilmelidir.⁶⁴



Figür 14: Çift toplayıcı sistem a-pelviectazi b-üst uçta nonfoksiyone böbrek-iki adet renal pelvis c-uretrozel

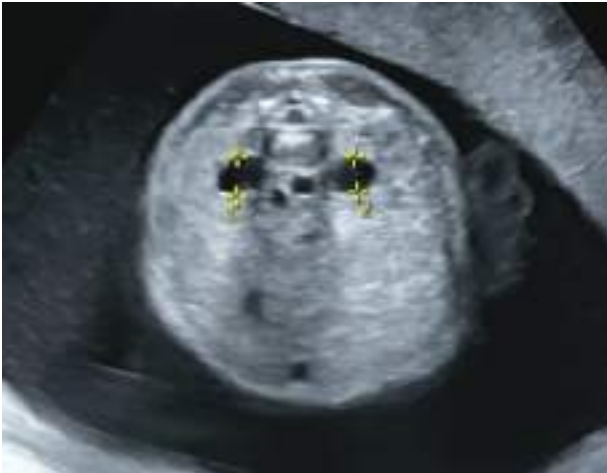
Üriner Sistem Dilatasyonları

Renal Pelvis Dilatasyonu

Fetal renal pelvis dilatasyonu ön-arka renal pelvis çapının 16-27 gebelik haftasında ≥ 4 mm, ≥ 28 . gebelik haftasından sonra ≥ 7 mm ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır.⁶⁷ İkinci trimesterde renal pelvis dilatasyonu sıklığı %1-5 olarak bildirilmektedir.⁶⁷ Gebelik haftasına göre hafif, orta ve ağır pelviyektazi olarak sınıflandırılabilir.⁶⁷ 16-27 gebelik haftasında 4-6.9mm hafif, 7-10 mm orta ve ≥ 10 mm ağır pelviyektazi olarak, 28. gebelik haftasından sonra 7-9.9 mm hafif, 9-15 mm orta ve >15 mm ağır pelviyektazi olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2).⁶⁸ Renal pelvis ölçümü en uygun olarak omurga saat 12 hizasında böbreklerin transvers kesitinde yapılır (Figür 15).⁶⁷ Kaliper renal parankimin iç noktasına konulur ve sıvının en geniş yerinden ölçülür. Koronal kesitte ise santral ve periferik kalik-siyel dilatasyonlar değerlendirilir.⁶⁷

Tablo 2: Fetal pelviyektazi sınıflandırılması

Sınıflandırma	Renal pelvis ön-arka ölçüm 16-27. gebelik haftası (mm)	Renal pelvis ön-arka ölçüm >28. gebelik haftası (mm)
Hafif	4 – 6.9	7-8.9
Orta	7-10	9-15
Ağır	>10	>15



Figür 15: Renal Pelvis ölçümü

Hafif renal pelviyektazi genellikle ikinci trimester ultrasonografisi sırasında rastlantısal olarak saptanır ve iyi seyirlidir.^{69,70} İzole hafif renal pelviyektazinin Down sendromu riski üzerine anlamlı etkisinin olmadığı kabul edilmektedir.^{69,70} Eşlik eden ilave anomali varlığında karyotip analizi önerilir.⁷⁰ Lin ve ark'nın renal anomalilerde CMA değerlendirmesi yaptığı çalışmasında, izole pelviyektazi olan fetuslarda patojenik kopya sayısı değişikliklerinin %3.4 olduğunu bildirdi.⁷¹ İkinci trimesterde hafif renal pelviyektazi saptanan olguların yaklaşık %80'inde doğum öncesinde rezolüsyon görülür.⁶⁸ Hafif pelviyektazi saptanan fetuslar 32. gebelik haftasında kontrol ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Orta, ağır veya progresif olarak genişleyen renal pelvis olgularında UPJ, PUV gibi obstrüktif patolojiler düşünülmelidir.⁷² Pelviyektazisi genişleyen olgular ultrasonografi ile takip edilmeli, pediatrik üroloji ve nefroloji ile birlikte değerlendirilmelidir.⁶⁸ Erken doğumun postnatal sonuçları iyileştirdiği gösterilmediği için doğum zamanlaması hidronefroz varlığına göre yapılmamalıdır.⁶⁸ Doğum şekline obstetrik endikasyonlara göre karar verilmelidir.⁶⁸ Postnatal dönemde ultasonografik değerlendirme beslenmeyi takiben 2.günde yapılır (neonatal dehidratasyon hidronefrozu maskeleyebileceği için). Yapılan çalışmalarda prenatal hafif, orta ve ağır pelviyektazi izlenen fetuslarda postnatal patoloji saptanma oranları sırasıyla %11-15, %27-45, %53-88 olarak bildirilmektedir.^{73,74}

Renal pelvis dilatasyonu saptandığında ÇAKUT ile ilişkili olabilecek ve prognoza etkisi olan; unilateral/bilateral oluşu, kaliektazi varlığı (santral/periferik), parankim görünümü (parankim kalınlığı, ekojenite ve parankimal kist), ürinom varlığı, üreter dilatasyonu ve mesane görünümü (duvarı kalın veya büyük) ve amniyos sıvı miktarı değerlendirilmelidir.^{69,75} Ayırıcı tanı ve postnatal renal fonksiyonlar hakkında bilgi edinilmesini sağlayan sınıflamalar geliştirilmiştir. Radyoloji, Society for Fetal Urology (SFU) (Tablo 3), Urinary Tract Dilation (UTD) (Tablo 4) ve Onen sınıflandırmaları, antenatal dönemde bu amaç için önerilen sınıflandırmalardır.^{76,77,78,79} SFU sınıflandırmasında renal pelvis dilatasyonu, santral ve periferik kaliektazi ve parankim kalınlığı subjektif (ince/normal) olarak değerlendirilir.⁷⁷ UTD sınıflandırmasında ise bunlara ek olarak üreter dilatasyonu, parankim kalınlığı ve görünümü, mesane ve amniyotik sıvı indeksi değerlendirilir.⁷⁶ Onen sınıflandırmasında ise ek olarak medulla ve korteks kalınlığı ve kortikomedular diferansiyasyon değerlendirilir.⁷⁹ Fetal MRG ileri gebelik haftasında, obezitesi ve oligohidramnios olanlarda ayırıcı tanı için kullanılabilir.⁸⁰

Tablo 3: Society for Fetal Urology (SFU) sınıflandırması

Evre 1: Sinüs açık
Evre 2a: Intrarenal pelvis dilate
Evre2b: Ekstrarenal pelvis dilate, majör kaliks dilate
Evre 3: Minör kaliks dilate
Evre 4: Parankimde inceleme

Tablo 4: Urinary Tract Dilation (UTD) Sınıflandırma Sistemi

	Antenatal		
	UTD A1	UTDA2-3	
Anteroposterior	4-7< mm (< 28 hafta)	≥7 mm (< 28 hafta)	
Renal Pelvis ölçümü (APRP)	7- <10 mm (≥ 28 hafta)	≥ 10 mm (≥ 28 hafta)	
veya			
Kaliks		dilatasyon	
veya			
Üreter		dilatasyon (kaliks dilatasyonu ile beraber/ APRP ≥4mm)	
veya			
Parankim ve mesane anormalliği veya oligohidramnios		evet (kaliks dilatasyonu ile beraber / APRP ≥4mm)	
	Postnatal (≥ 48 saat)		
	UTD P1	UTDP2	UTDP3
Anteroposterior	10-15< mm	≥15 mm	≥10mm
Renal Pelvis ölçümü (APRP)	veya	veya	veya
Kaliks	santral dilatasyon	periferal dilatasyon	dilatasyon
	veya		
Üreter		≥ 4mm (APRP≥10 mm veya kaliksiyal dilatasyon)	
Parankim ve mesane anormalliği veya oligohidramnios			evet

Üreteropelvik Bileşke Darlığı

Renal pelvis ile üreter birleşim noktasında oluşan obstrüksiyon üreteropelvik bileşke darlığı (UPJ) olarak adlandırılır.⁸¹ Üriner sistem gelişiminde obstrüksiyon, embriyogenezin herhangi bir aşamasında veya üriner sistemin herhangi bir seviyesinde olabilir ve bu durum hidronefroz derecesi ve böbrek fonksiyonları ile direkt ilişkilidir.⁸¹ Embriyogenezin erken döneminde üriner sistem obstrüksiyonu gelişen böbrekte kistik

displastik değişiklikler yaratırken, daha geç dönemde meydana gelen obstrüksiyonlar hidronefroz ile seyreder.⁸¹ Antenatal dönemde izlenen hidronefrozun en sık sebebi UPJ darlığıdır ve sıklığı canlı doğumlarda 1/500'dir.⁸² UPJ darlığı kızlarda erkeklere göre daha fazla görülür, genellikle unilateraldir ve çoğunlukla sol böbrek etkilenir.⁸³ UPJ darlığının sebebi tam olarak bilinmese de, peristaltizmi olmayan dar bir üreter segmentinin neden olduğu düşünülmektedir.⁸³

UPJ darlığının prenatal dönemde klasik bulgusu üreter dilatasyonu olmadan tek taraflı renal pelvis dilatasyonudur (Figür 16).^{82,83} Kaliektazi de eşlik edebilir.⁷⁸ Genellikle unilateral olarak izlense de %30 bilateral olabileceği akılda tutulmalıdır.⁷⁸ UPJ darlığında nadiren aşırı dilatasyona bağlı olarak toplayıcı sistemde rüptür meydana gelerek ürinom oluşabilir.⁸⁴ Ürinom, Gerato fasyası ile sınırlıdır, kapsüllüdür ve pseudokist görünümündedir.⁸⁴ UPJ olan böbrekte postnatal dönemde böbrek fonksiyonlarında azalma olabilir.^{75,85} Oligohidramnios (tek cep ≤ 2 cm, total ≤ 5 cm), parankimde kistik değişiklikler postnatal kötü renal fonksiyonlar ile ilişkili bulgulardır.⁸⁵ Bilateral UPJ darlığı düşünülen olgularda, ayırıcı tanıda VUR akılda bulundurulmalıdır.⁷⁵ VUR'a prenatal dönemde tipik olarak üreter dilatasyonu eşlik eder.⁷⁵ UPJ darlığı tespit edildiğinde kontralateral böbrek detaylı olarak değerlendirilmelidir.⁸⁵ En sık eşlik eden anomali kontralateral böbrekte de UPJ darlığı olmasıdır.⁸⁵ Diğer üriner sistem anomalileri de eşlik edebilir.⁸⁵ Jiang ve ark'nın çalışmasında renal pelvis AP ≥ 10 mm olan UPJ olgularında fetuslarda spontan rezolüsyon %37, persistans %29, postnatal cerrahi girişim gerekliliği %33 olarak bildirildi.⁸⁶ Renal pelvis AP ölçümü ≤ 10 mm olanlarda ise spontan rezolüsyon sıklığı %90-100 arasında saptandı.⁸⁶ Zhang ve ark'nın meta-analizinde UPJ olgularında postnatal cerrahi girişim öngörüsünde renal pelvis AP ölçümünün sınır-değeri değeri 13.3 mm olarak bildirildi.⁸⁷ Prenatal dönemde renal parankim kalınlığının böbreğin hangi lokalizasyonundan ölçüleceği ile ilgili görüş birliği olmasa da parankimde inceltme, ekojenitede artış, kortikal kistlerin görülmesi kötü böbrek fonksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir.⁸⁸



Figür 16: Ureteropelvik bileşke darlığı

Antenatal dönemde UPJ darlığı düşünülen fetuslarda renal değerlendirme sonrası düşük risk olarak kabul edilen (periferal kaliektazi yok, parankim görünüm ve kalınlığı normal, amniyotik indeks yeterli) fetuslar 3. trimesterde tekrar değerlendirilmelidir³⁴. Renal pelvis AP ölçümü ≥ 10 mm, parankimde incelleme, periferal kaliektazi, bilateral UPJ darlığı olanlar ise 2 haftada bir ultrasonografik değerlendirmeye alınmalıdır.⁸⁸ İzole UPJ darlığı saptanan fetuslarda eşlik eden kromozom anomalisi sıklığı %1-3 ve genel popülasyonla benzerdir.⁸⁹ İzole vakalarda karyotip analizi gerekli değildir, ancak diğer sistem anomalileri açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.⁸⁹ Doğum zamanlaması obstetrik endikasyonlarda göre verilir. Erken doğumun faydası gösterilmemiştir.⁹⁰ Benjamin ve ark'nın yaptığı çalışmada geç preterm/erken term doğumlar nedeniyle kısa dönem postnatal renal fonksiyonlarda bozulma olabileceği ve 39. gebelik haftasında doğum yapılması önerilmektedir.⁹⁰ Bilateral UPJ darlığı, diğer böbrekte anomalisi olanlar ve oligohidramnios gelişenler hasta bazında değerlendirilmeli, takip ve doğum planlaması pediatrik üroloji, pediatrik nefroloji, yenidoğan uzmanları ile multidisipliner olarak yapılmalıdır.

Üreterovezikal Bileşke Darlığı

Üreterovezikal bileşke (UVJ) darlığı reflü ve mesane disfonksiyonu olmadan üreterin mesaneyle birleştiği yerde darlık olması sonucu hidroüreter ve hidronefroz izlenmesidir.⁹¹ Sıklığı 3-4/10.000 doğumdur.⁹¹ Erkeklerde daha sık görülür ve %25 oranında bilateralidir.⁹¹ Mesane kalınlığı ve görünümü normaldir. Üreter tortioz görünümündedir ve kistik genişleme gösterir.⁹¹ Üreter striktürü, atrezi, vasküler obstrüksiyon veya üreterosel nedeniyle oluşabilir.⁹¹ Üreterosel izlendiğinde böbrek çift toplayıcı sistem açısından değerlendirilmelidir. Çift toplayıcı sistemde, genellikle böbreğin üst polünde dilatasyon izlenir.⁹¹ Ayrırcı tanıda mesane çıkış obstrüksiyonları ve VUR yer alır. Karşı böbrekte anomali görülme sıklığı %16'dır.⁹¹ Üriner sistem dışı anomali sıklığı %30'dur, kardiyak, intestinal ve ekstremitelerde anomalileri (polidaktili) görülebilir.⁹¹ Prenatal saptanan olguların %40'ında postnatal dönemde spontan rezolüsyon izlenir.⁹² Dekirmendjian ve ark'nın yaptığı çalışmada üreter boyutu 11 mm'den küçük olanlarda rezolüsyon oranlarının daha yüksek olduğu, 14 mm üzerinde olanlarda ise rezolüsyon oranının az, üriner trakt enfeksiyonu ve cerrahi girişim gerekliliğinin daha yüksek olduğu bildirildi.⁹²

Vezikoüreteral Reflü

Vezikoüreteral reflü, idrarın mesaneden geriye doğru böbreklere akmasıdır.⁹³ En sık üreterovezikal valv mekanizmasının bozulmasından kaynaklanmaktadır.⁹⁴ Çocukluk çağında görülme sıklığı %1'dir.⁹⁴ Prenatal dönemde hidronefroz tanısı alanların yaklaşık %10'undan VUR sorumludur.⁹⁵ Erkeklerde daha sık izlenir ve %60 oranında bilateralidir.⁹⁴ Prenatal sonografik bulguları hidronefroz ve üreter dilatasyonudur.⁹⁶ Amniyotik sıvı normaldir. Mesane dilate izlenebilir ancak duvarı incedir.⁹⁵ Ağır vakalarda PUV'dan ayırımı

bu şekilde yapılabilir.⁹⁶ UVJ'den ayrımı genellikle postnatal yapılır.⁹⁵ Çoğunlukla spontan rezolüsyon görülür. Postnatal radyolojik değerlendirme baz alınarak yapılan VUR sınıflandırmasına göre evre arttıkça rezolüsyon olasılığı azalır (Tablo 5).⁹⁶ Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları nedeniyle renal skarlar oluşur ve renal fonksiyonlarda kayıp gözlemlenebilir. Çocukluk çağındaki renal yetmezliğin %25'inden sorumludur.⁹⁴ Erken evrelerde asemptomatik olacağından prenatal şüphe duyulan vakalarda yakın takip önemlidir.^{94,95}

Tablo 5: Vezikoureteral Reflü Sınıflandırması

Evre 1: Sinüs açık

Evre 2a: Intrarenal pelvis dilate

Evre2b: Ekstrarenal pelvis dilate, m Grade 1: Renal pelvis'e ulaşmayan reflü, farklı derecelerde üreteral dilatasyon

Grade 2: Reflü renal pelvis'e ulaşır, toplayıcı sistemde dilatasyon yok, Normal forniks

Grade 3: Üreterde hafif veya orta derecede dilatasyon – kinkleşme var ya da yok Toplayıcı sistemde orta derecede dilatasyon, Normal veya minimal deforme forniksler

Grade 4: Üreterde orta derecede dilatasyon – kinkleşme var ya da yok; Toplayıcı sistemde orta derecede dilatasyon; Küntleşmiş forniksler fakat papillalar görülebilmekte

Grade 5: Üreterde gros dilatasyon ve kinkleşme, Toplayıcı sistemde belirgin dilatasyon; Papillalar görülememekte; Intraparankimal reflü ajör kaliks dilate

Evre 3: Minör kaliks dilate

Evre 4: Parankimde inceltme

Alt Üriner Sistem Obstrüksiyonu (LUTO)

Alt üriner sistem obstrüksiyonu (LUTO), üretranın tıkanmasına yol açan bir grup anatomik defekt nedeniyle oluşan patolojilerdir.⁹⁷ Prenatal dönemde LUTO'nun klasik prezentasyonu megasistis ve hidronefrozdur.⁹⁷ Hafif formlarında olumlu sonuçlar beklenebilirken, daha ağır formlar displastik böbrek, oligohidramnios, pulmoner hipoplazi ve doğum sonrası renal yetmezliğe neden olur.⁹⁸ Sıklığı 2-3/10.000'dir, ancak erken fetal kayıp ve gebelik terminasyonu nedeniyle prenatal dönemde bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir.⁹⁹ LUTO çocukluk çağı renal yetmezliğin %20'sinden ve renal transplantasyonun %50'sinden sorumludur.¹⁰⁰

LUTO tanısı çoğunlukla prenatal dönemde konulur.⁹⁸ Ağır formları ilk trimestrede saptanabilirken daha hafif formlarına 2.trimester ve sonrasında tanı konulmaktadır.⁹⁸ Megasistis (ilk trimesterde mesane çapı >7 mm), 'key hole' (dilate posterior üretra) bulgusu ve hidronefroz ultrasonografik bulgulardır (Figür 17).⁹⁸



Figür 17: Megacistis ve key hole bulgusu

Megasistise genellikle mesane duvar kalınlığı eşlik eder ($> 2-3$ mm, mesane duvar kalınlığı umbilikal arterler kılavuz alınarak ölçülebilir). Mesane genişlemeye devam ederse rüptür, ürinom ve batında asit görülebilir (Bu durumda mesane kollabe görünecektir).⁹⁸ Olguların yarısında hidronefroz ve hidroureteronefroz görülür.⁹⁸ LUTO'da mesane distansiyonun artmasına bağlı olarak mesane basıncı artar ve vezikoüreteral reflü meydana gelir.⁹⁸ Geriye doğru akan ve pelviste biriken idrar nedeniyle renal fonksiyonda azalma meydana gelir. Bu durum prenatal sonografide hiperekojen küçük, kortikal kistleri olan böbrekler şeklinde görülür ve patolojinin devam etmesiyle böbrekler displastik hale gelir (Figür 18).^{98,99} Renal pelvis dilatasyonu gözlenmeden de mesane duvarının kalın ve böbreklerin displastik görünümde olabileceği akılda bulundurulmalıdır.⁹⁹ Böbrek fonksiyonlarında bozulmaya bağlı olarak gelişen oligo-anhidramnios nedeniyle Potter sekansı gelişebilir.⁹⁹ LUTO'ya neden olabilecek üriner sistem anomalileri değerlendirirken tanı aldığı gebelik haftası ve fetal cinsiyet önemlidir.⁹⁹

Erkek fetuslarda en sık neden PUV'dur, ancak üretral atrezi ve üretral stenoz dahil olmak üzere üretra çıkış yolunun diğer bozukluklarına bağlı olarak da gelişebilir.¹⁰⁰ PUV, üretranın posteriorunda membran benzeri yapıdır. Mesane çıkış obstrüksiyonuna neden olarak hidronefroz ve renal displaziye yol açar.¹⁰³ PUV, LUTO'nun üçte ikisinden ve çocukluk çağı son dönem böbrek yetmezliği olgularının %17'sinden sorumludur.⁹⁸ Sıklığı 1/5000-8000 arasındadır ve yalnızca erkeklerde görülür.¹⁰² PUV olgularının %40'ında kalp, gastrointestinal ve diğer ürogenital anomalilere de rastlanır.¹⁰² Ultrasonografide saptanan 'key hole' bulgusu PUV'a spesifik bir bulgu değildir.¹⁰³ Robyr ve ark'nın yaptığı çalışmada 'key hole' bulgusu saptanan fetusların %54.5'inde üretral atrezi, %40.9'unda PUV olduğu bildirildi.¹⁰⁴ Erkek fetuslarda ayırıcı tanıda üretral atrezi ve üretral stenoz da akılda bulundurulmalıdır.¹⁰⁴



Figür 18: Parankimde incelleme, ekojenite artışı, kistik değişiklikler, mesane duvar kalınlığında artış

Kız fetuslarda, LUTO daha çok üretral atrezi veya kloaka disgenezisinden kaynaklanır. Ayrıca sendromların bir parçası olarak da ortaya çıkabilir.⁹⁹ Detaylı fetal anatomik değerlendirme yapılmalıdır. LUTO, kaudal regresyon, megasistis mikrokolon intestinal hipoperistaltizm sendromu (MMIHS) gibi malformasyonların bir parçası olabilir.⁹⁹ Kaudal regresyonda amniyotik sıvı volümü normal iken vertebral ve alt ekstremité defekti, ve mesane ekstrofisi görülür.¹⁰⁴ Persistan kloakada fetal asit, hidroüreteronefroz ve abdo-mende kistik yapı izlenir.¹⁰⁵ MMIHS'de ise geniş fakat ince duvarlı mesane, artmış amni-yos sıvısı, geniş mide ve barsak anslarında dilatasyon vardır.¹⁰⁶ Üriner sistem dışındaki anomalilerden omfalosel eşlik ettiğinde OEIS kompleksi, iskelet, omurga ve kardiyak anomaliler eşlik ettiğinde ise VACTERL asosiyasyonunun bir parçası olabileceği akılda bu-lundurulmalıdır.⁹⁹

Birinci trimesterde LUTO tanısı konulan hastalar multidisipliner ekip ve fetal tedavi olanağı sağlayan merkezlere yönlendirilmelidir.⁹⁹ Detaylı fetal anatomik muayene, am-niyos sıvı ve böbrekler değerlendirilmelidir.⁹⁹ LUTO, %10 oranında trizomiler ve %30 oranında diğer genetik anomalilerle birliktelik gösterebilir.¹⁰⁷ LUTO'da karyotip analizi önerilmektedir.¹⁰⁹ Renal fonksiyonların öngörüsü için vezikosentez ile fetal idrar örnek-lenmesi yapılabilir. Fetusun genetik değerlendirmesi vezikosentez materyalinde de yapı-labilir.⁹⁹ Genetik değerlendirme alınan ilk fetal idrar örneği ile yapılır. İdrar analizi ilk id-rar örneğinden değil, ilkinden 24-48 saat sonra yapılan 2. vezikosentezden elde edilen fetal idrarda yapılmalıdır.¹⁰⁸ Bunun amacı mesanede beklememiş idrardan elektrolit ça-lışılmamasıdır. Fetal idrarda bakılan parametreler sodyum, klorür, osmolarite, kalsiyum ve beta 2 mikroglobulindir.¹⁰⁸ Olumlu renal fonksiyon öngörüsü için belirlenen değerler Tablo 6'da gösterildi.¹⁰⁸

Tablo 6: Olumlu renal fonksiyonu öngören fetal idrar değerleri

Parametre	Sonuç
Sodyum	< 100 mEq/L
Klorür	< 90 mEq/L
Kalsiyum	< 4 mEq/L
Osmolarite	< 210 mOsm/L
B2-Mikroglobulin	< 10 mg/L
Total protein	< 20 mg/dL

Prenatal dönemde sonografik bulgular ve fetal idrar elektrolit değerlerine göre belirlenen LUTO evrelemesi Tablo 7’de belirtildi.¹⁰⁸ Evre 1 LUTO’da hastalık hafiftir. Fetal idrar örnekleme olumludur, böbrekler normal ekojenitedir, kortikal kist yoktur ve amniyotik indeks normaldir. Mesane dilatasyonu ve hidronefroz izlenebilir. Bu hasta grubu amniyotik sıvı indeksi ve renal değişiklikler için 1-2 haftada arayla ultrasonografi ile izlenebilir. Evre 1 LUTO’da intrauterin girişime gerek yoktur.^{108,109} Evre 2 LUTO’da böbrekler hiperekojen görünümündedir ve oligo-anhidramnios eşlik eder, ancak fetal idrar örneği olumludur. Bu hasta grubunda prognoz belirsiz olsa da oligohidramniosla bağlı pulmoner hipoplaziyi önlemek amacıyla fetal girişim yapılabilir (Vezikoamniyotik şant (VAS), sistoskopi).^{108,109} Evre 3 LUTO’da olumsuz idrar örnekleme, anhidramnios ve hiperekojen böbrek görülür. Prognoz olumsuzdur. Anhidramnios komplikasyonlarını ve renal bozulmayı engellemek amacıyla VAS veya tekrarlayan amniyoinfüzyonlar denenebilir.^{108,109} Evre 4 en ağır formdur. Olumsuz idrar örnekleme, hiperekojen böbrek, kortikal kistler (renal displazi bulguları) ve anhidramnios izlenir. Bu hasta grubunda fetal girişimin yararı yoktur ve önerilmemektedir.^{108,109} Birinci trimestrede mesane ölçümünün 12 mm üzerinde olması, hiperekojen böbrek, kortikal kist ve oligoanhidramnios kötü prognostik faktörlerdir. PUV’da 2020 yılında renal fonksiyonları öngörmeye yönelik 30’dan fazla merkezin katılımıyla ANTENATAL çalışması başlatılmıştır.¹¹⁰ Bu çalışma ile, fetal idrar örneğindeki peptit ve omiklerin (proteomik, miRNAomik, metabolomic) ve ultrason bulgularının postnatal 2. senedeki renal fonksiyonları öngörüsündeki etkinliği araştırılmaktadır.¹¹⁰

Tablo 7: Alt Üriner Sistem Obstruksiyonu Sınıflandırması

LUTO evresi	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Fetal renal anatomi	Normal veya hidronefroz	Hiperekojen böbrek/ veya hidronefroz	Hiperekojen böbrek ± kist veya displazi	Hiperekojen b + kist ve displazi
Fetal idrar	Olumlu	Olumlu	Olumsuz	Olumsuz
Amniyotik sıvı (> 18 hafta)	Normal	Oligohidramnios veya anhidramnios	Oligohidramnios veya anhidramnios	Oligohidramnios anhidramnios
Yönetim	Fetal girişime gerek yok	Vezikoamniyotik şant veya sistoskopi	Vezikoamniyotik şant veya tekrarlayan amniyoinfüzyon	Palyatif veya tekrarlayan amniyoinfüzyon

Fetal Tedavi

– Vezikoamniyotik Şant

Vezikoamniyotik şant (VAS) obstrükte ve geniş olan mesanenin direnajını sağlayarak, amniyotik sıvı miktarında artış sağlamayı, pulmoner hipoplazi ve renal disfonksiyonu engellemeyi hedefleyen intrauterin tedavi şeklidir.¹⁰⁸ VAS'ta olgu seçimi önem arz eder, LUTO evre 2-3'te uygulanabilir.¹¹⁰ Maternal lokal ve rejonel anestezi verilebilir. Amniyon sıvısı yoksa ısıtılmış salin ile amniyoinfüzyon yapılabilir.¹⁰⁸ Fetal anestezi yapılacaksa umbilikal ven veya intramusküler yolla fentanil (15 µg/kg) ve panküronyum (0.5-2 mg/kg) uygulanır.¹⁰⁸ Double pig tailed katater distal kısmı mesane proksimal kısmı amniyotik sıvıda olacak şekilde yerleştirilir.¹⁰⁸ İşlem sonrası erken membran rüptürü ve şant dislokasyon sıklığı yüksektir.¹¹¹ Percutaneous shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) çalışmasında erken membran rüptürü %20, şant dislokasyonu %20 ve şant oklüzyonu %7 oranında bildirildi.¹¹¹ PLUTO sonuçlarına göre postnatal 28.gün ve 1 yaş sağ kalım oranları konservatif yaklaşımla karşılaştırıldığında VAS'da daha yüksek olduğu bildirildi. VAS etkinliğinin belirsiz olduğu, çalışma grubunun heterojenitesinden dolayı VAS uygulamasının güvenilirliğinin kanıtlanamadığı her iki hasta grubunda da sağkalım ve renal fonksiyonlar için prognozun kötü olduğu belirlendi.¹¹¹ 112 VAS ve 134 konservatif yaklaşımın değerlendirildiği meta-analizde perinatal sağkalım VAS uygulanlarda %57, konservatif yaklaşımda %38 olarak bildirildi.¹¹² Postnatal 6-12 ay-2 yaş sağkalımında ve postnatal renal fonksiyonlarda VAS ve konservatif yaklaşım arasında fark bulunmadı.¹¹² VAS uygulanacak fetuslarda aile detaylı bilgilendirilmeli, sağkalımı arttırsa da 2.yaş renal fonksiyonlar üzerine etkisinin konservatif izlemle benzer olacağı ve renal yetmezlik oranının %50'nin üzerinde olacağı anlatılmalıdır.¹¹²

– Fetal Sistoskopi

Fetal sistoskopi yoluyla valv ablasyonu, amniyoinfüzyon gerektirmeyen ve obstrüksiyonun doğrudan görüntülenmesine olanak sağlayan evre 2 LUTO için uygulanan gelişmekte olan bir tedavi seçeneğidir.⁹⁸ Maternal reyonel anestezi ve fetal anestezi sonrasında 2.2 mm trokar ve 1 mm fetoskop (kavisli kılıf en az 70 derece görüş alanı) fetal mesane boynuna doğru ilerletilir.^{98,99} Üretra lümeninde zar benzeri bir yapı görülürse PUV tanısı konulur ve valv benzeri yapılar hidro-ablasyon, kılavuz tel veya lazer kullanılarak rezeke edilir.^{98,99} Membran benzeri olmayan bir yapı bulunursa, tanı muhtemelen üretral atrezidir ve bu yapıyı delmek için herhangi bir girişimde bulunulmamalı ve işlem vezikoamniyotik şant yerleştirilmesine dönüştürülmelidir.^{98,99} Erken membran rüptürü sıklığı %23 olarak bildirilmektedir.^{99,114} Ruano ve ark'nın yaptığı çalışmada PUV tanısı postnatal konfirme edilen olgularda VAS ve sistoskopi yapılanların 6 ay sağkalım oranlarında artış olduğu bildirildi.¹¹² VAS ve sistoskopi karşılaştırıldığında ise normal renal fonksiyon oranı sistoskopiye yüksek iken VAS'da renal fonksiyonlarda değişiklik olmadığı raporlandı.¹¹² Sananes ve ark'nın 48 fetal sistoskopi vakasını değerlendirdiği çalışmada ise 30 PUV, 13 üretral atrezi ve 5 üretral stenoz saptandı.¹¹⁴ Üretral atrezi grubunda postnatal yaşayan olmazken, PUV grubunda 17 tane canlı doğan hastanın 11'inde (%64) postnatal 2.yılda normal renal fonksiyon raporlandı.¹¹⁴ Bu bulgular ışığında fetal sistoskopi LUTO'da özellikle PUV'da umut vadeden bir tedavidir ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.^{99,114}

Fetal girişim yapılan hastalarda kurumlar kendi takip protokolüne göre hareket etmelidir. İşlem sonrasında tokoliz, Rh uygunsuzluğu olanlara anti-D uygulanmalıdır. Doğum multidisipliner ekiplerin olduğu merkezlerde yapılmalı, doğum sonrası erken dönemde yenidoğanlarda renal yetmezlik ve mortalite oranlarının yüksek olduğu akılda bulundurulmalıdır.

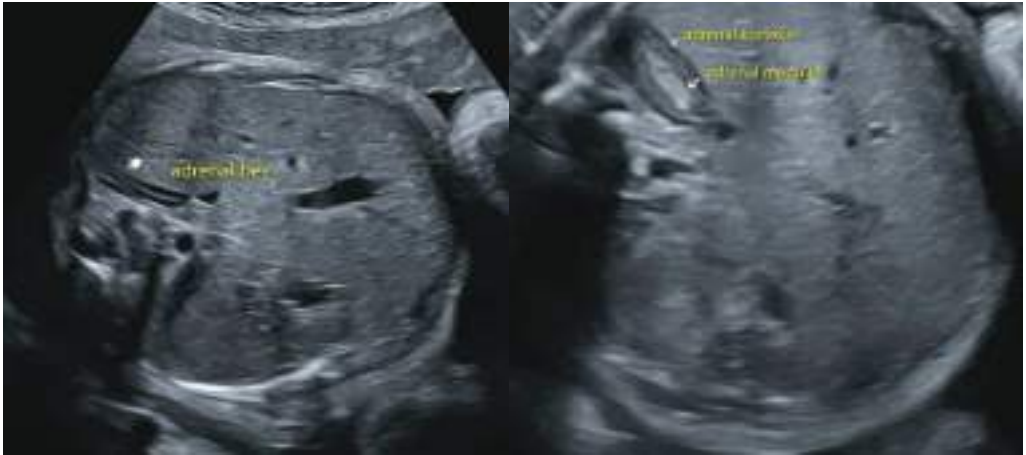
Megasistis

Megasistis 1.trimestrede mesanenin sagittal ölçümünün $\geq 7\text{mm}$ olmasıdır.¹¹⁵ 2-3.trimestrede ise mesanenin sagittal ölçümünün gebelik haftası + 12mm olarak ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır.¹¹⁵ Sıklığı 1/1500'dür ve erkeklerde daha sık görülür.¹¹⁵ Obstruktif ve nonobstruktif nedenlerle olabilir. Obstruktif nedenlerden en sık PUV görülür.¹¹⁵ Fontanella ve ark'nın 541 megasistis olgusunda rezolüsyon ve postnatal sonuçları değerlendirdiği metaanalizde 18. gebelik haftasından önce megasistis saptanan fetuslarda mesane ölçümü $\leq 12\text{mm}$ olanların %70'inde rezolüsyon görüldüğü, 23. gebelik haftasından önce rezolüsyon olanlarda postnatal cerrahi girişim gerekmediği bildirildi.¹¹⁶ 18. gebelik haftasından önce mesane ölçümü $> 12\text{mm}$ olanların %13'ünde rezolüsyon ve %87'sinde progresyon gözleendiği raporlandı.¹¹⁶ 18. gebelik haftasından sonra megasistis saptananların %12'sinde rezolüsyon görüldüğü bildirildi.¹¹⁶ 1.trimestrede megasistis saptanması durumunda genetik danışma verilmelidir. Kromozom analizi ve CMA önerilmelidir.^{116,117}

Fontanella ve ark'nın 541 megasistis olgusunu değerlendirdiği çalışmada 360 olgu (%67) izole LUTO olarak yorumlanırken 181 olguya (%33) ek anomaliler eşlik ettiği bildirildi.¹¹⁷ Artmış NT, tek umbilikal arter, kardiyak anomali sırasıyla %22, %10, %10 oranında saptandı.¹¹⁷ Kromozom anomali oranı %7 bulunurken, makrozomi saptanan 4 fetusun postnatal değerlendirilmesinde 2 yenidoğanda Beckwith Wideman, 2 yenidoğanda Sotos sendromu bildirildi.¹¹⁷

Adrenal Bez Anomalileri

Böbrek üstü bezleri olarak da bilinen adrenal bezler, retroperitonda, spinanın her iki yanında her iki böbreğin üzerinde bulunan küçük, üçgen şekilli bezlerdir.¹¹⁸ Korteks ve medulla kısmı bulunur. Korteksten glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve seks steroidleri, medulladan adrenalın ve noradrenalin salgılanır.¹¹⁹ Prenatal ultrasonografide adrenal bezler spinanın her iki yanında, böbreklerin üzerinde hipekoid korteks ve ince hiperkojen medulla şeklinde görülebilir (Figür 19).¹²¹ Gebelik haftasıyla birlikte uzunluğu artar.¹¹⁹ Fetal adrenal bez uzunluğunun ve volümünün erken doğum öngörüsü ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır.^{119,120} Hoffman ve ark'nın yaptığı çalışmada fetal adrenal bezde büyümenin asemptomatik gebelerde erken doğumu öngörmede anlamlı olmadığı, Lemos ve ark'nın yaptığı çalışmada ise 20 mm'den kısa serviks uzunluğu olan gebelerde fetal adrenal bezde büyüme olanların 7 günden önce erken doğumun anlamlı olarak arttığı belirtildi.^{119,121} Adrenal bez anomalileri 3 gruba ayrılabilir: Kitle (en sık nöroblastom), kanama ve konjenital adrenal hiperplazi.



Figür 19: Adrenal bez

Nöroblastom

Nöroblastom, pluripotent embriyonik kök hücrelerden köken alan malign nöroendokrin tümördür.¹²⁴ En sık adrenal bezde (%40) bulunur. Abdomen (%25), toraks (%15), boyun (%5) ve retroperitoneal sempatik ganglionlarda da (%5) bulunabilir.¹²² Prenatal dönemde tanı alanların büyük bir çoğunluğu adrenal bez kaynaklıdır. Ultrasonografide suprarenal, paraspinal bölgede böbreği aşağı doğru yer değiştiren kistik veya solid yapıda kitle görülür. Çevre damarlardan diffüz vaskülarizasyonu mevcuttur.¹²³ Çoğunlukla sağ tarafta bulunur.¹²⁵ Fetal MRG tanı ve olası metastazların tespiti için kullanılabilir. Fetal MRG adrenal bezler T2 sekansta hipointens görülür, nöroblastom T2'de heterojen veya hiperintens izlenir.¹²³ Ayırıcı tanıda ekstralobar pulmoner sekestrasyon yer alır. Sistemik dolaşımdan kitleye uzanan feeding arter görülürse ekstralobar pulmoner sekestrasyon akla gelmelidir.¹²⁴ Nöroblastomların %50'si 1q, 11q ve 14q'da delesyon olması nedeniyle oluşur.¹²⁴ Turner sendromunda sık görüldüğü akılda bulundurulmalıdır. Şüphe halinde karyotip ve CMA tetkiki önerilir.¹²⁴ Prenatal sağ kalımı yüksektir, %40 oranında spontan rezolüsyona uğrarlar.¹²³ Fetus hidrops, adrenal bez ölçümü ve metastaz açısından takip edilmelidir. Nadiren maternal kanda katekolamin artışına bağlı hipertansiyon, preeklampsi, taşikardi ve mirror sendromu gelişebilir.¹²⁴

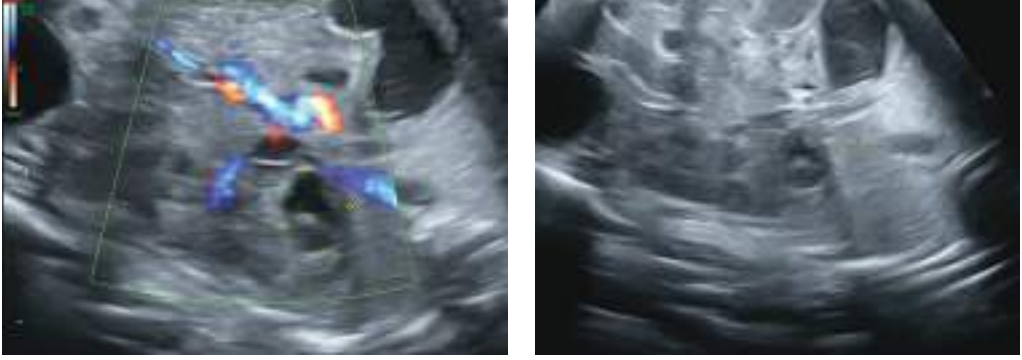
Kanama

Adrenal bez kanlanması inferior frenik, aort ve renal arterlerden kaynaklanır ve bu arterler subkapsular bölgede plexus oluştururlar.¹²⁵ Doğum travması, perinatal asfiksi, sepsisemi ve hematolojik hastalıklar nedeniyle adrenal bezde kanama meydana gelebildiği gibi spontan olarak da izlenebilir.¹²⁵ Çoğunlukla sağ tarafta oluşur ve insidental saptanır. Yenidoğanda sıklığı 1.7/1000'dir.¹²⁶ Prenatal ultrasonografide kanama önce hiperekojen düzensiz kitle şeklinde görülür ve rezolüsyonla birlikte anekoik hal alır (Figür 20).¹²⁸ Avaskülerdir nöroblastomdan ayrımı bu şekilde yapılabilir. Prenatal girişime gerek yoktur. Doğum sonrası adrenal yetmezlik açısından yenidoğan takip edilmelidir.¹²⁶

Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), steroid biyosentezinde bozukluğa neden olan bir grup hastalığın ortak adıdır.¹²⁷ Prekürsör steroidlerin mutasyonlar nedeniyle kortizol, aldosteron ve seks steroidlerine dönüşemeyip fazla sentezlenmesi sonucunda adrenal bezler büyüme ve hiperplazi meydana gelir.¹²⁷ En sık 21-hidroksilaz eksikliği nedeniyle oluşur. Taşıyıcı sıklığı genel popülasyonda 1/60'dır ve akraba evliliğin çok olduğu yerlerde sıklığı fazladır.¹²⁷ Prenatal ultrasonografide en sık bulgu ambigu genitalerdir. Kız fetusta klitoremegali, belirgin füzyon labium görülebilir. Erkek fetusta bulgu saptanmaz. Adrenal bezde büyüme (> 95 percentil) ve serebriform patern görülebilir.^{127,128}

Konjenital adrenal hiperplazi hikayesi (Maternal, kardeş KAH) olanlarda, 6-8.gebelik haftasında deksametazon tedavisi başlanarak kız fetuslarda virilizasyon ve ambigu genitale önlenir.¹²⁹ Bu gebeliklerde non invaziv prenatal tarama ve koryon villus biyopsisi ile fetal cinsiyet ve enzim eksikliği tanısı konulabilir. Erkek fetusta ve etkilenmemiş kız fetusta tedavi kesilir.¹²⁹



Figür 20: Adrenal hematoma

Kaynaklar

- 1- Rehman S, Ahmed D. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter. (2022) In: StatPearls, Treasure Island (FL)
- 2- Ludwig KS, Landmann L. (2005) Early development of the human mesonephros. *Anat Embryol (Berl)*, 209:439-47
- 3- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ et al. (2012) Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*, 27:363-73
- 4- Martinovic J (2022) The urinary system. In Keeling's Fetal and Neonatal Pathology, Khong TY, Malcomson RDG (eds) Springer, London pp 621-653
- 5- Bronshtein M, Kushnir O, Ben-Rafael Z et al. (1990) Transvaginal sonographic measurement of fetal kidneys in the first trimester of pregnancy. *J Clin Ultrasound*, 18:299-301
- 6- Devriendt A, Cassart M, Massee A, et al. (2013) Fetal kidneys: additional sonographic criteria of normal development. *Prenat Diagn*, 13:1248-52
- 7- Chitty LS, Altman DG. (2003) Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn*, 23: 891-897
- 8- Fong KW, Toi A, Salem S, et al. (2004) Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. *Radiographics*, 24:157-174
- 9- Sebire NJ, Von Kaisenberg C, Rubio C et al. (1996) Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 8:387-390
- 10- Bleich AT, Dashe JS (2018) Abnormal kidney location. In *Obstetric Imaging second edition* Copel JA, D'Alton ME, Feltovich H et al. (eds) Elsevier pp 33-37
- 11- Guarino N, Tadini B, Camardi P et al. (2004) The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. *J Urol*, 172:1757-9
- 12- Batukan C, Yuksel A. (2011) Prenatal diagnosis and postnatal outcome of pelvic kidneys. *Prenat Diagn*, 31:356-9
- 13- Sagi-Dain L, Singer A, Frumkin A et al. (2018) Chromosomal microarray findings in pregnancies with an isolated pelvic kidney. *J Perinat Med*, 47:30-34
- 14- Zajicek M, Perlman S, Dekel B et al. (2017) Crossed ectopic kidney: prenatal diagnosis and postnatal follow-up. *Prenat Diagn*, 37:712-715
- 15- Shapiro E, Telegrafi S. (2016) Anomalies of the Upper Urinary Tract. In *Campbell-Walsh Urology eleventh edition*, Wein AJ (ed.). Philadelphia: Elsevier, pp 2975-3005
- 16- Je BK, Kim HK, Horn PS. (2015) Incidence and spectrum of renal complications and extrarenal diseases and syndromes in 380 children and young adults with horseshoe kidney. *AJR Am J Roentgenol*, 205:1306-14
- 17- Sagi-Dain L, Maya I, Falik-Zaccai T et al. (2018) Isolated fetal horseshoe kidney does not seem to increase the risk for abnormal chromosomal microarray results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 222:80-83
- 18- Atiyeh B, Husmann D, Baum M. (1993) Contralateral renal abnormalities in patients with renal agenesis and noncystic renal dysplasia. *Pediatrics*, 91:812-815
- 19- Westland R, Schreuder MF, Ket JCF et al. (2013) Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant*, 28:1844-1855
- 20- McPherson E. (2007) Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genet Med*, 9:298-302

- 21- Cho JY, Moon MH, Lee YH et al. (2009) Measurement of compensatory hyperplasia of the contralateral kidney: usefulness for differential diagnosis of fetal unilateral empty renal fossa. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34:515-520
- 22- Sagi-Dain L, Maya I, Peleg A et al. (2018) Microarray analysis in pregnancies with isolated unilateral kidney agenesis. *Pediatr Res*, 83:825-828
- 23- Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M et al. (2005) Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet*, 48:131-144
- 24- Potter EL. (1965) Bilateral absence of ureters and kidneys: a report of 50 cases. *Obstet Gynecol*, 25:3-8
- 25- Slickers JE, Olshan AF, Siega-Riz AM et al. (2008) Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia. *Am J Epidemiol*, 168:1259-1267
- 26- Huber C, Shazly SA, Blumenfeld YJ et al. (2019) Update on the prenatal diagnosis and outcomes of fetal bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol Surv*, 74:298-302
- 27- Calzolari E, Barisic I, Loane M et al. (2014) Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 100:270-6
- 28- Hawkins JS, Dashe JS, Twickler DM. (2008) Magnetic resonance imaging diagnosis of severe fetal renal anomalies. *Am J Obstet Gynecol*, 198:328e1-328e5
- 29- Bienstock JL, Birsner ML, Coleman F, et al. (2014) Successful in utero intervention for bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol*, 124:413-415
- 30- Johnson A, Luks FI. (2014) A cautionary note on new fetal interventions. *Obstet Gynecol*, 124:411-412
- 31- Sugarman J, Anderson J, Baschat AA et al. (2018) Ethical considerations concerning amnioinfusions for treating fetal bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol*, 131:130-134
- 32- Mashlach R, Davidovits M, Eisenstein B et al. (2005) Fetal hyperechogenic kidney with normal amniotic fluid volume: a diagnostic dilemma. *Prenat Diagn*, 25:553-55
- 33- Avni FE, Garel L, Cassart M et al. (2006) Perinatal assessment of hereditary cystic renal diseases: The contribution of sonography. *Pediatr Radiol*, 36:405-414
- 34- Shuster S, Keunen J, Shannon P et al. (2019) Prenatal Detection of Isolated Bilateral Hyperechogenic Kidneys: Etiologies and Outcomes. *Prenat Diagn*, 39:693-700
- 35- Tsatsaris V, Gagnadoux MF, Aubry MC et al. (2002) Prenatal diagnosis of bilateral isolated fetal hyperechogenic kidneys. Is it possible to predict long term outcome? *BJOG*, 109:1388-1393
- 36- Chaumoitre K, Brun M, Cassart M et al. (2006) Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidneys unrelated to renal tract anomalies: a multicenter study. *Ultrasound Obstet*, 28:91-98
- 37- Winding L, Loane M, Wellesley D et al. (2014) Prenatal diagnosis and epidemiology of multicystic kidney dysplasia in Europe. *Prenat Diagn*, 34:1093-8
- 38- Schreuder ME, Westland R, van Wijk JA. (2009) Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant*, 24:1810-8
- 39- Hwang D-Y, Dworschak GC, Kohl S et al. (2014) Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*, 85:1429-33
- 40- Braun DA, Hildebrandt F (2017) Ciliopathies. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 1:9
- 41- Reiter JF, Leroux MR. (2017) Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 18: 533-547
- 42- Ware SM, Aygun MG, Hildebrandt F. (2011) Spectrum of clinical diseases caused by disorders of primary cilia. *Proc Am Thorac Soc*. 8: 444-450

- 43- Buca DIP, Khalil A, Rizzo G, et al. (2018) Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 51:323-330
- 44- Focşa IO, Budişteanu M, Bălgrădean M. (2021) Clinical and genetic heterogeneity of primary ciliopathies (Review). *Int J Mol Med*. 483:176
- 45- McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. (2021) Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis*. 77:410-419
- 46- Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, et al. (2009) Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). *Pediatr Radiol*. 39:100-111
- 47- Bergmann C, Senderek J, Windelen E, et al. (2005) Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int*. 67:829-848
- 48- Zerres K, Senderek J, Rudnik-Schöneborn S, et al. (2004) New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease by mutation analysis of the PKHD1 gene. *Clin Genet*. 66:53-57
- 49- Guay-Woodford L, Bissler J, Braun M, et al. (2014) Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr*. 165: 611-617
- 50- Sgro M, Rossetti S, Barozzino T. (2004) Caroli's disease: prenatal diagnosis, postnatal outcome and genetic analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23:73-76
- 51- Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G, et al. (2007) Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol*, 22:380
- 52- Paul BM, Vanden Heuvel GB (2014) Kidney: polycystic kidney disease *Interdiscip Rev Dev Biol*, 34:65-487
- 53- Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Le Meur Y, et al. (2014) Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on. *Hum Mutat*, 12:1393-406
- 54- Garel J, Lefebvre M, Cassart M, et al. (2019) Prenatal ultrasonography of autosomal dominant polycystic kidney disease mimicking recessive type: case series. *Pediatr Radiol*, 49:906-91
- 55- Chih-Ping C (2007). Meckel Syndrome: Genetics, Perinatal Findings, and Differential Diagnosis. *Taiwanese J Obstet Gynecol*, 46: 0-14
- 56- Liu SSH, Cheong ML, She BQ et al. (2006) First-trimester ultrasound diagnosis of Meckel-Gruber syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 85:757-759
- 57- Garcia-Tizon Larroca S, Blagoeva Atanasova V, Orera Clemente M, et al. (2017) Prenatal diagnosis of Bardet-Biedl syndrome in a case of hyperechogenic kidneys: Clinical use of DNA sequencing. *Clin Case Rep*. 5:449-453
- 58- Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. (2010) Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis*, 5:20
- 59- Pugash D, Oh T, Godwin K, et al. (2011) Sonographic 'molar tooth' sign in the diagnosis of Joubert syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38:598-602
- 60- Zhu L, Xie L. (2017) Prenatal diagnosis of Joubert syndrome: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 96(51)
- 61- Doery AJ, Ang E, Ditchfield MR. (2015) Duplex kidney: not just a drooping lily. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 59:149-153
- 62- Whitten SM, Wilcox DT. (2001) Duplex systems. *Prenat Diagn*, 21:952-957
- 63- Davidovits M, Einstein B, Ziv N et al. (2004) Unilateral duplicated system: comparative length and function of kidneys. *Clin Nucl Med*, 29:99-102
- 64- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hopkins LM. (2021) Duplicated collecting system. *Am J Obstet Gynecol*, 225:B12-B13

- 65- Bascietto F, Khalil A, Rizzo G et al. (2020) Prenatal imaging features and postnatal outcomes of isolated fetal duplex renal collecting system: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*, 40:424-431
- 66- Singer A, Maya I, Frumkin A et al. (2021) Is fetal isolated double renal collecting system an indication for chromosomal microarray? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 34:696-700
- 67- Odibo AO, Marchiano D, Quinones JN et al. (2003) Mild pyelectasis: evaluating the relationship between gestational age and renal pelvic anterior-posterior diameter. *Prenat Diagn*, 23:824-827
- 68- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Zuckerwise LC. (2021) Renal pelvic dilation. *Am J Obstet Gynecol*, 225:B31-B33
- 69- Orzechowski KM, Berghella V. (2013) Isolated fetal pyelectasis and the risk of Down syndrome: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42:615-21
- 70- Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC et al. (2013) Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41:247-61
- 71- Lin S, Shi S, Huang L et al. (2019) Is an analysis of copy number variants necessary for various types of kidney ultrasound anomalies in fetuses? *Mol Cytogenet*, 12:31
- 72- Braga LH, McGrath M, Farrokhyar F et al. (2017) Associations of initial society for fetal urology grades and urinary tract dilatation risk groups with clinical outcomes in patients with isolated prenatal hydronephrosis. *J Urol*, 197:831-837
- 73- Dias CS, Silva JM, Pereira AK et al. (2013) Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 190:661-6
- 74- Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD et al. (2006) Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*, 118:586-93
- 75- Has R, Sarac Sivriköz T. (2020) Prenatal diagnosis and findings in ureteropelvic junction type hydronephrosis. *Front Pediatr*, 8:492
- 76- Nguyen HT, Phelps A, Coley B et al. (2022) 2021 update on the urinary tract dilation (UTD) classification system: clarifications, review of the literature, and practical suggestions. *Pediatr Radiol*, 52:740-751
- 77- Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C et al. (2010) Society for urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*, 6:478-80
- 78- Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. (1993) Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the society for fetal urology. *Pediatr Radiol*, 23:478-80
- 79- Onen A. (2020) Grading of Hydronephrosis: An Ongoing Challenge. *Front Pediatr*, 8:458
- 80- Cassart M, Massez A, Metens T et al. (2004) Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. *Am J Roent*, 182:689- 95
- 81- Liu DB, Armstrong WR, Maizels M. (2014) Hydronephrosis: prenatal and postnatal evaluation and management. *Clin Perinatol*, 41:661-78
- 82- Chiodini B, Ghassemi M, Khelif K et al. (2019) Clinical outcome of children with antenatally diagnosed hydronephrosis. *Front Pediatr*, 7:103
- 83- Dias CS, Silva JMP, Pereira AK et al. (2013) Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 190:661-6
- 84- Stathopoulos L, Merrot T, Chaumoitre K et al. (2010) Prenatal urinoma related to ureteropelvic junction obstruction: poor prognosis of affected kidney. *J Urology*, 76:190-
- 85- Karnak I, Woo LL, Shah SN et al. (2008) Prenatally detected ureteropelvic junction obstruction: clinical features and associated urologic abnormalities. *Pediatr Surg Int*, 24:395-402
- 86- Jiang D, Chen Z, Lin H et al. (2018) Predictive factors of contralateral operation after initial pyeloplasty in children with antenatally detected bilateral hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction. *J Urol Int*, 100:322-26
- 87- Zhang L, Li Y, Liu C et al. (2018) Diagnostic value of anteroposterior diameter of renal pelvis for predicting postnatal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 200:1346-53

- 88- Chi T, Feldstein VA, Nguyen HT. (2006) Increased echogenicity as a predictor of poor renal function in children with grade 3 to 4 hydronephrosis. *J Urol*, 175:1898–901
- 89- Bornstein E, Barnhard Y, Donnenfeld AE et al. (2007) The risk of a major trisomy in fetuses with pyelectasis: the impact of an abnormal maternal serum screen or additional sonographic markers. *Am J Obstet Gynecol*, 196:24–36
- 90- Benjamin T, Amodeo RR, Patil AS et al. (2016) The impact of gestational age at delivery on urologic outcomes for the fetus with hydronephrosis. *Fetal Pediatr Pathol*, 35:359–68
- 91- Braga LH, D'Cruz J, Rickard M et al. (2016) The fate of primary nonrefluxing megaureter: a prospective outcome analysis of the rate of urinary tract infections, surgical indications and time to resolution. *J Urol*, 195:1300–5
- 92- Dekirmendjian A, Braga LH. (2019) Primary non-refluxing megaureter: analysis of risk factors for spontaneous resolution and surgical intervention. *Front. Pediatr*, 7:126
- 93- Farhat W, McLorie G, Geary D et al. (2000) The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol*, 164:1057–60
- 94- Prats P, Maiz N, Rodriguez A et al. (2006) Ultrasound diagnosis of urinary tract anomalies. In *Textbook of Perinatal Medicine second edition* Kurjak A, Chervenak (eds) Taylor&Francis: United Kingdom pp 320-345.
- 95- Lebowitz R, Olbing H, Parkkulainen K et al. (1985) International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*, 15:105-9.
- 96- Zhang T, Wu S. (2016) Prenatal ultrasound diagnosis of 1 case of vesicoureteral reflux. *Quant Imaging Med Surg*, 6:320-322.
- 97- Malin G, Tonks AM, Morris RK et al. (2012) Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG*, 119:1455-1464
- 98- Ruano R. (2011) Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*, 31:667-674
- 99- Birogba ER, Haeri S, Ruano R. (2020) Fetal lower urinary tract obstruction: What should we tell the prospective parents? *Prenatal Diagnosis*, 40:661–668
- 100- Lewis MA. (2008) Demography of renal disease in childhood. *Semin Fetal Neonatal Med*, 13:118-124
- 101- Thakkar D, Deshpande AV, Kennedy SE. (2014) Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. *Pediatr Res*, 76: 560–563
- 102- Hodges SJ, Patel B, McLorie G et al. (2009) Posterior urethral valves. *Sci World J*, 9:1119–1126
- 103- Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F et al. (2005) Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25:478–82
- 104- Kumar Y, Gupta N, Hooda K et al. (2017) Caudal regression syndrome: a case series of a rare congenital anomaly. *Pol J Radiol*, 82:188-192
- 105- Livingston JC, Elicevik M, Breech L et al. (2012) Persistent cloaca: a 10-year review of prenatal diagnosis. *J Ultrasound Med*, 31:403-407
- 106- Puri P, Shinkai M. (2005) Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *Semin Pediatr Surg*, 14:58-63
- 107- Haeri S. (2015) Fetal Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO): a practical review for providers. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 18;1-26
- 108- Ruano R, Sananes N, Wilson C et al. (2016) Fetal lower urinary tract obstruction: proposal for standardized multidisciplinary prenatal management based on disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48:476-482
- 109- Enninga EA, Ruano R. (2018) Fetal surgery for lower urinary tract obstruction: the importance of staging prior to intervention. *Minerva Pediatr*, 70:263-269

- 110- Bénédicte BM, Julie K, Loes FMZ et al. (2020) The ANTENATAL multicentre study to predict postnatal renal outcome in fetuses with posterior urethral valves: objectives and design. *Clin Kidney J*, 13: 371–379
- 111- Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E et al. (2013) The percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction (PLUTO) study and randomised controlled trial: evaluation of the effectiveness, cost-effectiveness and acceptability of percutaneous vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Health Technol Assess*, 17:1-232.
- 112- Nassr AA, Shazly SAM, Abdelmagied AM et al. (2017) Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49:696-703
- 113- Ruano R, Sananes N, Sangi-Haghpeykar H et al. (2015) Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction: a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45:452-458
- 114- Sananes N, Cruz-Martinez R, Favre R et al. (2016) Two-year outcomes after diagnostic and therapeutic fetal cystoscopy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*, 36:297-303
- 115- Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD. (2017) Fetal megacystis: A systematic review. *J Pediatr Urol*, 131:7-15
- 116- Fontanella F, Duin L, Adama van Scheltema PN, et al. (2017) Fetal megacystis: prediction of spontaneous resolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50:458-463
- 117- Fontanella F, Maggio L, Verheij JBGM et al. (2019) Fetal megacystis: a lot more than LUTO. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53:779-787
- 118- De Silva DC, Wijesiriwardene B. (2007) The adrenal glands and their functions. *Ceylon Med J*. 52:95-100
- 119- Hoffman MK, Turan OM, Parker CB, et al. (2016) Ultrasound Measurement of the Fetal Adrenal Gland as a Predictor of Spontaneous Preterm Birth. *Obstet Gynecol*, 127: 726-734
- 120- Turan OM, Turan S, Funai EF, et al. (2007) Fetal adrenal gland volume: a novel method to identify women at risk for impending preterm birth. *Obstet Gynecol*, 109: 855-862
- 121- Lemos AP, Feitosa FE, Araujo Júnior E, et al. (2016) Delivery prediction in pregnant women with spontaneous preterm birth using fetal adrenal gland biometry. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29:3756-3761
- 122- Fisher JPH, Tweddle DA. (2012) Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med*, 17:207–215
- 123- Muthee BW, Bray HJ. (2022) Approach to the postnatal sonographic evaluation of prenatally detected abdominopelvic cysts. *Ultrasonography*, 41:53-73
- 124- Maki E, Oh K, Rogers S, et al. (2014) Imaging and differential diagnosis of suprarenal masses in the fetus. *J Ultrasound Med*, 33:895-904
- 125- Velaphi SC, Perlman JM. (2001) Neonatal adrenal hemorrhage: clinical and abdominal sonographic findings. *Clin Pediatr (Phila)* 40:545–548
- 126- Shin SI, Yoo JG, Park IY et al. (2016) Prenatal diagnosis of fetal adrenal hemorrhage and endocrinologic evaluation. *Obstet Gynecol Sci*, 59: 238-240
- 127- Yau M, Khattab A, New MI. (2016) Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 45:267-281.
- 128- Saada J, Grebille AG, Aubry MC, et al. (2004) Sonography in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Prenat Diagn*, 24:627-630.
- 129- Yau M, Pina C, Khattab A. et al. (2015) Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 5: 487–490

Bölüm 16 | Genital Organ Anomalileri ve Cinsel Gelişim Bozuklukları

Rıza Madazlı

Üreme sistemi erkekte ve dişide gonadlar, iç ve dış genital organlardan oluşur. Cinsiyet gelişimi karmaşık bir süreçtir ve erkek ve dişide kendine özgü iç ve dış genital organların oluşumu ile sonuçlanır. Cinsiyet gelişiminde 3 ana bileşen vardır; kromozomal seks, gonadal seks ve fenotipik seks. Kromozomal seks, döllenme esnasında XX ya da XY kromozomlarının varlığı ile belirlenir. Seks kromozomlarına bağlı olarak aktifleşen genlerin etkisiyle germ hücrelerinin ürogenital kabartıya göç etmeleri, gonodların over veya testislere farklılaşması (gonadal seks) ve salgıladıkları hormonların etkisiyle de iç ve dış genital organların (fenotipik seks) farklılaşması gerçekleşir.¹

Gonad taslağı, gebeliğin 5. haftasında mezonefrozun orta kenarı boyunca mezotel-yumdaki bir kalınlaşmadan gelişir.² Prolifere olan mezotel ve altındaki mezenşim dokusu genital kabartı (gonadal ridge) adı verilen bir kabartı oluşturur. Genital kabartıda epitel-yal ve mezenşimal hücreler beraber çoğalarak primer seks kordlarını meydana getirirler. Primordiyal germ hücreleri gebeliğin 4. haftasında yolk kesesinin allantoise yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasında belirir.² Bu hücreler amip gibi hareket ederek son barsağın mezenteriyumu üzerinden dorsale doğru hareket ederek primitif gonadal kabartıya gelirler. İnsanda gebeliğin 6. haftasına kadar gonadal kabartı içinde germ hücreleri mevcut değildir.¹ Germ hücreleri gonadal kabartıya ulaşamadıkları takdirde, gonadlar gelişemez. Gonadların over veya testise farklılaşmasında, primordiyal germ hücrelerinin indükleyici etkisi vardır. Gonadlardaki erkek ve dişi farklılaşma 7. gebelik haftasından sonra başlar.² Gonadların farklılaşmasına SRY, SOX9, SF1, DAX1, WT1, WNT4α ve LHX gibi pek çok gen etki eder.¹ Erkek fetuslarda XY germ hücreleri göçleri boyunca mitoz ile çoğalırlar. Gonadlara ulaştınca Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki SRY geni SOX9 genini uyarır ve açığa çıkan TDF (testis belirleyici faktör) Sertoli hücrelerinin oluşmasına ve gonadların testisler yönünde farklılaşmasına yol açar.^{1,3} Testislerin farklılaşmasıyla birlikte germ hücrelerindeki mitoz ile bölünme doğuma kadar durur.¹ Doğum sonrası hücre siklusu tekrar aktive olarak mayoz bölünme başlar ve haploid sayıda kromozom içeren spermatogonialar oluşur ve pubertayla birlikte gonadotropinlerin (FSH, LH) etkisiyle spermatogenez tamamlanır.^{1,3} Dişide de, germ hücreleri göçleri boyunca mitoz ile çoğalırlar. Gonadlar, SRY geni yokluğunda (Y kromozomu yok) overler yönünde farklılaşırlar ve foliküler hücreler oluşur.¹ Germ hücrelerinde 1. mayotik bölünmenin profaz aşamasında bölünme durur ve etrafları granuloza hücreleri ile sarılarak primordiyal foliküller oluşur.¹ Pubertayla birlikte gonadotropinlerin etkisiyle foliküler gelişim ve ovulasyon

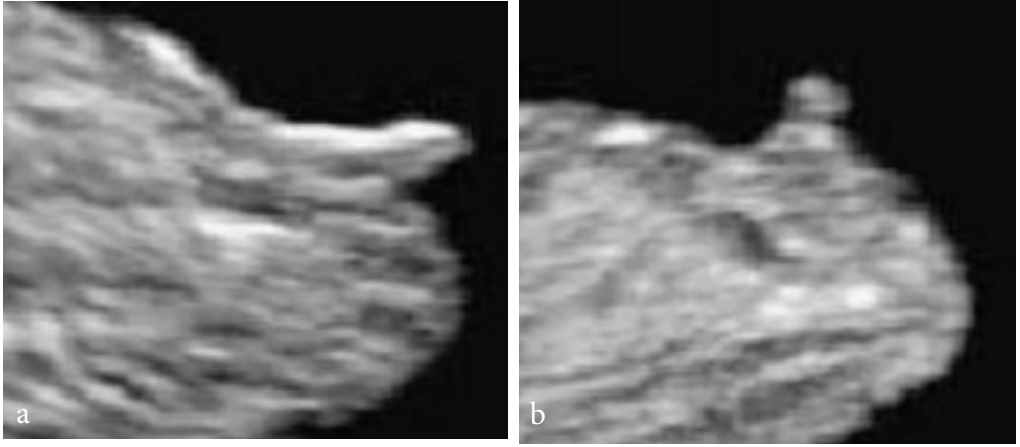
gerçekleşir.¹ Germ hücreleri ovulasyon ile 1. mayotik bölünmelerini, fertilize olurlarsa da 2. mayotik bölünmelerini tamamlarlar.¹

Fenotipik seks, iç ve dış genital organların gonadların (testis veya over) salgıladığı hormonlar etkisi ile farklılaşması ile belirlenir.¹ Erkeklerde iç genital organlar mezonefrik (Wolff), dişilerde ise paramezonefrik (Müller) kanaldan gelişir. Gonadların testise farklılaşması ile oluşan Sertoli hücreleri antimüllerian hormonu (AMH) salgırlar ve AMH'da Mülleryen kanalların regresyonuna neden olur.¹ Wolff kanalından epididim, vas deferens, seminal veziküler ve ejakülatuar kanallar gelişir. Erkek farklılaşması için sadece Y kromozomu yetmez. SRY geni ve TDF reseptörlerinin olması, androgen sentezinde defekt olmaması, 5- α -redüktaz enziminin, dihidrotestosteron (DHT) sentezinin olması ve androgen reseptörlerinin varlığı gereklidir.² Testisin dolayısıyla AMH hormonunun yokluğunda mezonefrik kanallar dejenere olur ve Müllerian kanallar gelişir. Her iki Müllerian kanal kısmi füzyona uğrayarak uterusu, vajinanın üst 1/3 kısmını ve tubaları oluşturur.²

Dış genital organların oluşumunda 3 yapı rol alır; genital veya labioskrotal katlantı, ürogenital katlantı ve genital tüberkül.¹ DHT etkisi ile dış genitaler erkek yönünde farklılaşırken, androgen etkisi yoksa dişi yönünde farklılaşma olur.² Genital tüberkül klitoris ya da glans penisi, ürogenital katlantılar labia minör ya da penisin korpusunu, labioskrotal katlantılar ise skrotum ya da labia majorları oluşturur.² Dış genital organların erkek veya dişi yönünde farklılaşması 12. gebelik haftası dolaylarında tamamlanır.¹

Fetal Genital Organların Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

Fetusta dış genital organların ultrasonografi ile görüntülenmesi, fetus cinsiyetinin belirlenmesine olanak sağlar. Midtrimester ultrasonografisinde uygun kesitler yakalandığında %100 oranında fetal cinsiyet belirlenebilir.⁴ Birinci trimester (11-14 gebelik haftası) ultrasonografisinde de %100'e yakın oranlarda fetal penis, skrotum veya labiumların (dört çizgi) görüntülenmesi ile fetus cinsiyeti belirlenebilir.^{4,5} Ayrıca fetusun midsagittal kesit ile değerlendirmesinde genital tüberkülün yönü ve fetusun uzun eksenine ile yaptığı açının değerlendirilmesi de fetus cinsiyetinin belirlenmesinde yardımcı olur.^{5,6} Genital tüberkülün yönünün kaudal olduğu ve açının 30 derecenin altında olduğu durumlar dişi, yönün kranial ve açının 30 derecenin üzerinde olduğu durumlar ise erkek cinsiyet lehine bulgulardır (Figür 1).^{5,6}

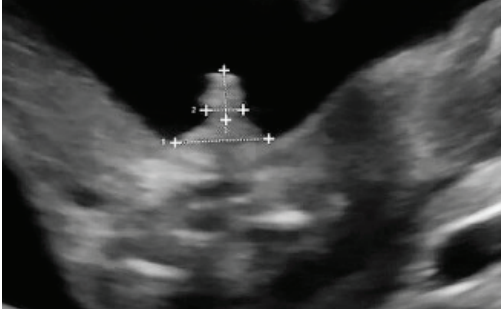


Figür 1: Genital tuberkülün yönünün a-kaudal olduğu ve açının 30 derecenin altında olduğu durumlar dışı, b- yönün kranial ve açının 30 derecenin üzerinde olduğu durumlar ise erkek cinsiyet lehine bulgulardır

Fetal Penis ve Testisler

Prenatal dönemde penis uzunluğunun ölçümü çoğunlukla glansın ucundan skrotuma kadar olan mesafenin ölçülmesi ile yapılmaktadır.⁷ Bu mesafe penisin ultrasonografi ile görülen kısmıdır ve ölçülmesi kolaydır. Postnatal dönemde penis ucundan simfizis kemiğine kadar olan mesafe ölçülür, bahsi geçen prenatal ölçümde ise penisin görünen kısmı “outer penil length (OPL)” ölçülmektedir ve postnatal ölçümlere göre daha kısadır (Figür 2).⁷ Penis uzunluğunun değişik yayınlarda OPL metoduna göre gebelik haftalarına göre belirlenen ortalama değerleri Tablo 1’de belirtildi.^{8,9,10,11,12} Fetal peniste ereksiyon olabilir, 3. trimesterde ortalama 1-3 / saat ereksiyon sıklığı bildirilmektedir.¹³ Fetal penis kalınlığı da ölçülmüştür ve mikropenis tanısında penisin boyu ile birlikte çapı da azalacağından anlamlıdır.⁷ Penis uzunluğu 19-22 gebelik haftaları arasında ortalama 7-10 mm’dir ve 4 mm’nin altı mikropenis olarak kabul edilmektedir.⁷

Erkek fetuslarda skrotumlar kolaylıkla gözlenir. Skrotumlar içinde testisler de görülebilir. Achrion ve ark.’ları erkek fetusların %30’unda 16-25 haftaları arasında en az bir testisin skrotumlar içine inişini tamamladığını, 32 hafta üzerinde ise %97 oranında en az bir testisin gözlemlendiğini bildirdiler.¹⁴



Figür 2: OPL (outer penil length) ve skrotum ölçümü

Tablo 1: OPL (outer penil length) uzunluğunun gebelik haftalarına göre ortalama değerleri

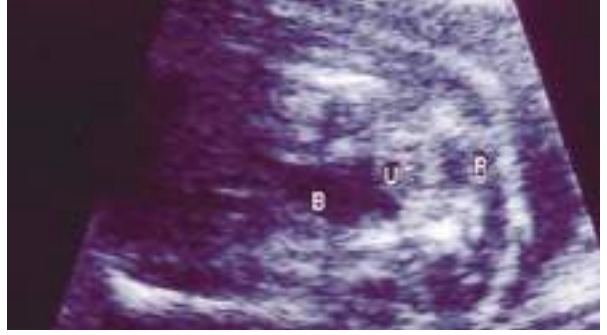
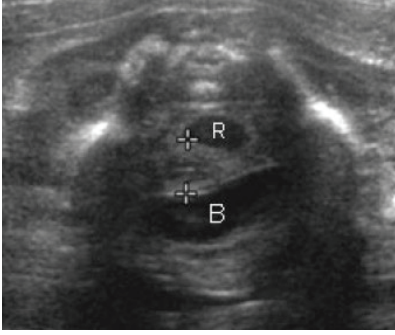
			Ortalama penis uzunluğu (mm) / Gebelik hafta					
Kaynak	N	GH	15	20	25	30	35	40
Pinette et al ¹¹	494	14-41	-	7.3	10.8	14.6	18.6	23,1
Zalel et al ⁸	419	14-38	4.3	7.2	10.9	15.26	20.3	-
Akpınar et al ¹⁰	179	17-37	-	7.9	10.7	13.5	17.0	-
Daron et al ⁹	104	22-36	-	-	10.9	14.7	18.0	-
Johson et al ¹²	95	16-38	-	8.2	11.9	16.66	22.4	-

Fetal Uterus

Fetal uterus hipokojen rektum ile mesane arasında hiperekojen yapı olarak görüntülenebilir (Figür 3).¹ Ayrıca, indirek bulgu olarak kız fetuslarda rektum ile mesane arasındaki rektovaginal mesafe arada uterusun bulunması nedeniyle erkek fetuslardakine kıyasla geniştir.¹⁵ Soriano ver ark.'ları 19 ile 38 gebelik haftaları arasında fetal uterusu görüntüler ve uterusun transvers çapının 19 gebelik haftasında ortalama 6mm, 38 gebelik haftasında ise 20 mm olduğunu bildirdiler.¹⁶

Fetal Overler

Fetal overler küçüklüklerinden dolayı prenatal ultrasonografi ile görüntülenemez. Plasetal human koryonik gonadotropin, maternal östrojen ve folikül stümüle edici hormon fetal overleri uyarak, fonksiyonel over kisti oluşumuna neden olabilir.⁴ Fetal over kistleri abdomen içinde hipokojen düzgün kenarlı kistik yapılar olarak gözlenir (Figür 4).



Figür 3: Fetal uterus hipoekojen rektum ile mesane arasında hiperekojen yapı olarak görülür (B, mesane; R, rektum; U, uterus)

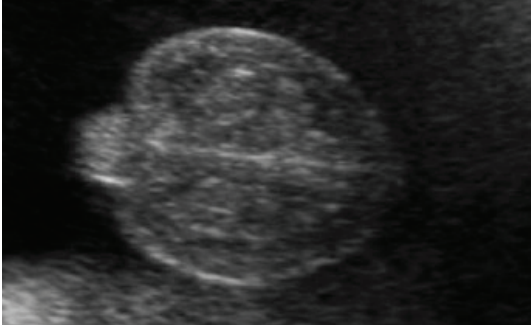


Figür 4: Fetal over kisti abdomen içinde hipoekojen düzgün kenarlı kistik yapı

Genital Organ Anomalileri

Mikropenis

Mikropenis, penis uzunluğunun mevcut gebelik haftası için 2.5 standart deviasyonun altında olması olarak tanımlanmaktadır (Figür 5).⁷ Penis uzunluğu 19-22 gebelik haftaları arasında ortalama 7-10 mm'dir ve 4 mm'nin altında olması mikropenis olarak kabul edilebilir.⁷ Genetik ve hormonal anormallikler mikropenise neden olabilir.⁷ Winter ve Baraitser'in databazında mikropenis ile ilişkili 369 genetik sendrom tanımlanmıştır.¹⁷ Prenatal mikropenis tanısı konulan olgularda detaylı ultrasonografik değerlendirme, maternal kanda hücre dışı fetal DNA, karyotip ve mikroarray analizi önerilmektedir.⁷



Figür 5: Mikropenis

Hipospadias

Hipospadias, üretra ağzının normal yeri olan glansın ucunda değil de, penisin ventral yüzü boyunca herhangi bir yer, skrotum veya perineye açılmasıdır.¹⁸ Sıklığı 1000 canlı doğumda 0.2 - 4.1 arasında bildirilmektedir.¹⁸ Üretra ağzının açıldığı yerin skrotum ile penisin ventral yüzünün ortası, penisin ventral yüzünün ortası ile glans penis arası ve glans peniste olması sırasıyla proksimal, distal ve glandular hipospadias olarak adlandırılmaktadır.¹⁹ Alternatif olarak da anterior (%50 oranında, glandular veya koronal), orta (%30 oranında, penis ventral yüzü boyunca) veya posterior (%20 oranında penoskrotal, skrotal, perineal) olarak da sınıflandırılabilir.¹⁹ Hipospadiasda penis öne doğru bükülür ve ventral yüzü kısılır (chordee).

Prenatal ultrasonografide penisin ucu normal sivri görünümü yerine (glans penis) künt görünümündedir (Figür 6a).¹⁸ Penis öne doğru kıvrılmış ve küçüktür. Ağır skrotal formunda, bifid skrotumlar arasına gömülü kıvrılmış penis "tulip sign" görüntüsünü oluşturur (Figür 6b).¹⁸ Ultrasonografi ile idrarın anormal yerden çıkışı da görüntülenebilir.²⁰ Hipospadias çoğunlukla (>%80) izole bir anomalidir.²⁰ Ancak özellikle üriner sistem başta olmak üzere diğer yapısal anomaliler ile de birlikte olabilir.¹⁸ Smith-Lemli-Opitz, Wolf-Hirschhorn, Opitz G/BBB, Schilbach-Rott ve hand-foot-genital gibi sendromlara ve trizomi 13 ve 18'e eşlik edebilir.¹⁸ Hipospadias olgularında karyotip ve mikorarray analizi önerilmektedir.¹⁸



Figür 6: Hipospadias a- Penisin ucu normal sivri görünümü yerine (glans penis) künt görünümde b- Ağır skrotal formunda, bifid skrotumlar arasına gömülü kıvrılmış penis "tulip sign" görüntüsü

Ambiguous Genitalya (Kuşkulu Genital Yapı)

Ambiguous genitalya dış genital organlara bakılarak erkek ya da dişi ayrımının yapılamadığı durumdur (Figür 7). Sıklığı yaklaşık 5000 doğumda 1 olarak bildirilmektedir.⁴ Başlıca iki şekilde ortaya çıkabilir; dış genital organların yetersiz maskülarizasyonu veya dişi dış genital organların maskülarizasyonu. Dış genital organların yetersiz maskülarizasyonunda, fallik yapının yokluğu veya kısalığı, skrotumun yokluğu veya bifid skrotum olması, ileri gebelik haftalarında testislerin inmemiş olması ve rekto-vaginal mesafenin kısa olması söz konusudur.⁴ Dişi dış genital organların maskülarizasyonun da ise (tipik örneği konjenital adrenal hiperplazi), kliteromegali vardır, labiumlar yapışıktır, uterus mevcuttur ve rekto-vaginal mesafe geniştir.⁴



Figür 7: Ambiguous genitalya

Kloaka Ekstrofisi

Kloaka ekstrofisi 100.000 doğumda 0.5 oranında gözlenen nadir bir anomali'dir.²¹ Kloaka ekstrofisinde mesane lobları arasından barsakların fıtıklaşması, imperfore anüs, omfalosel ve spina anomalileri de saptanabilir.²¹ Ultrasonografik olarak mesane ekstrofisinde amnios sıvısının normal olmasına karşılık mesane gözlenmez, umbilikal kordun giriş yerinin altında mesane mukozasına karşılık gelen yumuşak doku kitlesi gözlenir. Kloaka ekstrofisinde mesane hemilobları arasından barsakların fıtıklaşması ve ayrık simfizis pubisi destekler nitelikte alt ekstremitelerin fiks anormal pozisyonunda olması söz konusudur (Figür 8).²²



Figür 8: Kloaka ektrofisi a- mesane hemilobları arasından barsakların fıtıklaşması b- doğum sonrası görüntüsü

İmperfore Himen

Himen sinovaginal katlantı ile ürogenital sinüsün birleştiği yerdedir ve embriyonik dönemde açılması gerekir.²³ Himenin açılmadığı durumlarda konjenital imperfore himen oluşur ve sıklığı %0.1–0.014 olarak bildirilmektedir.²⁴ Himenin kapalı olması vaginal sekresyonların vagen ve uterus içinde birikmesine ve hidrokolpos ve hidrometrokolpos gelişmesine neden olur. Bu durum da prenatal ultrasonografide intraabdominal kistik yapı şeklinde görülmesine ve himenin labium majuslar arasından çıkıntı yaparak ambiguous genitale şeklinde görünmesine neden olur (Figür 9).²³



Figür 9: İmperfore himen a- labium majuslar arasında fıtıklaşan kistik yapı b- doğum sonrası görüntüsü

Cinsel Gelişim Bozuklukları

Cinsel gelişim bozuklukları (CGB) kromozomal, gonadal ve fenotipik seksler arasındaki uyumsuzlukları tanımlamak için kullanılan genel bir deyimdir.^{1,25} Interseks, hermafrodit veya psödohermafrodit gibi tanımlamalar artık kullanılmamaktadır. CGB sınıflaması temel olarak seks kromozomuna göre yapılmakta, 46XX veya 46XY CGB olarak adlandırılmaktadır.¹ CGB'ler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (Tablo 2).²⁵

Tablo 2: Cinsel gelişim bozukluklarının sınıflandırılması

A. Seks Kromozomal Cinsel Gelişim Bozuklukları

Turner sendromu, XO Varyantları
Klinefelter sendromu, XXY Varyantları
Miks gonadal disgenezi, XO/XY
Ovotestiküler CGB, XX/XY
SR + 46 XX testiküler CGB

B. Gonadal Gelişim Bozuklukları

46 XY komplet gonadal disgenezi
46 XY parsiyel gonadal disgenezi
46 XY ovotestiküler CGB
Testiküler regresyon sendromu
46 XX saf gonadal disgenezi
46 XX ovotestiküler CGB

C. Hormonal Bozukluklara Bağlı Fenotip Anormallikleri

a. 46 XY CGB

Androjen sentez bozuklukları; Leydig hücre hipolazisi, testosteron sentez defekti, 5-alfa redüktaz yetersizliği

Androjen etki defekti; Androjen insensitivite sendromu

AMH sentez veya etki defekti; Persistan Mülleryen kanal sendromu

b. 46 XX CGB

1. Fetus kaynaklı konjenital adrenal hiperplazi

2. Fetoplazental kaynaklı, aromataz yetersizliği, androjen salgılayan tümörler

3. Maternal kaynaklı ilaçlar, androjen salgılayan tümörler

D. Primer Endokrin Bozukluklar

Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm, pan-hipopituitarizm

E. Sendromlar

Kloakal ekstrofi, Rokitansky-Kustner sendromu, Mülleryen agenezi, vajinal atrezi

1. Seks kromozom CGB: Seks kromozomlarında sorun vardır. XO (Turner sendromu), XXY (Klinefelter sendromu), mozaik XO/XY, XX/XY (Ovotestiküler CGB), SRY-pozitif XX, 46 XX testiküler CGB (de la Chapelle sendromu). Genetik anomali vardır ve buna bağlı olarak da gonadal disgenezi veya anormal gonadal gelişim olur.²⁵ Fenotipik seks (iç ve dış genital organlar) gonadların durumuna bağlı olarak gelişir.²⁵
2. Gonadal gelişim problemleri: Seks kromozomlarının normal, gonadların sorunlu olduğu durumlardır. 46 XY komplet gonadal disgenezi (Swyer sendromu), 46 XY parsiyel gonadal disgenezi, 46 XY ovotestiküler CGB, 46 XX saf gonadal disgenezi (Finnish sendromu) ve 46 XX ovotestiküler CGB. Fenotipik seks, gonadların durumuna bağlı olarak gelişir.²⁵
3. Hormonal sorunlara bağlı fenotipik seks bozuklukları; Kromozomal ve gonadal seks normaldir, fenotipik seks anormaldir. 46 XY CGB'de androjen sentez veya etkisinde sorun vardır. 46 XX CGB andojen üretim artışına bağlıdır.
4. Primer endokrin bozuklukları; Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm vb
5. Malformasyon sendromları: Kloaka ekstrofisi, Müllerian agenezi, Rokinatsky-Mayer sendromu, vaginal atrezi

Prenatal dönemde fetal genital anomali veya CGB saptandığında kromozom analizi, mikroarray ve gerektiğinde genetik mutasyon analizleri (21 hidroksilaz eksikliği, 5 α redüktaz eksikliği, SRY mutasyonu vb) yapılması önerilmektedir.¹ CGB'nin genetik etyolojisini belirleyebilmek amacıyla tüm ekzom (WES) veya tüm genom (WGS) DNA dizilenmesi de yapılabilir.²⁵

46 XX Cinsel Gelişim Bozuklukları

Kromozomlar 46XX dişi, gonadlar da normal overlerdir, ancak dış genital organlar ambiguous genitale görünümündedir. En büyük nedeni (>%90) konjenital adrenal hiperplazidir (KAH).²⁵ KAH, adrenal steroid üretiminde rol alan enzimlerin kalıtsal olarak bozulduğu sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli genetik hastalıktır.²⁶ Enzim defektine bağlı olarak, kortizol üretiminde azlık veya yokluk, ACTH ve prekürsör steroid maddelerin miktarlarında ise artış söz konusudur. KAH sıklığı 1/2000 ile 1/10.000 arasında değişmektedir.²⁷ En sık saptanan 21-hidroksilaz eksikliğidir, ikinci sıklıkta 11-hidroksilaz eksikliği gelir.²⁷ 21-hidroksilaz eksikliğinde 11-deoksikortizol ve kortizol üretiminde blokaj vardır. Yetersiz kortizol üretimi ACTH salınımında artırır, aşırı ACTH uyarımı da adrenallerden prekürsör steroidlerin özellikle de 17-hidroksiprogesteron artışına yol açar. Yüksek miktarlarda oluşan 17-hidroksiprogesterondan da androjenlerin üretimi artarak dişi fetusta ambiguous genitaleye (kliteromegali ve labiumlar ortada birleşmiş), erkek fetusta da aşırı maskülenizasyona neden olur.²⁶ Fetal adrenaller ultrasonografik olarak büyük ve üçgen şeklinde görülebilir.²⁵

KAH'da enzim defektinin derecesine bağlı olarak farklı klinik tablolar ortaya çıkar. KAH klinik tablosu yaşamı tehdit eden tuz kaybettirici ağır formdan, hafif virilizasyon ve çok hafif androjen fazlalığı ile karakterize geç başlangıçlı KAH'a (LOKAH) kadar geniş bir spektrum oluşturur.²⁶ Tanı, serumda 17-hidroksiprogesteron düzeylerinin yüksekliği, hafif formlarda da ACTH stimülasyon testi ile koyulur.²⁶ Tedavide fizyolojik dozlarda kortizol replasman tedavisi uygulanmaktadır.²⁶ Fetusta prenatal tanı amniyosentez veya kor-yon villus biyopsisinde CYP21A2 gen analizi ile koyulabilir.²⁵ KAH riski olan fetuslarda, anneye gebeliğin başından itibaren deksametazon (20 µg/kg) tedavisine başlanır. Anneye verilen deksametazon fetusa geçerek fetusun ACTH salınımını baskılar ve dişi fetuslarda virilizasyonu önler.²⁶

46 XY Cinsel Gelişim Bozuklukları

Kromozomlar 46XY erkek, gonadlar normal testislerdir, ancak dış genital organlar ambiguous genitale görünümündedir. Erkek dış genital organların yetersiz maskülarizasyonu söz konusudur. Spesifik moleküler neden olguların ancak %35'inde belirlenebilir.²⁸ SRY gen mutasyonu veya delesyonu, testiküler enzim bozuklukları nedeniyle yetersiz testosteron üretimi, testosteronun dihidrotetosteron (DHT) dönüşemediği 5-alfa-redüktaz eksikliği ve androjen insensitivite sendromuna bağlı olarak oluşabilir.^{1,28} Testosteron ve DHT eksikliği ve androjen insensitivite sendromunda dış genital organlar dişi görünümündedir, fetal kromozomal cinsiyet bilinmiyorsa prenatal tanıları mümkün değildir.

Kaynaklar

- 1- Chitayat D, Glanc P (2010) Diagnostic approach in prenatally detected genital abnormalities Ultra-sound Obstet Gynecol, 35: 637–646
- 2- Dansuk R (2011) Kadın genital sisteminin embriyolojisi ve cinsel farklılaşma. Türk Ped Arşfi, 46: 115-7
- 3- Sekido R, Lovell-Badge R. (2009) Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? Trends Genet, 25: 19–29.
- 4- Mallmann MR, Gembruch U (2022) Clinical spectrum of female genital malformations in prenatal diagnosis. Arch Gynecol Obstet <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06441-3>
- 5- Manzanares S, Benitez A, Naveiro-Fuentes M et al (2016) Accuracy of fetal sex determination on ultrasound examination in the first trimester of pregnancy. J Clin Ultrasound 44:272–277.
- 6- Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH (1999) First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 13:305–307.
- 7- Soto AL, González JLM, MD, López-Perez R et al (2020) Sonographic measure techniques of fetal penile length. Obstet Gynecol Sci 63(5):555-564
- 8- Zalel Y, Pinhas-Hamiel O, Lipitz S, et al (2001) The development of the fetal penis--an in utero sonographic evaluation. Ultrasound Obstet Gynecol 17:129-31.
- 9- Danon D, Ben-Shitrit G, Bardin R, et al (2012) Reference values for fetal penile length and width from 22 to 36 gestational weeks. Prenat Diagn 32:829-32.

- 10- Akpınar F, Yılmaz S, Akdag CD, et al (2016) Sonographic assessment of the fetal penile development. *Fetal Pediatr Pathol* 35:88-92.
- 11- Pinette MG, Wax JR, Blackstone J, Cartin A. (2003) Normal growth and development of fetal external genitalia demonstrated by sonography. *J Clin Ultrasound* 31:465-72.
- 12- Johnson P, Maxwell D. (2000) Fetal penile length. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15:308-10.
- 13- Vuillard E, Chitrit Y, Dreux S, et al (2011) Sonographic measurement of corpus spongiosum in male fetuses. *Prenat Diagn*, 31:1160-3.
- 14- Achiron R, Pinhas-Hamiel O, Zalel Y, et al (1998). Development of fetal male gender: prenatal sonographic measurement of the scrotum and evaluation of testicular descent. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11: 242-245.
- 15- Glanc P, Umranikar S, Koff D, et al (2007) Fetal sex assignment by sonographic evaluation of the pelvic organs in the second and third trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med*, 26: 563-569
- 16- Soriano D, Lipitz S, Seidman DS, et al (1999) Development of the fetal uterus between 19 and 38 weeks of gestation: in-utero ultrasonographic measurements. *Hum Reprod*, 14: 215-218.
- 17- Winter RM, Baraitser M. (2001) *The London dysmorphology database*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press
- 18- Sparks TN, Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) (2021) Hypospadias *Am J Obstet Gynecol* 225(5):B18-B20.
- 19- Bamberg C, Brauer M, Degenhardt P, et al (2011) Prenatal two- and three-dimensional imaging in two cases of severe penoscrotal hypospadias. *J Clin Ultrasound*, 39:539-43.
- 20- Law KS (2022) Ultrasonographic Diagnosis of Fetal Hypospadias *Diagnostics*, 12: 774
- 21- Hyett J (2020) Abdomen. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 340- 350
- 22- Madazlı R, Oncül M, Albayrak M et al (2005) Nadir görülen bir karın ön duvarı defekti: Kloakal ekstrofi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet* 15:49-51
- 23- Davutoglu Alıcı E, Yuksel MA, Yurtkal A et al (2017) Prenatal diagnosis of isolated foetal hydrocolpos secondary to congenital imperforate hymen mimicking ambiguous genitalia, *J Obstet Gynecol*, 37:2, 248-249
- 24- Adaletli I, Ozer H, Kurugoglu S, et al. (2007) Congenital imperforate hymen with hydrocolpos diagnosed using prenatal MRI. *Am J Roentgenol* 189:W23-W25.
- 25- Sarma VP (2022) A review of the essential concepts in diagnosis, therapy, and gender assignment in disorders of sexual development *Ann Ped Surg*, 18:13
- 26- Nader S (2019) Other Endocrine Disorders of Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1135- 1157
- 27- Monticone S, Auchus RJ, Rainey WE (2012) Adrenal disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*, 8:668.
- 28- Stambough K, Magistrado L, Perez-Milicua G (2019) Evaluation of ambiguous genitalia. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 31:303-308.

Bölüm 17 | İskelet Sistemi Anomalileri

Rıza Madazlı

İskelet sistemi anomalileri kemik ve/veya kıkırdığın oluşum ve gelişiminin etkilenmesi ile ortaya çıkan ve 400'den fazla hastalığı içeren heterojen bir gruptur.¹ Bu hastalıklar tek tek ele alındıklarında “nadir hastalık” olarak değerlendirilseler de grup olarak prevalansı 10.000 canlı doğumda yaklaşık 2.3-7.6 dolayındadır.^{2,3,4} Camera and Mastroiacovo'nun çok merkezli çalışmasında iskelet displazili fetusların %23'ünün intrauterin, %32'sinin ise erken neonatal dönemde öldüğü ve perinatal ölümlerin 1000'de 9.1'inden iskelet displazilerinin sorumlu olduğu belirlendi.⁵

İskelet sisteminin gelişimsel bozuklukları oluşum mekanizmasına göre iskelet displazileri, dizostozis ve disrüpsiyon olarak sınıflandırılabilir. İskelet displazileri osteodisplaziler ve kondrodizplazilerdir ve çoğunlukla birlikte olduklarından osteokondrodizplazi olarak adlandırılırlar.⁶ Osteodisplaziler genellikle osteopeni ve osteoskleroz gibi kemik yoğunluğunda değişikliğe yol açan primer kemik anomalileri ile ilişkilidir. Kondrodizplaziler ise kıkırdak dokuyu etkileyen genetik bozukluklardan kaynaklanır ve genellikle orantısız boy kısalığı ile seyreder. Osteokondrodizplazilerde iskelet tutulumu yaygındır ve genellikle embriyogenezden sonra eksprese olan ve postnatal dönemde de ekspresyonu devam eden genlerle ilişkilidir.⁷ Dizostoz, defektif kemik gelişimi sonucunda meydana gelen tek bir kemik veya kemik grubunun malformasyonu olarak tanımlanabilir.⁷ Erken embriyogenezis sırasında geçici bir süre eksprese edilen bazı transkripsiyon faktörleri ve sinyal moleküllerindeki defektler sonrasında meydana gelir.⁸ Disrüpsiyon, iskelet dışı nedenlerden meydana gelen kemik malformasyonudur.⁸ Bazı toksik maddeler veya enfeksiyöz ajanlar, embriyo üzerinde sınırlı bir süre etki ederek sekonder malformasyonlara neden olabilir. Talidomid ve rubella embriyopatisi veya amniyotik bant sekansı örnek olarak verilebilir.⁸

İnsan iskeleti 206 kemikten (126 appendiküler, 74 aksiyal kemik ve 6 kemikçik) oluşur.⁸ Aksiyel iskelet, kafa, omurga, sternum, kaburgalar, omuz ve pelvis kemiklerinden, appendiküler iskelet ise kol, bacak, el ve ayaklardan oluşur. Kemik ve kıkırdak olmak üzere iki farklı doku ve osteoblast, osteoklast, kondrosit olmak üzere üç farklı hücre tipini içerir. Bu yapıların oluşumu ve gelişmesindeki defektler iskelet displazilerine yol açar. İskelet sistemi embriyolojik köken olarak mezenkim hücrelerinden meydana gelir.⁹ Özellikle mezenşimal hücreler öncül kemik dokunun oluşacağı bölgeye göç eder, kemiğin şekil ve ebatını belirleyen yoğunlaşma sürecine girilir ve intramembranöz kemikleşme-

nin görüldüğü alanlarda (kafatası yası kemikleri, klavikula, skapula) osteoblastlara, endokondral kemikleşmenin gerçekleşeceği alanlarda (kranium posterioru, aksiyal ve apendiküler iskelet) ise hiyalin kıkırdak modelleri oluşturan kondrositlere farklılaşır.⁹ Kemik oluşum süreçlerinde transkripsiyon faktörleri (SOX9, RUNX2, RUNX3), büyüme faktörleri (fibroblast büyüme faktörleri, Wnts, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kemik morfojenik proteinleri (BMP), TGF-beta, insülin benzeri büyüme faktörleri ve tiroid hormonları, ekstrasellüler matriks proteinleri (kollajen, proteoglikanlar, matriks metalloproteinazları) ve epigenetik faktörler (histon deasetilazlar, DNA metilasyonu) önemli rol oynar.⁹ İskelet displazileri, kemik oluşumunda rol alan faktörleri etkileyen mutasyonlar veya delesyonlar sonucunda oluşan genetik hastalıklardır. Yenidoğan döneminde görülen genetik hastalıklarının %5'ini iskelet displazileri oluşturmaktadır.³

İskelet Displazilerinin Sınıflandırılması

İskelet displazilerinin isimlendirilmesi önceleri klinik ve radyolojik bulgulara dayandırılmaktaydı. Latince kökenlerine göre, Diastrophic, dönmüş; Campomelic, eğilmiş; Metatropic, değişen; Kyphomelic, öne eğilmiş; Thanotropic, ölüm getiren; Spondylo-, omurga anlamlarına gelmektedir. Ancak iskelet displazilerinin genetik altyapısı anlaşıldıkça ve bilgi birikimi arttıkça genetik bazlı sınıflamalara yönelindi. İlk olarak 1999 yılında International Skeletal Dysplasia Society (ISDS) "Genetik İskelet Hastalıklarının Sınıflandırılması ve Nozolojisi (Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders)" başlığı altında sınıflandırma yaptı ve 2001, 2006, 2010, 2015 ve en son olarak da 2019 yıllarında revize edildi.¹ ISDS sınıflaması a-grup/hastalığın adı b-kalıtım paterni c-MIM(Mendelian Inheritance in Man) sayısı c-gendeki mutasyon lokusu d-etkilenen protein ve e-diğer iskelet anomalleri ile benzerlik/farklılıklar içermektedir. Son yıllarda geliştirilen yeni nesil dizileme teknolojileri ile genomdaki genlerin tüm ekzonlarının dizilenmesinin (whole exome sequencing) olası olması, iskelet displazileri ile ilişkili yeni genlerin tanımlanmasına yol açtı. Son sınıflamada 461 farklı iskelet hastalığı klinik, radyolojik ve moleküler etiyopatogeneze göre 42 gruba ayrıldı (Tablo 1).¹ Tanımlanan iskelet displazilerinden yaklaşık 100 tanesi prenatal dönemde bulgu vermektedir.⁴ 2019 düzenlemesinde 425 hastalıkla (425/461,%92) ilişkili 437 farklı gen bozukluğu bildirilmektedir. 2010 düzenlemesinde 226 hastalıkla ilişkili gen biliniyorken, 2015 düzenlemesinde bu sayı 364, 2019'da ise 425'e yükseldi. Tek bir gendeki patolojik varyant farklı klinik tablolara (FGFR3 mutasyonu: akondroplazi, hipokondroplazi, tanatoforik displazi) neden olabilirken, farklı genlerdeki patolojiler de aynı klinik tabloya yol açabilmektedir (COL2A1 ve TRIP11 mutasyonu akondrogezezi).¹ İskelet displazileri otozomal dominant ve resesif, X-bağılı dominant ve resesif geçiş gösterebilir.

ISDS sınıflamasında ilk 8 gruptaki klinik antiteler, etiyolojisinde sıklıkla rol alan gen veya gen yollarına göre isimlendirilmiştir. Bunlar sırasıyla FGFR3, tip 2 kollajen, tip 11 kollajen grubu, sülfatasyon defektleri, perlecan, agrecan, filamin ve TRPV4 grubudur.

Tablo 1: İskelet Displazilerinin Sınıflandırması (ISDS 2019 sınıflaması)¹

Grup	Hastalığın Adı
1.	FGFR3 kondrodizplazi grubu
2.	Tip 2 kollajen grubu
3.	Tip 11 kollajen grubu
4.	Sulfatasyon defekti grubu
5.	Perlecan grubu
6.	Aggrecan grubu
7.	Filamin grubu ve ilişkili hastalıklar
8.	TRPV4 grubu
9.	Majör iskelet tutulumu olan siliyopatiler
10.	Multipl epifizyal displazi ve psödoakondroplazi grubu
11.	Metafizyal displaziler
12.	Spondilometafizyal displaziler (SMD)
13.	Spondilo-epi-(meta)-fizyal displaziler (SE(M)D)
14.	Ağır spondilodisplastik displaziler
15.	Akromelik displaziler
16.	Akromelomelik displaziler
17.	Mezomelik ve rizo-mezomelik displaziler
18.	Eğri (bent) kemik displazileri grubu
19.	Primordial cücelik ve Silindir kemik displazileri grubu
20.	Multipl eklem çıkıkları ile giden displaziler
21.	Kondrodizplazi punktata (CDP) grubu
22.	Neonatal osteosklerotik displaziler
23.	Osteopetrozis ve ilişkili hastalıklar
24.	Diğer skleroze kemik hastalıkları
25.	Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansitesi grubu
26.	Anormal mineralizasyon grubu
27.	Lizozomal depo hastalıkları-iskelet tutulumu (dizostozis multipleks) grubu
28.	Osteolizis grubu
29.	İskelet bileşenlerinin disorganize gelişimi grubu
30.	Aşırı büyüme (uzun boy) sendromları-iskelet tutulumu grubu
31.	Genetik inflamatuvar/romatoid benzeri osteoartropatiler
32.	Kleidokranial displazi ve ilişkili hastalıklar
33.	Kraniosinostoz sendromları
34.	Dizostozlar - belirgin kraniofasial tutulum
35.	Dizostozlar – belirgin vertebra +/- kosta tutulumu
36.	Patellar dizostozlar
37.	Brakidaktililer (iskelet dışı tutulumun görülmediği)
38.	Brakidaktililer (iskelet dışı tutulumun görüldüğü)
39.	Ekstremité hipoplazisi-redüksiyon defektleri grubu
40.	Ektrodaktili – ek bulgular
41.	Polidaktili-Sindaktili-Trifalangizm grubu
42.	Eklem gelişiminde defektler ve sinostozlar

Grup 9-17, radyolojik görüntülemeye özgün kemik yapısının tutulum bölgesine göre (vertebra, epifiz, metafiz, diyafiz veya kombinasyonları) veya tutulan segmente göre (rizo, mezo, akro) isimlendirilmiştir. Grup 18-20, makroskopik kriterler ve klinik bulguların birliktelikleri ile oluşturulmuştur (kamptomelik displazi, silindirik kemikler, multipl eklem çıkıkları). Grup 21-26 ve 28 mineralizasyon anomalileri ile giden sendromları (noktasal kalsifikasyonlar, artmış veya azalmış mineralizasyon, osteolizis), grup 27 ise iskelet tutulumu gösteren lizozomal hastalıklardan oluşur. Grup 29, ekzostoz, enkondroma, ektopik kalsifikasyon gibi iskelet bileşenlerinin anormal gelişimi ile karakterize hastalıklardan oluşan heterojen bir gruptur. Grup 30 belirgin iskelet bulguları ile giden aşırı büyüme sendromlarını, grup 31 inflamatuvar iskelet hastalıklarını içermektedir. Grup 32-42 dizostozlara ayrılmıştır ve gruplandırılması anatomik tutulum (kranium, yüz, aksiyal iskelet, ekstremiteler) veya embriyonik gelişim basamağı (proksimal-distal büyüme; reduksiyon defektleri) göz önüne alınarak yapılmıştır.

Doğumda en sık görülen iskelet sistemi displazileri; tanatoforik displazi (1/15.000), akondroplazi (1/25.000), akondrojenesis (1/40.000) ve osteogenezis imperfekta tip II (1/50.000), asfiksiye yol açan torasik displazi (1/70.000), kondrodisplazi punktata (1/100.000), hipofosfatazya (1/100.000), kampomelik displazi (1/200.000), kondroektodermal displazi (1/200.000) ve mezomelik displazidir (1/200.000).³ Sık gözlenen iskelet displazileri ve doğumdaki prevalansları Tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2: İskelet displazileri doğumdaki prevalansları

İskelet Displazileri	100.000 Doğumda
Öldürücü Displaziler	
Tanatoforik displazi	2.4 - 6.9
Akondrojenesis	0.9 - 2.3
Osteogenezis imperfekta IIA	1.8
Hipofosfatazya konjenita	1.0
Değişken-Prognozlu Displaziler	
Rizomelik kondrodisplazi punktata	0.5 - 0.9
Kampomelik displazi	1.0 - 1.5
Asfikse torasik distrofi	0.8 - 1.4
Ellis-van Creveld sendromu	0.7
Osteogenezis imperfekta	1.8
Ölümcül olmayan Displaziler	
Heterozigot akondroplazi	3.3 - 3.8

İskelet Sistemi Anomalileri Risk Faktörleri

Aile Öyküsü

Ailede iskelet displazili çocuk öyküsü, diğer kalıtsal hastalıklarda olduğu gibi, iskelet displazili çocuk doğurma riskini artırır. Akrafa evlilikleri otozomal resesif tipte kalıtsal geçiş gösteren displazilerde riski artıran bir faktördür. Otozomal dominant geçiş gösteren hastalıklarda, ebeveynlerde hafif klinik formda olan hastalık, fetus veya çocukta daha ağır klinik formlarda ortaya çıkabilir.¹⁰ Ailede veya ebeveynlerde iskelet displazisinin biliniyor olması ultrasonografi ile değerlendirilenlerde uyanık olmayı sağlayarak prenatal tanıyı kolaylaştırabilir. Ancak unutulmamalıdır ki bazı tip displazilerde iskelet anomalileri ileri gebelik haftalarında veya yenidoğan döneminde (akondroplazi, hipokondroplazi vb) belirginleşebilir.¹⁰ Dolayısıyla erken gebelik haftalarında tanı konabilmesi için moleküler genetik tanı gerekir. Genetik tanı için de mevcut mutasyonun biliniyor ve teyit edilmiş olması zorunludur. Aile öyküsü olan gebeliklerde prekonsepsiyonel genetik danışma tanının teyidi, mutasyonun tespiti, risklerin belirlenmesi ve ailelerin bilgilendirilmeleri açısından son derece önemlidir. Prenatal genetik tanı amniyosentez veya koryon villus biyopsisi (CVS) gibi invaziv işlemlerle konulur. Son yıllarda, maternal kanda hücre dışı DNA (hdDNA) testi ile de noninvaziv olarak belirli iskelet displazilerinin moleküler tanısı olası hale gelmiştir.¹¹

İlaç Kullanımı

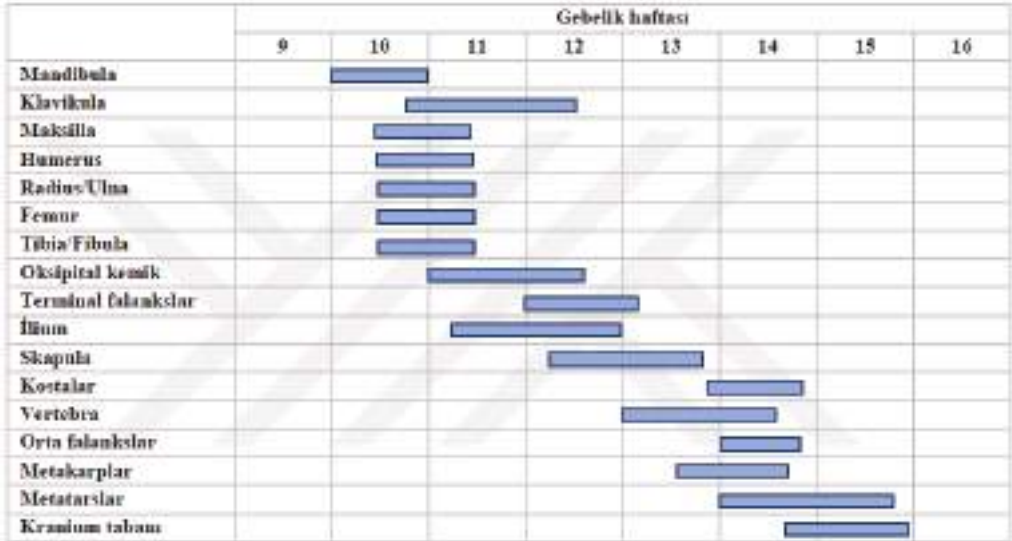
Warfarin, sodyum valproate, metotreksat, Vitamin A ve fenitoin erken gebelik haftalarında kullanıldıklarında iskelet sistemi anomalilerine neden olabilmektedir.¹⁰ Ayrıca erken gebelik haftalarında yüksek dozda alkol ve kokain kullanımı da vasküler sistem üzerine etkileriyle fetusta iskelet sistemi anomalisi oluşturabilir.¹⁰

Maternal Hastalıklar

Kan şekeri iyi regüle edilmemiş diyabet, miyastania gravis ve miyotonik distrofi iskelet sistemi anomalileri ile en fazla ilişki kurulan hastalıklardır.¹⁰ Maternal diyabet ile kaudal regresyon, vertebral segmentasyon defektleri, spina anomalileri ve ekstremitte eksiklikleri (femoral hipoplazi, tibia hemimeli, preaksiyal polidaktili) ilişkilendirilmektedir.¹⁰ Myastenia gravisde annedeki asetilkolin reseptör antikorları fetusa geçerek jeneralize artrogrypose neden olabilir.¹² Miyotonik distrofi otozomal dominant geçişli bir genetik hastalıktır. Fetusta konjenital miyotonik distrofi varsa talipes, solunum hareketlerinde azalma ve polihidramnios oluşur.¹³

Fetal İskelet Sistemi ve Anomalilerin Terminolojisi

Fetal kemiklerin ossifikasyonu yaklaşık 8. haftada klavikula ile başlar, 9. haftada mandibula, vertebra korpusları ve nöral arklar, 10-11. haftada frontal kemik, 11. haftada da uzun kemiklerle devam eder.¹⁴ Ultrasonografi ile fetal iskelet yapısının büyük bir kısmı 14-15. gebelik haftasında değerlendirilebilir (Figür 1).¹⁴ Birinci trimesterda transvaginal veya transabdominal, ikinci trimesterden itibaren ise transabdominal ultrasonografi ile fetal iskelet sistemi görüntülenebilir. The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) 1. trimester (11-14 gebelik haftası) ultrasonografik değerlendirmede kafada kranial kemiklerin, omurganın, kollar ve bacakların (her uzuvda 3'er kemik), el ve ayakların değerlendirilmesini önermektedir.¹⁵ İkinci trimester (18-22 gebelik haftası) ultrasonografik değerlendirmede de kafa, omurga, kollar ve eller, bacaklar ve ayakların (her uzuvda 3'er kemik) değerlendirilmesi gerektiğini bildirmektedir.¹⁶ Fetal biyometrik ölçümlerden biri olarak femur uzunluğunun ölçümü her ultrasonografik değerlendirmede rutin olarak yapılmaktadır. Üst ve alt ekstremitte uzun kemiklerinin 3., 50. ve 97. persantil değerleri Tablo 3'de gösterildi.¹⁷



Figür 1: Transabdominal ultrasonografi ile fetal kemiklerin görüntülenme haftası

Tablo 3: Üst ve alt ekstremité uzun kemiklerinin 3.,50. ve 97. persantil değérleri

	Femur			Tibia			Fibula		
Hafta	3rd	50th	97th	3rd	50th	97th	3rd	50th	97th
12	4.4	7.7	11.1	4.4	7.6	10.8	3.6	6.8	10.0
13	7.5	10.9	14.4	5.8	9.2	12.5	5.2	8.5	11.8
14	10.6	14.1	17.6	8.0	11.4	14.8	7.4	10.8	14.2
15	13.6	17.2	20.8	10.6	14.1	17.6	10.0	13.5	17.0
16	16.5	20.3	24.0	13.3	16.9	20.5	12.8	16.4	20.0
17	19.4	23.3	27.2	16.2	19.9	23.5	15.6	19.3	23.0
18	22.3	26.3	30.2	19.0	22.8	26.6	18.4	22.2	26.0
19	25.1	29.2	33.3	21.8	25.7	29.6	21.2	25.1	29.0
20	27.9	32.1	36.3	24.5	28.5	32.5	23.9	27.9	31.8
21	30.6	34.9	39.2	27.2	31.2	35.3	26.4	30.5	34.6
22	33.2	37.6	42.0	29.7	33.8	38.0	28.9	33.1	37.3
23	35.8	40.3	44.8	32.1	36.4	40.6	31.2	35.5	39.8
24	38.3	42.9	47.6	34.4	38.8	43.1	33.5	37.9	42.3
25	40.8	45.5	50.2	36.6	41.0	45.5	35.6	40.1	44.6
26	43.1	48.0	52.8	38.7	43.2	47.8	37.6	42.2	46.8
27	45.4	50.4	55.3	40.7	45.3	49.9	39.6	44.3	49.0
28	47.6	52.7	57.8	42.6	47.3	52.0	41.4	46.2	51.0
29	49.8	55	60.1	44.4	49.2	54.0	43.1	48.0	52.9
30	51.8	57.1	62.4	46.1	51.0	55.9	44.8	49.8	54.8
31	53.8	59.2	64.6	47.7	52.7	57.7	46.4	51.5	56.6
32	55.7	61.2	66.7	49.3	54.4	59.5	47.9	53.1	58.3
33	57.5	63.1	68.7	50.8	55.9	61.1	49.3	54.6	59.9
34	59.2	64.9	70.6	52.2	57.5	62.7	50.7	56.1	61.5
35	60.8	66.6	72.4	53.5	58.9	64.3	52.0	57.5	63.0
36	62.3	68.2	74.1	54.8	60.3	65.7	53.2	58.8	64.4
37	63.7	69.7	75.8	56.1	61.6	67.2	54.4	60.1	65.8
38	64.9	71.1	77.3	57.2	62.9	68.5	55.5	61.3	67.1
39	66.1	72.4	78.7	58.3	64.1	69.8	56.6	62.5	68.4
40	67.2	73.6	79.9	59.4	65.2	71.1	57.6	63.6	69.6
41	68.1	74.6	81.1	60.4	66.4	72.3	58.6	64.7	70.8
42	69.0	75.6	82.2	61.4	67.4	73.5	59.5	65.8	72.1

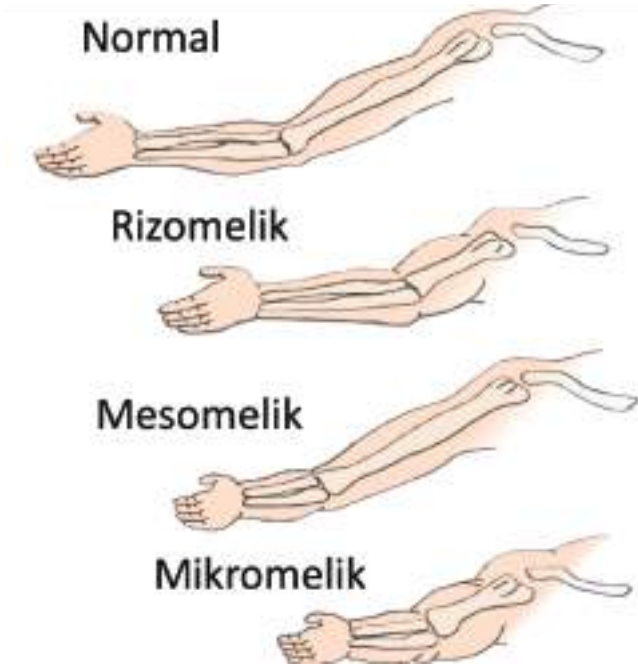
Devam ediyor →

	Humerus			Ulna			Radius		
Hafta	3.	50.	97.	3.	50.	97.	3.	50.	97.
12	3.7	7.1	10.6	3.9	7.3	10.7	2.2	5.5	8.8
13	7.2	10.7	14.2	6.2	9.6	13.1	4.8	8.2	11.6
14	10.5	14.1	17.7	8.8	12.4	15.9	7.6	11.0	14.5
15	13.7	17.3	21.0	11.6	15.3	18.9	10.3	13.9	17.4
16	16.7	20.4	24.2	14.5	18.2	22.0	13.0	16.7	20.3
17	19.6	23.4	27.2	17.3	21.2	25.0	15.6	19.3	23.1
18	22.3	26.2	30.1	20.1	24.0	28.0	18.1	21.9	25.7
19	24.9	28.9	32.9	22.8	26.8	30.8	20.4	24.4	28.3
20	27.4	31.5	35.5	25.3	29.4	33.5	22.7	26.7	30.7
21	29.8	34.0	38.1	27.8	32.0	36.2	24.8	28.9	32.9
22	32.1	36.3	40.5	30.1	34.4	38.7	26.8	30.9	35.1
23	34.3	38.6	42.9	32.3	36.6	41.0	28.6	32.9	37.1
24	36.4	40.7	45.1	34.3	38.8	43.3	30.4	34.7	39.1
25	38.4	42.8	47.2	36.3	40.9	45.5	32.0	36.5	40.9
26	40.3	44.8	49.3	38.2	42.8	47.5	33.6	38.1	42.6
27	42.1	46.7	51.3	39.9	44.7	49.5	35.1	39.7	44.3
28	43.9	48.5	53.2	41.6	46.5	51.3	36.5	41.2	45.8
29	45.5	50.2	55.0	43.2	48.2	53.1	37.8	42.6	47.3
30	47.1	51.9	56.7	44.7	49.8	54.8	39.0	43.9	48.7
31	48.6	53.5	58.4	46.2	51.3	56.4	40.2	45.1	50.1
32	50.0	55.0	59.9	47.5	52.7	58.0	41.3	46.4	51.4
33	51.4	56.4	61.5	48.8	54.1	59.4	42.4	47.5	52.6
34	52.7	57.8	62.9	50.0	55.4	60.8	43.4	48.6	53.8
35	53.9	59.1	64.3	51.2	56.7	62.2	44.3	49.6	54.9
36	55.1	60.3	65.6	52.3	57.9	63.5	45.2	50.6	56.0
37	56.2	61.5	66.8	53.4	59.1	64.7	46.1	51.6	57.0
38	57.2	62.6	68.0	54.4	60.2	65.9	46.9	52.5	58.0
39	58.2	63.7	69.2	55.4	61.2	67.1	47.7	53.3	59.0
40	59.1	64.7	70.3	56.3	62.2	68.2	48.4	54.2	59.9
41	60.0	65.6	71.3	57.2	63.2	69.3	49.1	55.0	60.8
42	60.8	66.5	72.2	58.0	64.1	70.3	49.8	55.7	61.6

İskelet displazilerinde kullanılan terminoloji Tablo 4’de belirtildi. Ekstremitte bütünüyle kısaysa mikromeli; proksimal kemikler kısaysa rizomeli; orta segment kısaysa me-someli; distal segment kısaysa akromeli olarak adlandırılır (Figür 2). Rizomeli, mezomeli ve mikromeli ile karakterize iskelet displazileri Tablo 5’de gösterildi.

Tablo 4: İskelet anomalilerinde kullanılan terminoloji

Mikromeli	Bütün uzun kemiklerin kısalığı
Rizomeli	Proksimal kemiklerin kısalığı (femur ve humerus)
Mezomelia	Ekstremitte orta segment kısalığı (radius/ulna ve tibia/fibula)
Akromeli	Ekstremitte distal segment kısalığı
Akeria	El veya eller yokluğu
Akeripodia	El ve ayakların yokluğu
Apodia	Ayak yokluğu
Adaktili	El ve/veya ayak parmakları yokluğu
Amelia	Omuz veya pelvisden itibaren bir veya birden fazla tüm ekstremitte yoluğu
Artrogripozis	Konjenital eklem kontraktürleri
Brakidaktili	Kısa parmaklar
Kamptomelia	Eğrilmiş kemikler
Kamptodaktili	Eğrilmiş parmaklar
Klinodaktili	5.parmağın içe kıvrılması
Ektrodaktili	Bölünmüş (cleft) el ve ayaklar
Hemimelia	Ön kol veya diz altından yokluk
Kifoz	Omurganın dorsal kıvrımı
Kifoskolyoz	Omurganın lateral ve anteroposterior kıvrımı
Oligodaktili	Parmakların kısmi tam yokluğu
Fokomeli	Normal el veya ayakların gövdeye direk veya çok kısa kemikler ile bağlanması
Platispondili	Vertebral gövdelerin düzleşmesi
Polidaktili	El veya ayaklarda ekstra parmak
Sindaktili	Parmakların yapışık olması
Skolyoz	Omurganın lateral kıvrılması
Talipes	Club-foot Equinovalgus Ayak dışı dönük Equinovarus Ayak içi dönük



Figür 2: Uzun kemik kısalıklarının isimlendirilmesi

Tablo 5: Rizomeli, mesomeli ve mikromeli ile karakterize iskelet displazileri

Rizomeli

Tanatorik displazi
 Atelosteogenezis
 Kondrodizplazi punktata
 Konjenital kısa femur
 Akondroplazi
 Hipofosfatazya

Mezomeli

Mezomelik displazi

Akromeli

Ellis-van Creveld sendromu (chondroectodermal dysplasia)

Mikromeli

Akondrojenesis
 Atelosteogenezis
 Short rib-polidaktili sendromu (Kısa kaburga-polidaktili)
 Diastrofik displazi
 Fibrokondrojenesis
 Osteogenezis imperfekta (tip II)
 Kniest displazi
 Dissegmental displazi
 Roberts sendromu

İskelet Displazisileri- Prenatal Tanı ve Ultrasonografi ile Değerlendirilme

İskelet anomalilerinin prenatal tanısı ultrasonografi ile konulur ve ultrasonografinin iskelet displazilerini belirlemedeki etkinliği %65-70 dolayında bildirilmektedir.^{18,19} Letal (öldürücü) displazilerin prenatal tanısı, daha erken gebelik haftalarında bulgu verdiklerinden ve daha belirgin anomalilere neden olduklarından dolayı %90-100'lere ulaşmaktadır.^{18,20} Letal iskelet displazisi intrauterin dönemde veya postpartum ilk 1 ay içinde ölümüne neden olan displaziler olarak tanımlanmaktadır.¹⁸ Bazı iskelet displazileri ileri gebelik haftalarında belirgin hale gelebilir, örneğin akondroplazi tanısı 28-32 haftalarda konulabilmektedir. İskelet displazilerinin prenatal tanısı başlıca 2 şekilde olmaktadır; a- iskelet displazili çocuk doğuran veya ailede iskelet displazisi olan gebeliklerde (indeks vakanın olduğu) b-mevcut gebelikte fetal iskelet sisteminde ultrasonografi ile anormalliklerin gözlenmesi ile. Fetal iskelet displazilerinin bir kısmı öldürücüdür, nörogelişimsel sorunlara yol açar veya trombositopeniye neden olarak vaginal doğumda kanamaya neden olabilir.³ İskelet displazileri gen hastalıklarıdır ve kesin tanı moleküler düzeyde konulabilir. Ultrasonografi ile olası displazi tiplerinin belirlenmesi onlara yönelik genetik taramaların yapılmasına olanak sağlar. İskelet displazisinin kesin tanısının konulması sonraki gebeliklerin yönetimi açısından son derece önemlidir.

Fetal İskelet Displazilerinde Sistemik Değerlendirme

Fetal iskelet sisteminin değerlendirilmesi sistematik yaklaşımla ve belirli bir algoritmayla yapılmalıdır (Tablo 6). İskeleti ilgilendiren 400'den fazla hastalık tanımlandığından, klinik olarak doğru tanıyı koyabilmek veya en azından olası hastalıkları belirleyebilmek için yap-boz (puzzle) çözer gibi titizlikle parçaları (bulguları) yan yana getirmek gerekir. Bu da sistematik olarak fetal iskeletin bir bütün olarak değerlendirilmesi, teker, teker bulguların tespiti ve daha sonra da hepsinin biraraya getirilerek yorumlanması ile sağlanır.

1-Uzun Kemiklerin Değerlendirilmesi; Ekstremitelerdeki bütün uzun kemikler (her bir ekstremitede 3 adet) görüntülenmeli, varlıkları dökümanite edilmeli, sağ ve sol taraflar ayrı ayrı ölçülmelidir. Uzun kemiklerin hangi segmentlerde kısa olduğu saptanarak rizomelik, mezomelik, akromelik ve mikromelik kısalık ayırımları yapılmalıdır. Femur ve humerusun kısalığı rizomelik, distal tübüler kemiklerin kısalığı mezomelik, el ve ayakların kısalığı akromelik, tüm ekstremitte kısalığı ise mikromelik kısalıktır. Normalde femur boyu ile ayak uzunluğu (parmak topuk mesafesi) tüm gestasyon süresince yaklaşık olarak birbirine eşittir (femur-ayak oranı=1). bunun <1 olması iskelet displazisi lehine bir bulgudur.²¹

Uzun kemiklerde eğrilik (bowing), kırık varlığı ve mineralizasyon (ekojenitesi) değerlendirilmelidir. Eğrilik nonspesifik bir bulgudur, kemikteki kırılmalığa bağlı olarak oluşur. Femurda eğrilik, açılanma, kıvrılma ile ilişkili yaklaşık 40'dan fazla hastalık olmakla

birlikte en sık rastlananları kamptomelik displazi, tanatoforik displazi ve osteogenezis imperfektadır.²² Kırıklar, intrauterin kırık ve iyileşmeye (kallus) bağlı olarak, angülasyon, kemik kontüründe kesinti ve kırık uçlarında kalın buruşuk kontürler şeklinde görülür. Uzun kemiklerde özellikle femurda kırıklar, hipofosfatazya, osteogenezis imperfekta Tip II, III ve nörofibromatozisde rastlanır.³ Mineralizasyonun azlığını değerlendirmede akustik gölgelenmenin azalmasından yararlanılır. Uzun kemiklerde hipomineralizasyonu değerlendirmek zordur, kafatasında ve vertebrada daha belirgin olarak gözlenir. Hipomineralizasyonda en sık akondrojenesis, hipofosfatazya ve osteogenezis imperfekta'ya bağlıdır.³ İskelet displazilerinde kemiklerde eğim, kırık ve hipomineralizasyonla ilişkili başlıca hastalıklar Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 6: Ultrasonografi ile fetal iskelet sisteminin değerlendirilmesi

- 1. Uzun Kemikler**
 - Var/yok
 - Uzunluk/şekil
 - Mineralizasyon /kırık
- 2. El ve Ayaklar**
 - Var/yok
 - Pozisyon/hareket
 - Parmaklar: sayı/pozisyon/hareket
- 3. Omurga**
 - Şekil/eğim
 - Mineralizasyon
 - Kleftler
 - Vertebral gövde sayı ve şekil
- 4. Kafa**
 - Şekil/ mineralizasyon /büyüklük
- 5. Yüz**
 - Profil
 - Hipo/hipertelorizim
 - Kleft
- 6. Göğüs**
 - Şekil
 - Akciğer ve toraks alanı
 - Kaburga: şekil/sayı/kırık
- 7. Diğer Kemikler**
 - Skapula/klavikula
 - İliak kemikler
- 8. Fetus anatomik değerlendirme**
 - Diğer sistem anomalileri
 - Nonimmün hidrops
- 9. Amnios Sıvısı**

Tablo 7: İskelet displazilerinde kemiklerde eğim, kırık ve hipomineralizasyonla ilişkili başlıca hastalıklar

Hastalık	Gen Bozukluk
<i>Uzun Kemik Kırıklar (Özellikle femur)</i>	
Hipofosfatazya	ALPL
Nörofibromatoziz	NF1
Osteogenesis imperfekta tip II III	COL1A1 COLIA2 CRTAP P3H1
<i>Uzun Kemiklerde Eğrilik</i>	
Akondrojenesis IA	
Akondrojenesis IB	SLC26A2
Antley-Bixler sendromu	FGFR2
Atelosteogenesis	FLNB
Atelosteogenesis II	SLC26A2
Atelosteogenesis III	FLNB
Kampomelik displazi	SOX9
Diastrofik displazi	SLC26A2
Hipofosfatazya	ALPL
Osteogenesis imperfekta tip II ve III	COL1A1, COLIA2, CRTAP, P3H1
Kısa-kaburga polidaktili sendromu (tip I-IV)	
Stuve-Wiedemann sendromu	LIFR
Tanatoforik displazi tip I ve II	FGFR3
<i>Kafa kemik hipomineralizasyon</i>	
Akondrojenesis IA	
Kleidokranial displazi	RUNX2
Hipofosfatazya	ALPL
Osteogenesis imperfekta tip II	COL1A1, COLIA2, CRTAP
<i>Vertebra hipomineralizasyon</i>	
Akondrojenesis IA	
Akondrojenesis IB	SLC26A2
Akondrojenesis II	COL2A1
Atelosteogenesis I	FLNB
Atelosteogenesis II	SLC26A2
Atelosteogenesis III	FLNB
Opsismodysplasia	
Tanatoforik displazi tip I, II	FGFR3

2-El ve Ayakların Değerlendirilmesi; Ellerin ve ayakların varlığı kontrol edilmelidir. Elin yokluğu “achiria”, ayağın yokluğu “apodia” olarak adlandırılır. Parmaklar sayılmalı ve polidaktili varlığında, lokalizasyonu belirlenmelidir. Fazla parmak ya da parmakların radial / tibial tarafta olması preaksiyel, ulnar / fibular tarafta olması postaksiyel polidaktili olarak adlandırılır. Sindaktili (yapışık parmak) belirlemek zordur, el parmaklarının açılmasını beklemek gerekir. Klinodaktili (parmağın iç ya da dış yana kıvrılması), oligodaktili (parmak sayısı azlığı), brakidaktili (kısa parmak) gibi diğer parmak anomalileri de değerlendirilir.²³ Eklem deformitelerine de dikkat edilmelidir. Bunun sıkça rastlanan örneği pes ekino varustur. Ellerde radyal ve ulnar deviyasyonlar olabilir. Ekstremitte reduksiyon anomalilerinde pek çok farklı el ve ayak anomalileri saptanabilir. İskelet sistemi incelenirken ayak tabanı ölçümleri de her iki taraf için yapılmalı ve not edilmelidir.²³ Asfikse torasik sendrom (Jeune syndrome), kısa-kaburga polidaktili sendromu ve chondroectodermal displazide polidaktili; Aperts sendromu, Jarcho-Levin sendromu, Robert’s sendromunda sindaktili; kamptomelik displazi, diastrofik displazi, osteogenezis imperfektada da ise talipes bulguları vardır.³

3-Omurmanın Değerlendirilmesi; Omurgada kifoz, lordoz ve skolyoz varlığı değerlendirilmelidir. Kemiklerin mineralizasyonu kontrol edilmelidir. Akondrojenoziste vertebra demineralizasyonu olduğu akılda tutulmalıdır (Tablo 7). Vertebra korpuslarının yükseklikleri subjektif olarak değerlendirilmeli ve platispondili (yassı vertebra) aranmalıdır ancak ultrasonografi ile saptanması çok zordur. Hemivertebra (vertebra korpusunun kısmen oluşması) ve koronal kleftler prenatal ultrasonografi ile saptanabilirler.²³

4-Kafa ve Yüz Değerlendirilmesi; Kafa şekli ve mineralizasyonu değerlendirilmelidir. Brakisefali, biparietal çapın, frontooksipital çapa göre artmasıdır. Yonca yaprağı şeklinde kafatası tip II tanatoforik displazi için tipiktir.²³ Osteogenezis imperfekta, akondrojenozis ve hipofosfatazyada kalvaryumun mineralizasyonu azalır.³ Bu hastalıklarda beyin anatomisi alışıla gelenden daha net görülür ve özellikle transdusere yakın olan proksimal hemisfere ait detaylar normalden daha belirginleşir.²³ Mineralizasyon azlığında transduser ile bası yapıldığında kalvaryumun kolaylıkla çöktüğü görülür. Yüzde sagittal kesitlerde “frontal bossing” ve basık burun kökü varlığı araştırılmalıdır. Yüzün koronal ve aksiyel kesitlerinde hipotelorizm ve hipertelorizm değerlendirilir. Yüz kesitlerinde mikrognatide değerlendirilir.

5-Toraksın Değerlendirilmesi; İskelet displazilerinde toraks hipoplazisine bağlı olarak gelişen akciğer hipoplazisi perinatal mortaliteye neden olan en etkili faktördür.³ Göğüs boşluğunu değerlendirmek amacıyla toraks boyutları, çevresi ve kardiyotorasik oran ölçülür. Bu ölçümler kalbin dört odacık kesitinin elde edildiği transvers planda yapılır. Toraks çevresi ve uzunluğu nomogramlarından yararlanarak, genellikle çevrenin 2.5. ya da 5. persantil altında olması ile dar toraks tanısı konulur.²⁴ Toraks hipoplazisinin görüldüğü

önemli iskelet sistemi displazileri; tanatoforik displazi, akondrojenesis, hipofosfatazya, kamptomelik displazi, osteogenezis imperfekta ve kısa kosta-polidaktili sendromlarıdır.²³ Toraksın incelenmesi aşamasında kostalar da değerlendirilir. Kostaların boyları, sayıları ve birbirlerine paralel olup olmadıkları kontrol edilir. Toraksın aksiyel kesitlerinde kostaların kabaca toraks çevresinin 2/3'ünden azını çevrelemesi kosta kısalığı olarak tanımlanmaktadır.²³ Klavikuların ve skapulaların incelenmesi ve ölçülmeside önemlidir. Klavikuların hipoplazisi ya da yokluğu kleidokraniyal displaziye, skapulaların hipoplazisi ya da yokluğu ise kamptomelik displaziye düşündürür.

- Toraks aşırı dar ise (tanatoforik displazi)
- Toraks uzun ve dar ise (Jeune syndrome)
- Kaburgalar kısa ise (kısa kaburga polidaktili sendromu)
- Kaburgalarda kırıklar varsa (osteogenezis imperfekta tip II)
- Kaburgalar arasında boşluk varsa (cerebra-costo-mandibular sendrom)
- Kaburgalar yapışık ise (spondylocostal displazi)
- Klavikula hipoplazisi, aplazi (kleidokraniyal displazi)
- Skapula hipoplazik veya yok (kamptomelik displazi)

6-Fetal Anatomi ve Amnios Sıvısı Değerlendirilmesi; Fetus anatomisi, detaylı olarak değerlendirilmeli ve ilave yapısal anomalilere bakılmalıdır. Polihidramnios sıklıkla eşlik edebilir. Nonimmün hidrops fetalis gelişebilir ve kötü prognostik bir bulgudur.

İskelet sisteminin değerlendirilmesinde, 2D ultrasonografi dışında 3D/4D ultrasonografi, düşük doz kontrastla komputere tomografi ve fetal manyetik rezonans görüntülemelerden de faydalanılabilir.³

Letal İskelet Sistemi Anomalileri

Letal iskelet displazilerinin başlıcaları; 1) tanatoforik displazi, 2) akondrojenesis, 3) osteogenezis imperfekta tip II, 4) asfiksiye yol açan torasik displazi (vakaların %70-80 i), 5) kamptomelik displazi (vakaların %90 ı), 6) kondroektodermal displazi (vakaların %50 si), 7) rizomelik tipte kondrodisplazia punktata, 8) kısa kosta-polidaktili sendromları, 9) homozigot akondroplazi, 10) hipofosfatazyanın infantil formu, 11) fibrokondrojenesis, 12) atelosteogenezis, 13) diastrofik displazidir (vakaların %10-20 si).²³ Letaliteyi belirleyen ana faktör de akciğer hipoplazisidir.³ İskelet sistemi displazilerinde prognozu belirlemek ve uygun klinik yaklaşımda bulunabilmek için letaliteyi öngörmek önemlidir.

İskelet displazilerinde ölüm riskinin yüksek olduğu durumlar ^{3,10}

- Erken gebelik haftalarında bulgu vermesi
- Ağır mikromeli, bowing, kırıklar
- Göğüs Çevresi / Abdomen Çevresi oranı ≤ 0.6 , ("abdominal bossing") (Figür 3)
- Femur Uzunluğu / Abdomen Çevresi oranı ≤ 0.16
- Polihidramnios



Figür 3: “Abdominal bossing” dar toraks görüntüsü

İskelet Displazilerinde Genetik Değerlendirme

İskelet displazileri genetik hastalıklardır ve %92'sinde hastalıktan sorumlu gen bilinmektedir.¹ İskelet displazisinde gen düzeyinde değerlendirme, kesin tanı konulabilmesini ve doğru genetik danışmayı olanaklı kılar. Moleküler genetik değerlendirme, tek gen düzeyinde, belirli sayıda hedeflenmiş genin değerlendirildiği “genetik paneller” ile, tüm gen dizisinin değerlendirildiği tüm ekzom dizileme (WES) veya tüm genom dizileme (WGS) ile yapılabilmektedir.²⁵ Mevcut hastalıkla ilgili gen biliniyorsa (indeks vaka mevcut ve genetik çalışma yapıldıysa) veya belirli bir gen hastalığından şiddetle şüpheleniliyorsa tek gen düzeyinde moleküler çalışma yapmak mümkündür ve en pratik olanıdır. Moleküler genetik inceleme, amniyosentez, CVS gibi invaziv işlemlerle elde edilen fetusa ait hücrelerde bakılabileceği gibi, maternal kanda hücre dışı fetal DNA ile noninvaziv olarak da değerlendirilebilir.^{26,27} Örneğin, fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gen mutasyonu akondroplazi ve tanatoforik displaziden sorumlu mutasyondur.¹ Mellis ve ark'nın çalışmasında, maternal kanda hücre dışı fetal DNA (NIPT) ile FGFR3 mutasyonu, kısa ekstremite, kısa ekstremiteye ilave olarak 1 veya 2 spesifik ultrason bulgusunun olduğu olgularda sırasıyla %31.3, %48.9 ve %82.6 oranlarında akondroplazi ve/veya tanatoforik displazi tanılarının konulduğu bildirildi.²⁶ Genetik tanı bilinmiyorsa, ancak ultrasonografi bulguları belirli hastalık grubunu şüphelendiriyorsa o gruba yönelik mevcut iskelet displazisi gen panellerine bakılabilir.¹⁰ Zhou ve ark'nın çalışmasında FGFR3, COL1A2, IHH, COL2A1 ve DYNC2H1 genlerini içeren iskelet displazisi paneli ile 12 iskelet displazili olgunun 10'unda amniyosentez ile genetik tanı konulduğunu bildirdiler.²⁸ Özgün gen panelleri öngörülemeyen iskelet displazilerinde amniyosentez ile elde edilen amniyos sıvısında WES bakılabilir. Zhang ve ark'nın 55 iskelet displazili fetusta uyguladıkları WES analizinde 35 olguda (%64) patolojik varyant tespit edildi.²⁹

Postmortem Değerlendirme

Tıbbi tahliye uygulanan, intrauterin veya erken neonatal dönemde ölen iskelet displazilerinde kesin tanı koyabilmek için postmortem a- genetik klinisyen ile birlikte eksternal müyenesi yapılarak bulgular kaydedilmeli ve fotoğrafları çekilmelidir. b-radyografileri çekilmelidir. c- cilt veya doku biyopsisi alınarak karyotip veya moleküler değerlendirme yapılmalı veya bu amaçla saklanmalıdır. d-perinatal otopsi konusunda deneyimli patolojiler tarafından otopsileri yapılmalıdır.³⁰ Postmortem değerlendirme, genetisyen, patoloj ve perinatalogdan oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır. İskelet displazisinin kesin tanısının mümkünse de moleküler (DNA) düzeyde konulabilmesi, hastalığın tekrarlama riskinin belirlenmesi ve bir sonraki gebelikte ultrason bulguları ortaya çıkmadan önce erken gebelik haftalarında CVS ile moleküler düzeyde tanı koyulmasına olanak sağlayacaktır.

Osteokondrodizplaziler

FGFR3 Hastalıklar: Tanatoforik Displazi, Akondroplazi, Hipokondroplazi

Tanatoforik displazi, akondroplazi ve hipokondroplazi 4p 16.3 lokusunda yer alan FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3) geninin farklı mutasyonları ile oluşan hastalıklardır.³ FGFR3 reseptöründe aktivasyon artışına neden olan mutasyonlar sonucu, kondrosit büyüme plağındaki anormal proliferasyon ve regülasyon bozukluğu nedeniyle encondral büyümedeki bozukluk sonucu oluşan hastalıklardır.³ Mutasyon sonucunda ortaya çıkan FGFR3 fonksiyonundaki artışın derecesi fenotipin ağırlığı ile ilişkilidir.³¹ Hastalıklar otozomal dominant geçiş gösterirler, ve çoğunluğu de nova oluşan mutasyonlardır. Kalıtım çoğunlukla paternaldır ve mutasyon olasılığı baba yaşıyla birlikte artar.³¹ Tanatoforik displazinin, akondroplazi ve hipokondroplaziden başlıca farkı, tanatoforik displazide kaburgalar ve göğüs boşluğunun kısa ve küçük olması ve solunum yetmezliği sonucu ölüme neden olmasıdır.³¹

Tanatoforik displazi

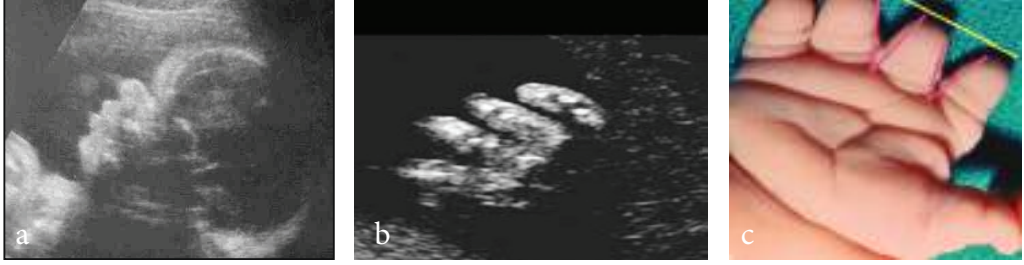
Tanatoforik displazi Yunanca ölümcül anlamına gelen “thanatophoros” kelimesinden köken alır. En sık rastlanan letal iskelet displazisidir ve 10.000 doğumda 0.24- 0.69 arasında bildirilmektedir.³ İki tipi vardır, kafa şekli ve femur morfolojisi ile ayırımı yapılır. Tip I’de femurda eğrilik “telefon ahizesi” görünümü (Figür 4a), Tip 2’de ise kafada “yonca yaprağı görünümü” (Figür 4b) vardır. Tip I’de ağır rizomeli/mikromeli, eğri uzun kemikler, dar toraks, göreceli makrosefali, belirgin alın, vertebrada platispondili, eller ve ayaklar normal parmaklar kısadır. Tip II de ise kısa düz tübüler kemikler (ağır rizomeli/mikromeli) vardır ve yonca yaprağı kafatası karakteristiktir. Göğüs çevresi dardır, uzunluğu ise normaldir (her 2 tipte de), olguların %50’sinde polihidramnios vardır.³⁰ 11-14 gebelik haftasında bulgu verebilir ve tanı konulabilir, hastalıklı fetusların NT’leri yüksektir.³¹ Amniyosentez veya CVS ile prenatal moleküler (DNA) tanısı mevcuttur. Maternal kanda hdDNA ile noninvasiv olarak da tanı koyulabildiği bildirilmektedir.²⁶



Figür 4: Tanatoforik displazi a- kafada “yonca yaprağı görüntüsü” b,c- uzun kemiklerde kısalık ve eğrilik d-Tüm vücut radyografisi, e- Tahliye sonrası görüntüsü

Akondroplazi

Ölümcül olmayan iskelet sistemi anomalilerinin en sık olanıdır (1/10.000-50.000 doğum).³² Genellikle yeni mutasyonlarla oluşan ve otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Sıklıkla rastlanılan tipi heterozigot olandır, homozigot form çok nadirdir ve ölümcüldür.³ Prenatal ultrasonografi bulguları; rizomelik tipte ekstremitte kısalığı, makrosefali, basık burun kökü, belirgin alın, hafifçe dar toraks ve kısa kalın parmaklardır (Figür 5). Prenatal tanıdaki ana sorun, ekstremitte kısalığının gebeliğin ileri haftalarında belirginleşmesidir, tanı çoğunlukla 26-28 gebelik haftalarından sonra koyulabilmektedir.³ Gen düzeyinde tanısı mevcuttur, riskli gebeliklerde amniyosentez veya CVS ile tanı koyulabilir. Ayrıca noninvasiv olarak maternal kanda hddDNA ile %100 etkinlikle tanı konulabildiği bildirilmektedir.³³ Prognoz çok iyidir ve normal bir yaşam süresi bildirilmektedir.³



Figür 5: Akondroplazi a- frontal bossing, b-kısa künt parmaklar c-doğum sonrası

Hipokondroplazi

Hipokondrodisplazi akondroplazi gibi rizomeli ve makrosefali ile karakterizedir.³¹ Akondroplaziden daha hafif fenotipe sahiptir ve çoğunlukla çocukluk döneminde tanı koyulur.³¹ Tanatoforik displazi, akondroplazi ve hipokondroplazide bulgular Tablo 8’de özetlendi.

Tablo 8: Tanatoforik displazi, akondroplazi, hipokondroplazi ve atelosteogenezide bulgular

	Tanatoforik displazi		Akondroplazi	Hipokondroplazi
	Tip1	Tip2		
Uzun Kemik	%30-80 Rizo/ Mikro		Rizomelik	Rizomelik
	Femur eğri	Femur düz		
Kırık	Yok		Yok	Yok
El ve Ayaklar	Normal		Normal	Normal
Parmaklar	Kısa		Kısa,eşit uzunluk	
Toraks	Dar		Normal	Normal
Kafa	Normal	Yonca yaprak	Frontal bossing	Makrosefali
Omurga	Platispondili		Normal	Normal
Mineralizasyon	Normal		Normal	Normal
Gen,kalıtım	FGFR3, OD		FGFR3, OD	FGFR3, OD
Diğer	Polihidramnios		Polihidramnios	

OD;otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

Hipomineralizasyon ile ilişkili Displaziler

Akondrogenezi

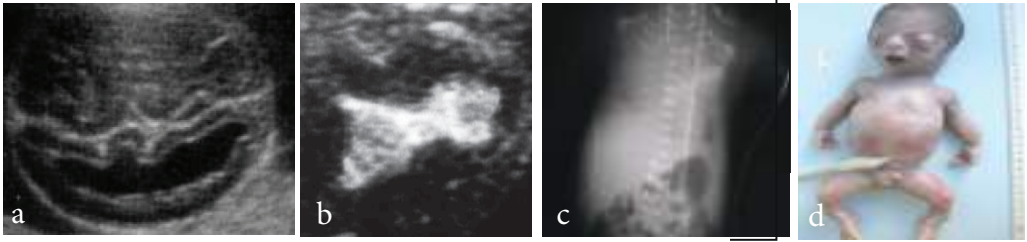
Akondrogenezi 10.000 doğumda 0.09-0.23 oranında gözlenen ağır mikromeli, makrokranî ve kısa gövde ile karakterize letal bir iskelet displazisidir.³ İki tipi vardır. Tip I akondrogenezis (Parenti-Fraccaro) ve Tip II akondrogenezis (Langer-Saldino). Daha ağır seyirli olan tip I in de iki alt tipi vardır: Tip IA (Houston-Harris) ve Tip IB (Fraccaro). Tip IA ve IB otozomal resesif olarak kalıtılır, Tip II'nin çoğu ise yeni otozomal dominant mutasyonlardır.¹⁰ Tip IA, IB ve Tip II'de sorumlu mutasyonlar sırasıyla TRIP11 (thyroid hormone receptor interactor 11), SLC26A2 Diastrophic dysplasia sulphate transporter gen (DTDST) ve COL2A1 (type 2 collagen) dir.¹⁰ Tip I de ağır mikromeli, vertebralarda ossifikasyonunun yokluğu veya azlığı, kalvariyumda ossifikasyon azlığı ile birlikte makrosefali, dar toraks, kısa kostalar, kostalarda kırıklar ve kısa gövde vardır (Figür 6). Daha hafif bulgularla seyreden tip II akondrogenezisinde, ekstremitelerde kısalık, kısa ancak kırık olmayan kostalar, dar toraks, vertebra ossifikasyonunun azlığı ve makrosefali vardır. Pelvis kemikleri az gelişmiştir. Kalvariyum ossifikasyonu normaldir. Tip II'de uzun kemikler tip I'e göre daha uzun ve demineralizasyon sorunu daha azdır. Genel anlamda sonografik ve radyolojik olarak kafa, omurga ve pelvisde minerelizasyon tip II'de tip I'den daha iyidir.¹⁰



Figür 6: Akondrogenezi a-kafada hipomineralizasyon, b- omurgada hipomineralizasyon, c,d- mikromelik eğimli uzun kemikler, e-tüm vücut grafisi f- tahliye sonrası resmi

Hipofosfatazya

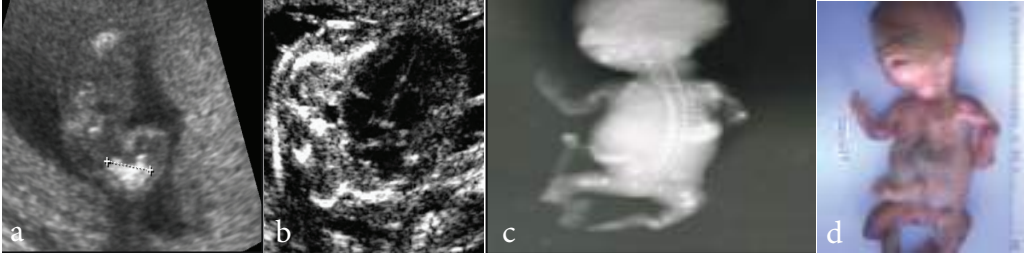
Hipofosfatazya, kemiklerde demineralizasyonun yanı sıra serumda ve dokularda alkaline fosfataz (ALP) düzeylerinin düşüklüğü ile karakterize, 100.000 doğumda 1 sıklıkla görülen otozomal resesif geçişli iskelet displazisidir.³ Tissue-nonspecific alkaline phosphatase gen (TNSALP) mutasyonu sonucu oluşmaktadır.¹⁰ Perinatal tip intrakranial kanama veya göğüs kafesinin yeterince gelişmemesi sonucu oluşan solunum yetmezliği nedeniyle letaldır. Hipofosfatazyanın letal olan perinatal tipinden başka ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan beş tipi daha vardır. Perinatal hipofosfatazyada, kısa ve eğri tubuler kemiklerde kırıklar da görülebilir. Dar toraks, kısa kostalar ve kostalarda kırıklar vardır. Kalvariyum ve vertabralarda demineralizasyon vardır (Figür 7). Kalvariyumda demineralizasyon intrakraniyal anatomisinin net görülmesine ve kafa kemiklerinin transduserin basısıyla kolayca şekil değiştirmesine neden olur.¹⁰ Kalvariyumla ilgili tarif edilen bu bulgular akondroge-nezis tip IA ve osteogenezis imperfekta Tip II de de görülür.¹⁰



Figür 7: Hipofosfatazya a-kafada hipomineralizasyon b-uzun kemik kısa, hipomineralizasyon c-tüm vücut grafisi d- tahliye sonrası resmi

Osteogenezis İmparfekta

Osteogenezis imperfekta 10.000 kişide 1 gözlenen konnektif doku hastalığıdır.¹⁰ Tip I kol-lajeni kodlayan genlerdeki mutasyonlarla oluşan ve kemiklerde fragilitete yol açan he-terojen bir grup hastalıktır. Tip1 kollegen genleri COL1A1 ve COL1A2 ve bir kısım diğer genlerdir.¹⁰ Mutasyonların çoğu otozomal dominant geçiş gösterir, nadiren otozomal re-sesif geçiş olabilir. Ebeveynlerde somatik veya gonadal mozaik varsa %5-7 oranında tekrarlama riski olabilir.³⁴ Alt tipleri vardır. Tip I, en sık rastlanan tiptir, otozomal do-minant olarak kalıtılır, prenatal ultrason bulgusu yoktur, doğum sonrası kırıklar ile tanı koyulur.¹⁰ Tip II, en ağır ve letal formudur.¹⁰ Daha nadirdir, çoğunlukla spontan yeni mu-tasyonlarla oluşur ve otozomal dominant kalıtılır.¹⁰ Vakaların yarısı ölü doğar, canlı do-ğanlar da solunum yetmezliği ile kısa sürede kaybedilirler.²³ Prenatal ultrasonda kalın, kısa ve kırıklar içeren uzun kemikler görülür (Figür 8).



Figür 8: Osteogenezis imfekt a,b- Uzun kemiklerde kısalık, hipomineralizasyon c-tüm vücüt grafisi d- tahlise sonrası resmi

Kallus formasyonu nedeniyle kemiklerin yüzeyi düzensizdir. Kafatası kalsifikasyonu azalmıştır ve bu nedenle intrakraniyal anatomi daha net olarak izlenmektedir. Kostalar, kırıklar nedeniyle düzensiz görünümlüdür ve ufak olan toraks çan şeklindedir.²³ Normalde, bir uzun kemiğin transduserden uzak olan ve proksimal tarafın akustik gölgesi altında kaldığı için görülemeyen distal tarafı da deminerilizasyon nedeniyle kolaylıkla görülebilir hale gelir. Bu bulgu akondrojenesis ve hipofosfatasyada da izlenebilir. Fetal hareketler azalmıştır. Tip III, Tip II den daha hafif bir formdur. genellikle doğumda fraktürler vardır. Otozomal dominant ve otozomal resesif olarak kalıtılır.²³ Tip IV en hafif form olup, prenatal bulgu vermez.²³ Akondrojenesi, hipofosfatasya, osteogenezis imfektadaki bulgular Tablo 9'da özetlendi.

Tablo 9: Akondrojenesis, hipofosfatasya ve osteogenezis imfektada bulgular

	Akondrojenesis		Hipofosfatasya	Osteogenezis imfekt II
	TipI	TipII		
Uzun Kemik	< %30	Değişken	< %30	%30-80
Kırık	Nadir		Nadir	Multiple
El ve Ayaklar	Kısa	Normal	Kısa	Kısa
Toraks	Dar, kısa	Dar	Dar, kısa kaburga	Dar, kısa kaburga
	Kaburga kırık	Kırık yok		Kaburga kırık
Kafa	Makrokran		Hipomineralizasyon	Hipomineralizasyon
Omurga	Kemikleşme yok	Kemikleşme yok	Hipomineralizasyon	Hipomineralizasyon
Mineralizasyon	Kafa, omurga yok	Omurga yok	Kafa, omurga hipo	Kafa, omurga hipo
Gen, kalıtım	TRIP11, OD	COL2A1, OD	ALPL, OR	COL1A1, COL1A2 OD, OR
Diğer	Polihidramnios hidrops		Polihidramnios	Mavi sklera

OD;otozomal dominant, OR:Otozomal resesif

Küçük ve Dar Toraksla İlişkili Displaziler

Kısa Kosta-Polidaktili Sendromları

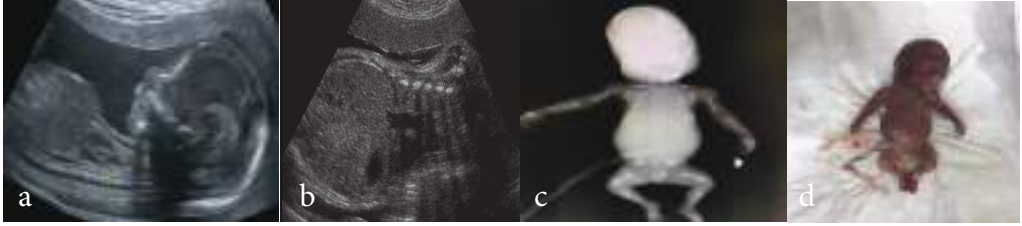
Kısa kosta-polidaktili sendromları (short rib–polydactyly syndromes (SRPS)), küçük dar toraks, kısa kaburgalar, kısa ekstremiteler, pre/postaksiyal polidaktili ve viseral anomaliler ile karakterize letal iskelet displazisi grubudur.¹⁰ Heterojen bir gruptur, otozomal resesif kalıtılırlar, nadirlerdir.¹⁰ Dört tipi tanımlanmıştır: tip I (Saldino-Noonan), tip II (-Majewski), tip III (Verma-Naumoff) ve tip IV (Beemer-Langer). Prenatal dönemde birbirlerinden ayırmaları yapmak çok zor hatta imkansızdır. Bazı tiplerinde DYNC2H1, NEK1, WDR35, WDR60 mutasyonları belirlenmiştir.¹⁰ Ultrasonografide artmış NT, kısa kostalar, dar toraks, polidaktili ve mikromelik ekstremiteler gözlenir (Figür 9). Ayrıca renal, kardiyak, intraserebral ve yüz anomalileri eşlik edebilir.¹⁰ Bu sendromlar ciddi pulmoner hipoplazi varlığı ve eşlik eden anomaliler nedeniyle yenidoğan döneminde kaybedilirler.²³



Figür 9: Short rib polidaktili sendromu a,b- dar toraks, kısa kaburgalar, c- tüm vücut grafisi, d-eller radyografi (polidaktili)

Asfiksiye Yol açan Torasik Displazi (Jeune sendromu)

Jeune sendromu 10.000 doğumda 0.14 oranında gözlenen otozomal resesif geçişli bir iskelet displazisidir.³ Göğüs kafesi dar ve uzundur, kostalar kısadır, ekstremiteler çoğunlukla rizomelik olarak orta derecede kısadır, iliak kemikler hipoplastiktir, polidaktili eşlik edebilir (Figür 10).^{3,10} İntrakraniyal ve renal anomaliler eşlik edebilir.¹⁰ Fenotipik ekspresyon geniştir, ölümcül, hafif ve latent formları vardır.³⁵ Prognoz solunum yetmezliğine bağlıdır, dar toraksın derecesi yaşam süresini etkiler. Yaşayanlarda ciddi renal sorunlar, pulmoner enfeksiyonlar, karaciğer ve pankreas sorunları ortaya çıkar.³⁵ DYNC2H1 genindeki mutasyonların sorumlu olduğu kabul edilmektedir.³



Figür 10: Jeune sendromu a,b- dar,uzun toraks c- tüm vücut grafisi, d- tahliye sonrası resmi

Kondroektodermal Displazi (Ellis-van Creveld sendromu)

Ellis-van Creveld sendromu 60.000 doğumda 1 gözlenen otozomal resesif geçişli bir iskelet displazisidir.³ EVC ve EVC2 gen mutasyonları sorumludur.¹⁰ Sendrom, kondrodizplazi, en çok dişlerde ve tırnaklarda gözlenen ektodermal displazi, polidaktili ve konjenital kalp hastalıkları tetradı ile karakterizedir.¹⁰ Bu bulguların kombinasyonları ve ağırlıkları çok değişkendir. Uzun kemiklerdeki kısalık mezo veya akromezomeliktir (çoğunlukla alt ekstremitelerin orta bölümlerinde kısalık), dar toraks, kısa düz kostalar ve postaksiyel polidaktili, sindaktili olabilir.³ Konjenital kalp hastalıkları olguların yaklaşık %60'ına eşlik eder ve en sık olarak atriyal septal defekt ve tek atriyum görülür.¹⁰ Santral sinir sistemi ve renal anomaliler eşlik edebilir.³

Spondiloepifizel Displazi Konjenita

Spondiloepifizel Displazi 100.000 doğumda 1 gözlenen otozomal dominant geçişli, COL2A1 gen mutasyonunun sorumlu olduğu iskelet displazisidir.³ Erken gebelik haftalarından (12 hafta) itibaren bulgular gösterir.¹⁰ Kısa kemikler, kısa gövde, belirgin lordoz, dar toraks, mikrog-nati, artmış NT söz konusudur.¹⁰

Akondroge-nezi, hipofosfatazya, osteogenesiz imperfekta ve tanatoforik displazide de küçük ve dar toraks vardır.

Diğer Displaziler

Kamptomelik Displazi

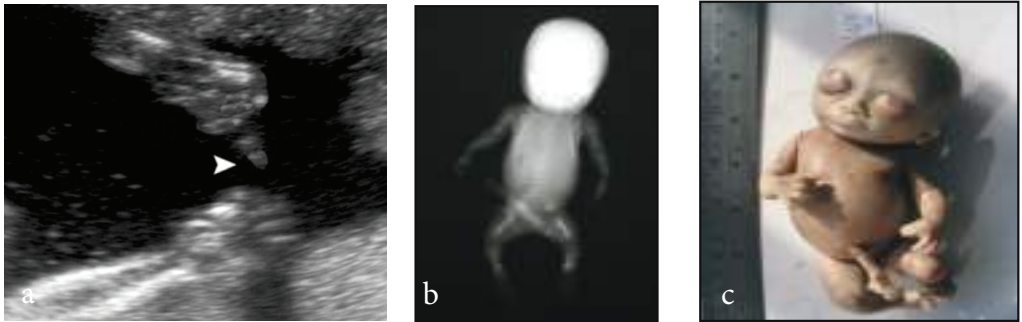
Kamptomelik Displazi 20.000 doğumda 1 gözlenen, otozomal dominant geçişli, SOX9 genindeki mutasyondan kaynaklanan iskelet displazisidir.¹⁰ Kamptomelik Yunanca “eğilmiş, bükülmüş” anlamına gelmektedir. Özellikle alt ekstremitelerde uzun kemiklerinde eğrilikle karakterizedir. Tibia ve femurda eğrilik vardır, skapula hipoplazisi, pes ekino varus, ince ve sayısı 11 olan kostalardan oluşan dar toraks, yüksek alın, düz-ufak yüz, mikrog-nati ve yarı damak izlenebilir (Figür 11).³⁶ Solunum yetmezliğine bağlı perinatal ölüm olabilir.¹⁰ Yaşayan olgularda solunum problemleri, kalça çıkığı, kısa boy ve öğrenme güçlükleri olabilir.³⁶



Figür 11: Kamptomelik displazi a-femurda telefon ahizesi görünüm b- tüm vücut grafisi, c-doğum sonrası resim

Diastrofik Displazi

Otozomal resesif geçişli, diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) geninin mutasyonları ile oluşan nadir bir iskelet displazisidir.¹⁰ Uzun kemiklerde değişken derecelerde rizomelik kısalık, pes ekino varus, ayırık başparmak (otostopçu parmağı), eklemlerde fleksiyon kontraktürleri, skolyoz, mikrognati, yarık dudak-damak ve karnıbahar kulak önde gelen bulgularıdır (Figür 12).^{10,23} Solunum yetmezliğine bağlı erken ölüm gelişebilir. Yaşayan çocuklarda mental düzey iyidir, ancak ekstremitelerdeki kısalık, kontraktür ve diğer sorunlara bağlı ortopedik sorunlar yaşam kalitesini düşürür.²³



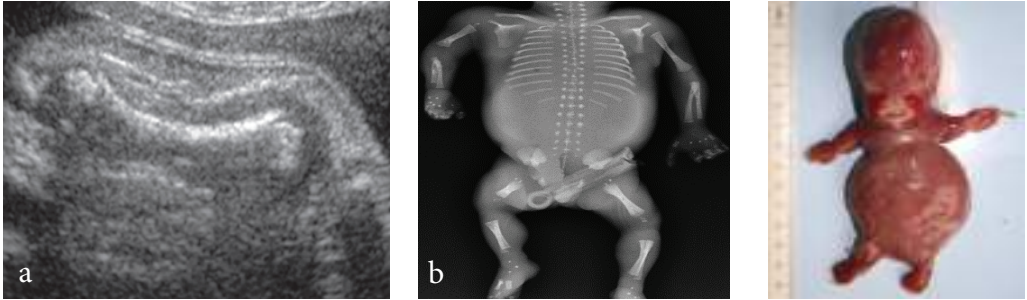
Figür 12: Diastrofik displazi a- ellerin ultrasonografi görüntüsü, b- tüm vücut grafisi, c- tahliye sonrası resmi

Kleidokraniyal Displazi

Otozomal dominant kalıtmımlı, RUNX2 genindeki mutasyonlar ile oluşan, sıklığı 1/200.000 olarak bildirilen iskelet displazisidir.²³ Geniş kraniyum, büyük fontaneller, brakisefali, orta yüz hipoplazisi, klavikula hipoplazisi-aplazisi ve nispeten kısa boy ile karakterizedir.³ Karakteristik prenatal ultrason bulgusu tek taraflı da olabilen klavikula hipoplazisi-aplazisidir.²³ Diğer ultrason bulguları; beşinci persantil altında tubuler kemikler, kraniyum kemiklerinde ossifikasyon azlığı, geniş fontanel ve suturalar, brakisefalidir.²³

Rizomelik Kondrodisplazi Punktata

Otozomal resesif kalıtmımlı PEX7, DHPAT, AGPS genlerindeki mutasyonların sorumlu tutulduğu nadir iskelet displazisidir.¹⁰ Uzun kemiklerde rizomelik kısalık ve epifiz kalsifikasyonları vardır (Figür 13).¹⁰ Konjenital katarak olabilir, Postnatal dönemde ilerleyici mikrosefali ve mental retardasyon gelişir, prognozları kötüdür.¹⁰



Figür 13: Kondrodisplazi punktata; a-ultrasonografi, epifizde punktasyon, b- tüm vücut grafisi, c- tahlile sonrası resmi

Fibrokondrogenezi ve Atelosteogenezi

Fibrokondrogenezi ve atelosteogenezi klinik olarak tanatoforik displaziye benzer bulgular gösteren otozomal resesif geçişli, olgu sunumları olarak bildirilen çok nadir iskelet displazileridir.³ Fibrokondrogenezi, mikromeli, uzun kemik metafizinde kalınlaşma, yüzde düzleşme, düz burun kökü, ayrı gözler, kafa şekil olarak normal ancak mineralizasyonunda azalma, vertebrada klefting ve dar toraks ile karakterizedir.³ Atelosteogenezide, ağır mikromeli, uzun kemiklerde eğrilik, düz burun kökü, mikrognati, yarık damak, vertebrada klefting, clubfoot, kısa kaburgalar ve dar toraks gözlenir.^{3,37}

Kniest Displazi

Otozomal dominant kalıtlı COL2A1 genindeki mutasyon sonucu oluşan nadir iskelet displazisidir.¹⁰

Yarık damak-dudak ve orta yüz hipoplazisi vardır, uzun kemikler %5 persantil dolayındadır.¹⁰ Doğum sonrası erken başlangıçlı miyopi, retina dekolmanı ve duyma kaybı gelişebilir.¹⁰

Dissegmental Displazi

Dissegmental Displazi, vertebra korpuslarının anarşik ossifikasyonu, metafizlerde kalınlaşma ve uzun kemiklerde kısalık ve eğrilikle karakterizedir.¹⁰ Otozomal resesif kalıtım gösterir.¹⁰

Jarcho-Levin Sendromu (Spondilotorasik Displazi)

Otozomal resesif kalıtlı iskelet displazisidir.¹⁰ Vertebra korpuslarında disorganizasyon vardır, hemivertebra, kayıp veya füzyon gözlenir ("çakıl taşı" görünümü). Kostalar sayıca eksik, posteriorda birbirlerine yapışık ve anteriorda birbirinden uzaklaşan görünümündedir. Viseral ve ürogenital anomaliler eşlik eder. Solunum yetmezliği sonucu çoğunlukla ölüme neden olur.¹⁰

Mezomelik Displazi

Langer mezomelik displazisi olarak adlandırılan, otozomal resesif kalıtlı nadir iskelet displazisidir.²³ Adından da anlaşılacağı üzere ulna-radius ve tibia-fibula anomalilerinin ve kısalıklarının ön planda olduğu bir iskelet displazisidir.²³

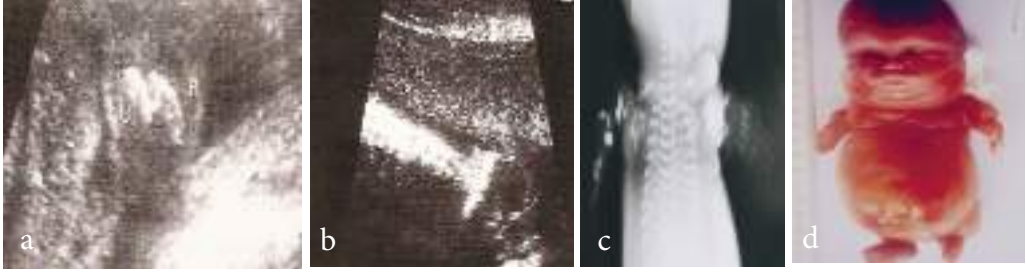
Greenberg Displazi

Greenberg displazisi otozomal resesif kalıtlı nadir letal iskelet displazisidir.³⁸ Ağır mikromeli, el ve ayaklar nispeten normal, kemiklerde "güve yeniği" görünümü ve kaburga ve vertebralarda ektopik kalsifikasyonlar, omurgada "T" görünümü ve hidrops ile karakterizedir (Figür 14).³⁸

Kraniosinostoz

Kraniosinostoz bir veya daha fazla kafa sütürünün, prenatal veya erken çocukluk döneminde prematür kapanmasıdır. Kraniosinostoz sıklığı 10.000 doğumda 4 oranında bildirilmektedir, %75'i izole, %25'i ise ilave yapısal anomaliler ile birlikte.³⁹ Primer kraniosinostoz ile ilişkili 150'den fazla genetik sendrom bildirilmektedir, en sıkıları Crouzon, Apert, Pfeiffer, Saethre-Chotzen, ve Muenke sendromlarıdır.³⁹

Çoğu otozomal dominant geçişlidir, 50'den fazla gen sorumlu tutulmaktadır. Çoğunlukla FGFR1, FGFR2 ve FGFR3 gen mutasyonları vardır (Apert, Crouzon, ve Pfeiffer sendromunda FGFR2 gen mutasyonu).³⁹ Ultrasonografide kule kafa görünümü saptanır.



Figür 14: Greenberg displazi a- kısa,güve yeniği görünümülü femur b- omurga, iliak kemik bileşkesi "T" bulgusu c- tüm vücut grafisi, d- tahliye sonrası resmi

Ekstremitte Eksikliği ve Konjenital Amputasyon

Konjenital ekstremitte eksikliği sıklığı 10.000 doğumda 0.5-3.5 oranında bildirilmektedir.³ Bunların yaklaşık yarısı önkol ve ellerin sendromik olmayan izole eksiklikleridir.⁴⁰ Ekstremitte eksiklikleri izole veya sendromun bir parçası olarak ortaya çıkarlar. Üst ekstremitenin genellikle tek tarafı uzuv eksiklikleri genellikle sendromik olmayan izole uzuv eksiklikleridir.³ Ön kol kemiklerinden birinin eksikliğinde el genelde eksik olan kemiğe doğru dönüktür. Alt ekstremitte veya bilateral uzuv eksiklikleri çoğunlukla sendromların bir parçası olarak ortaya çıkarlar.³ 12 Avrupa ülkesinde 709,030 doğumu içeren çalışmada, uzuv eksikliğinin prenatal tanı oranı %35.6 (89/250), ilave yapısal anomalilerinde olduğu olgularda kromozom anomalisi oranı ise %14.3 olarak belirlendi.⁴¹ Kromozom anomalisi olmayan olguların %33.9'unda Poland, Hanhart B, Brachmann-De Lange, thrombocytopeni-radial aplasia (TAR), ulnar mammary, Holt-Oram, Roberts, femur-fibula-ulna, Aarskog, Adams-Oliver, ofaciadigital tip 2, Robinow, ve Carey-Fineman-Ziter sendromları saptandı.⁴¹ Ekstremitte defektleri ile ilişkili bazı sendromların özellikleri Tablo 10'da belirtildi.

Tablo 10: Ekstremitte defektleri ile ilişkili bazı sendromların özellikleri

Sendrom	Kalıtım	Ön Kol	Alt ekstremitte	Kalp anomalisi	Diğer
De Lange send		asimetrik değişken eksiklik parmak eksiklik, sindaktili	küçük ayak	+/-	FGK, Diyafram hernisi
TAR	OR	radial aplazi, ulna hipoplazi baş parmak var	anormal tibia fibula femur, talipes	+/	anormal humerus trombositopeni
Holt-Oram	OD	bilateral radial defekt parmak eksiklik	Normal	+	
Fanconi	OR	radial anomali hipoplastik baş parmak	Normal	+/-	FGK, renal anomali kromozom kırık
Nager	OD	bilateral radial defect hipoplastik baş parmak	Normal	+/-	mikrosefali, yarı damak mikrognați, renal anomali
Robert's	OR	bilateral radial/ ulnar defect	Hipoplastik	+/-	böbrek anomali, yarı damak
FFU		değişken hipoplazi	Hipoplazi/eğrilik	-	ektrodaktili

Kaynaklar

- 1- Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V et al (2019) Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet.* 179A:2393–2419.
- 2- Stevenson DA, Carey JC, Byrne JL, et al. (2012) Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am J Med Genet A.* 158A(5):1046–1054.
- 3- Hernandez-Andrade E, Yeo L, Gonçalves LF et al (2016) Fetal Musculoskeletal System. In Norton ME (eds) *Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 6th edition. New York, Elsevier pp 272–345
- 4- Gomez MPA, Trisolino G, Sangiorgi L (2021) Imaging of Congenital Skeletal Disorders. *Semin Musculoskelet Radiol*, 25:22–38.
- 5- Camera G, Mastroiacovo P (1982) Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian Multicentric Monitoring System for Birth Defects. *Prog Clin Biol Res* 104:441–449
- 6- Rimoin DL, Cohn D, Krakow D et al (2007) The skeletal dysplasias: Clinical-molecular correlations. *Skeletal Biology and Medicine, Pt B.* 1117:302–9.
- 7- Lachman R, LeMerrer M, et al. (2011) Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *American journal of medical genetics Part A.* 155(5):943–68.
- 8- Şimşek Kiper PÖ, Alanay Y. (2016) İskelet displazilerinde genel değerlendirme *TOTBİD Dergisi* 15:247–278
- 9- Berendsen AD, Olsen BR. (2015) Bone development. *Bone.* 80:14–8
- 10- Chitty LS, Wilson LC, Ushakov F (2020) Diagnosis and Management of Fetal Skeletal Abnormalities. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 373–401
- 11- Drury S, Williams H, Trump N, et al. (2015) Exome sequencing for prenatal diagnosis of fetuses with sonographic abnormalities. *Prenat Diagn.* 35:1010–1017.
- 12- Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al. (2003) Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 998:324–335.
- 13- Upadhyay K, Thomson A, Luckas MJ. (2005) Congenital myotonic dystrophy. *Fetal Diagn Ther.* 20:512–514.
- 14- Calder AD, Offiah AC. (2015) Foetal radiography for suspected skeletal dysplasia: technique, normal appearances, diagnostic approach. *Pediatr Radiol.* 45:536–548.
- 15- ISUOG Practice Guidelines (2013): performance of first-trimester fetal ultrasound scan *Ultrasound Obstet Gynecol* 41: 102–113
- 16- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V et al (2011) Practice guidelines for performance of the routine-mid-trimester fetal ultrasound scan *Ultrasound Obstet Gynecol* 37: 116 – 126
- 17- Chitty LS, Altman DG (2002) Charts of fetal size: limb bones. *Br J Obstet Gynaecol* 109:919–929,
- 18- Milks KS, Hill LM, Hosseinzadeh K (2017) Evaluating skeletal dysplasias on prenatal ultrasound: an emphasis on predicting lethality. *Pediatr Radiol* 47:134–145
- 19- Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP et al (2003) Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med* 22:255–258
- 20- Schramm T, Gloning KP, Minderer S et al (2009) Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34:160–170
- 21- Alimoğlu FD, Özgü Ö (2017) Fetal İskelet Sistemi Anomalileri *Trd Sem* 5: 284–98

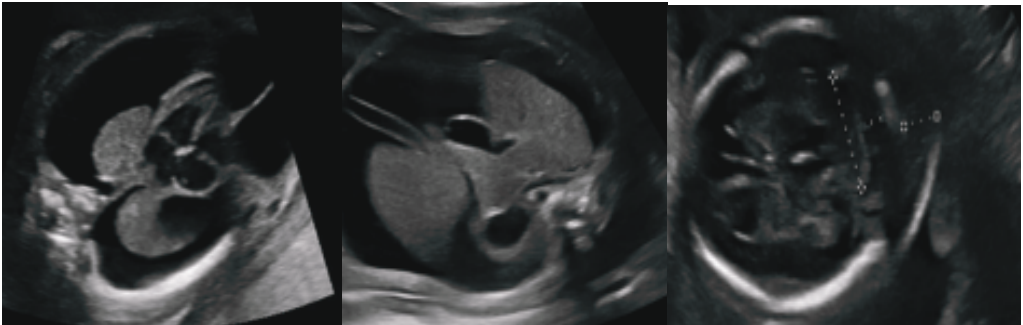
- 22- Alanay Y, Krakow D, Rimoin DL, Lachman RS. (2007) Angulated femurs and the skeletal dysplasias: experience of the International Skeletal Dysplasia Registry (1988-2006). *Am J Med Genet A*. 143A(11):1159-1168
- 23- Yüksel A (2011) Fetal İskelet Sistemi Anomalilerinin Prenatal Tanısı *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 4(2):127-34
- 24- Chitkara U, Rosenberg J, Chervenak FA, et al.(1987) Prenatal sonographic assesment of the fetal thorax: normal values. *Am J Obstet Gynecol* 156:1069
- 25- Falardeau F, Camurri MV, Campeau PM (2017) Genomic approaches to diagnose rare bone disorders. *Bone* 102:5–14
- 26- Mellis R, Chandler N, Jenkins L et al (2020) The role of sonographic phenotyping in delivering an efficient noninvasive prenatal diagnosis service for FGFR3-related skeletal dysplasias. *Prenat Diagn*. 40:785–791
- 27- Ren Y, Zhao J, Li R et al (2018) Noninvasive prenatal test for FGFR3-related skeletal dysplasia based on next-generation sequencing and plasma cel-free DNA: Test performance analysis and feasibility exploration. *Prenat Diagn*. 38:821–828
- 28- Zhou X, Chandler N, Deng L et al (2018) Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias using a targeted skeletal gene panel. *Prenat Diagn*. 38:692–699.
- 29- Zhang L, Lijuan Pan L, Teng Y et al (2021) Molecular diagnosis for 55 fetuses with skeletal dysplasias by whole-exome sequencing: A retrospective cohort study. *Clinical Genetics*.100:219–226
- 30- Dighe M, Fligner C, Cheng E, et al (2008) Fetal Skeletal Dysplasia: An Approach to Diagnosis with Illustrative Cases. *RadioGraphics* 28:1061–1077
- 31- Krakow D (2017) FGFR3 Disorders: Thanatophoric Dysplasia, Achondroplasia, and Hypochondroplasia. In D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 264-267
- 32- Horton WA, Hall JG, Hecht JT (2007) Achondroplasia. *Lancet*, 370: 162–172
- 33- Vivanti AJ, Costa JM, Rosefort A et al (2019) Optimal non-invasive diagnosis of fetal achondroplasia combining ultrasonography with circulating cell-free fetal DNA analysis *Ultrasound Obstet Gynecol* 53: 87–94
- 34- Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, et al.(2014) What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr*. 90:536–541
- 35- Tuysuz B, Baris S, Aksoy F, et al (2009) Clinical variability of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune) syndrome: evaluation and classification of 13 patients. *Am J Med Genet A* 149A:1727–1733,
- 36- Krakow D (2017) Campomelic Dysplasia. In D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 257-259
- 37- Maroteaux P, Spranger J, Stanescu V, et al (1982) Atelosteogenesis. *Am J Med Genet* 13:15–25
- 38- Madazli R, Aksoy F, Ocak V et al (2001)Detailed ultrasonographic findings in Greenberg dysplasia. *Prenat Diagn* 21: 65±67
- 39- Krakow D (2017) Craniosynostosis. In D'Alton M, Feltovich H, Gratacos E, Odibo A, Platt L, Tutschek B (eds) *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care Expert Radiology Series*, 2nd edition, Elsevier, pp 301-304
- 40- Bod M, Czeizel A, Lenz W (1983) Incidence at birth of different types of limb reduction abnormalities in Hungary 1975-1977. *Hum Genet* 65:27–33
- 41- Stoll C, Wiesel A, Queisser-Luft A, et al (2000) Evaluation of the prenatal diagnosis of limb reduction deficiencies. *EUROSCAN Study Group. Prenat Diagn* 20:811–818

Bölüm 18 | Nonimmün Hidrops Fetalis

Ayşegül Özel

Hidrops fetalis, fetusun vücut boşluklarının en az ikisinde patolojik miktarda sıvı birikmesi olarak tanımlanmaktadır.¹ Ultrasonografide fetusta plevral, perikardiyal, peritoneal sıvı birikimi ve jeneralize cilt kalınlığının > 5mm olması ile hidrops tanısı koyulur (Figür 1).¹ Plasentada ödem ve polihidramnios eşlik eden bulgular arasında olabilir.¹ Eritrosit alloimmunizasyonu saptanmayan tüm hidrops olguları nonimmün hidrops fetalis (NİHF) olarak değerlendirilmektedir.² Rhesus (Rh) D immün globülinin 1968'den sonra yaygın kullanılabilir hale gelmesi, antenatal dönemde saptanan hidrops fetalis olgularının yaklaşık %90'ının NİHF kategorisinde olmasına neden olmuştur.² NİHF'de fetal mortalite oranı altta yatan patoloji ile ilişkili olarak %55 ile %90 arasında değişmektedir.¹

NİHF, altta yatan patolojik mekanizmalar açısından heterojen bir durumdur. NİHF, bir hastalık olmaktan öte çeşitli hastalıklar sonucu ortaya çıkan bir bulgudur. Geçmişte olguların çoğu idiyopatik olarak değerlendirilirken, günümüzde özellikle genetik alanında tanı testlerinin ekzom dizi analizi boyutunda uygulanabilir olması, etyolojide etkili genetik hastalıkların tanınmasına olanak sağlamaktadır. Kaliforniya Üniversitesi Fetal-Maternal Konsorsiyumu'nun yayınladığı bir derlemede, konvansiyonel genetik testler ile bir sonuca varılamamış 127 NİHF olgusunun tüm ekzom sekanslama yöntemi ile tekrar değerlendirilmesi sonucunda, yaklaşık %30'unda patolojik varyant saptandığı bildirildi.³ Bunlar içinde en sık olanı da RASopatiler ve Noonan sendromudur.³ Tüm gelişmelere rağmen NİHF olgularının %20'sinde günümüzde de etyolojide bir neden saptanamamaktadır.⁴



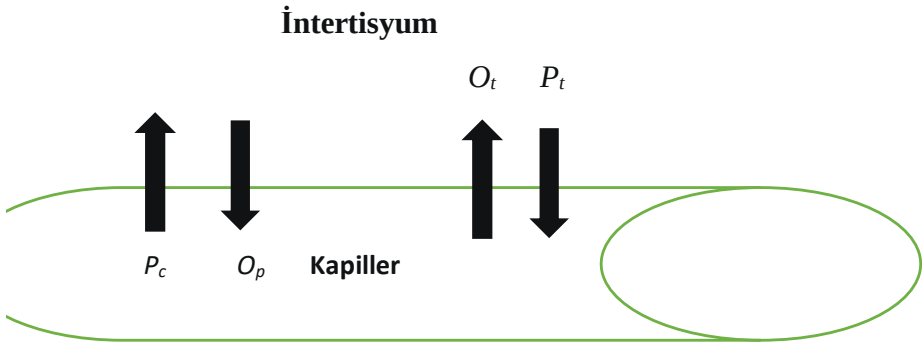
Figür 1: Fetusta plevral, peritoneal sıvı birikimi ve jeneralize cilt kalınlığı

NİHF insidansı prenatal dönemde 1/1500- 1/3800 gebelik olarak bildirilmektedir, ancak intrauterin ölümler ve gebelik terminasyonları nedeni ile doğumdaki insidansı 3/10.000'e kadar gerilemektedir.^{5,6} NİHF, maternal teka lutein kistler, preeklampsi, anemi ve postpartum hemoraji gibi maternal sorunlara da neden olabilir.⁷ Maternal sorunlardan ilginç olanı mirror sendromudur (Ballantynes sendromu).⁷ Bu sendromda, fetusta- kine benzer şekilde annede de akciğerlerde ve vücutta jeneralize ödem gelişir (mirror, ayna). Patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen bu sendromun klinik bulguları ağır pre- eklampsi ile benzerlik gösterir.⁷ Fetustaki hidrops durumu, fetal ölüm veya tedaviler ile ortadan kalktığında annenin klinik tablosu da düzelmektedir.⁷

Etyopatogenez

Vücut sıvı homeostazisinde bozulma lokalize veya jeneralize ödem gelişmesine neden olur. İlk kez 1896 da E.H. Starling tarafından tanımlanan kapiller membrana bağımlı sıvı hareketinin düzenlenmesi ile ilgili Starling yasasına göre intravasküler ve intertisyel kompartmanlardaki sıvı hareketindeki denge;

- 1) Kapiller hidrostatik basınç,
- 2) Serum kolloid onkotik basınç,
- 3) İntertisyel hidrostatik basıncı veya doku turgor basıncı,
- 4) Lenfatik dolaşıma bağlı olan intertisyel osmotik basınç kuvvetleri arasındaki ilişki ve bunların sıvının net hareketi üzerindeki etkisi ile sağlanmaktadır (Figür 2).⁸

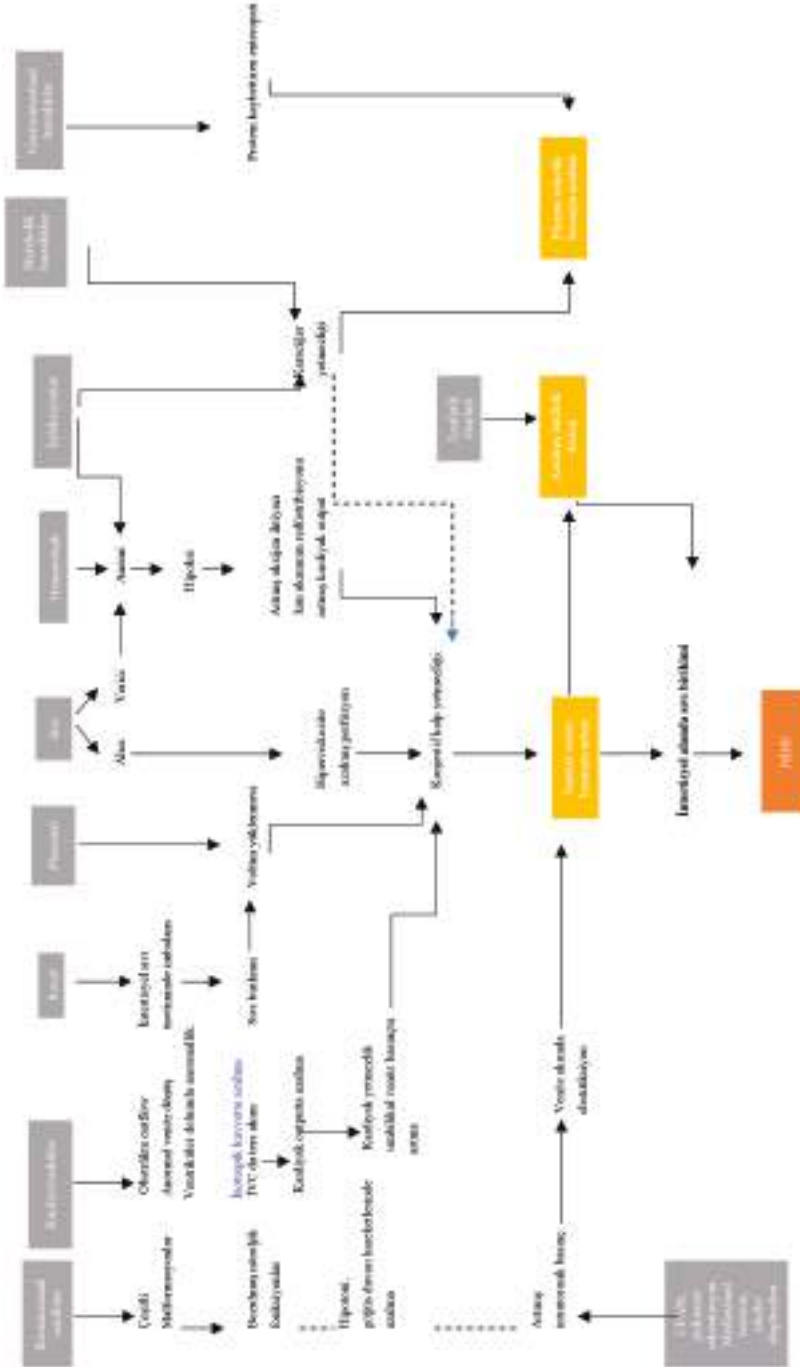


Figür 2: Starling kuvvetleri ve sıvı homeostazisi üzerine net etkisi. Oklar her faktörün normal koşullardaki sıvı hareketi üzerine net etkisini göstermektedir.

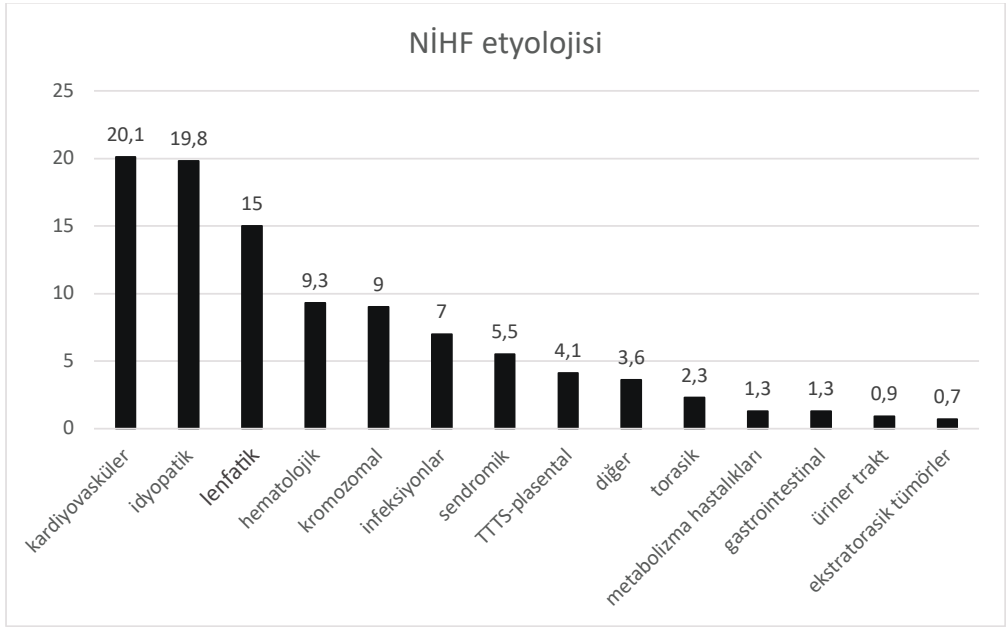
Filtrasyon= $K([P_c - P_t] - R[O_p - O_t])$ K = Kapiller filtrasyon katsayısı, P_c = Kapiller hidrostatik basınç; P_t = intertisyel hidrostatik basınç R = Bir solut için Refleksiyon katsayısı; O_p = plasma onkotik basınç O_t = intertisyel osmotik basınç

Teorik olarak bu regülasyondaki herhangi bir anormallik vücut boşluklarında sıvı birikimine neden olur. Ancak gebelikte fetoplazental ünitenin kendine özgün fizyolojik ayrı bir kompartman olması patofizyolojik mekanizmalar üzerine etkilidir. Fetal kardiyak outputun yaklaşık %40'ı plasentada bulunur ve bu nedenle fetus ile anne arasında hızlı sıvı geçişi olur.⁸ Fetal kapiller hidrostatik basınçta artma veya fetal plazma onkotik basıncındaki azalma ile sonuçlanan herhangi bir durumda, villüsler fetusta birikecek olan sıvının maternal dolaşıma geçişini sağlayarak hidropsu önler.⁸ Hidropik fetusun plasentası da ödematöz bir hal aldığında bu koruyucu mekanizma çalışmaz ve fetal hidrops gelişir.⁸ Plasentada ödem, maternal-fetal gaz değişiminin yetersiz olmasına, oluşan hipoksik hasar da kapiller geçirgenliğin artmasına neden olarak plazma proteinlerinin kaybına neden olur. Artmış santral venöz basınç nedeni ile lenfatik dönüş de sekteye uğrayacak interstisyel boşlukta sıvı birikimine katkıda bulunur.^{4,9} Bu mekanizmalara ek olarak fetoplazental dolaşımı olumsuz etkileyen her türlü fetal yapısal ve kromozomal anomali de hidropsa neden olabilir. Figür 3'de etyolojide yer alan çeşitli durumların hidropsa neden olma mekanizmaları gösterildi.⁵

Bellini ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde sundukları NİHF etyolojisinde yer alan patolojilerin görülme oranları Figür 4'de özetlendi.¹⁰ Söz konusu meta-analizde, kardiyovasküler patolojilerin %20.1'lik oranla NİHF etyolojisinde en çok görülen patolojiler olduğu, olguların %19.8'inin ise idiyopatik olduğu belirlendi.¹⁰ Madazlı ve Bulut'un 2007 de sundukları 44 olguluk seride yapısal anomaliler olguların yaklaşık yarısını oluştururken (kistik higroma, kalp ve iskelet sistemi anomalileri ve multiple anomalilerin oranları sırasıyla %15.9, %13.6, %13.6 ve %4.5), olguların %14'ünde kromozom anomalisi olduğu bildirildi.¹¹ Turgal ve ark.'nın 2001-2013 yılları arasındaki 147 olguyu retrospektif değerlendirmelerinde, idiyopatik olgular %32.7 oranı ile başı çekerken kardiyovasküler anomaliler %21.7, diğer yapısal anomaliler %17, kromozom anomalileri ise %6.8 oranında saptandı.¹² NİHF tanısı almış 279 gebenin tanı aldıkları gebelik haftasına göre etyolojilerini retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada, ilk trimesterde anöploidiler, ikinci trimesterde anöploidiler ve fetal enfeksiyonlar, üçüncü trimesterde ise kardiyovasküler anormalliklerin baskın olduğu gösterildi.¹³ NİHF etyolojisinde rol alan faktörler Tablo 1'de belirtildi.⁸



Figür 3: Çeşitli etyolojilerin NIHF patogenezinde rolü ⁵



Figür 4: Nonimmün hidrops fetalis nedenleri (Bellini et al)¹⁰

Tablo 1. Hidrops fetalis ile ilişkili durumlar

Patoloji	Etken
Hemolitik anemiler	Alloimmun, Rh, Kell, alfa-Talasemi homozigot, eritrosit enzim eksikliği (glukoz- 6 fosfat dehidrogenaz)
Diğer anemiler	Fetomaternal hemoraji, ikiz-ikiz transfüzyon, Diamond-Blackfan sendromu
Kardiyak sorunlar	Foramen ovale erken kapanması, Ebstein anomalisi, Hipoplastik sol/ sağ kalp, fibroelastozisli subaortik stenoz, kardiyomyopati, AVSD, miyokardit, sağ atriyal hemanjioma intrakardiyak hamartom, fibroma, rabdomiyom
Kardiyak aritmiler	Supraventriküler taşikardi, Atriyal flutter, Konjenital kalp bloğu
Vasküler Malformasyonlar	Karaciğer hemanjiomu, AV malformasyonlar, Klippel Trenaunay sendromu, idyopatik infantil arteriyel kalsifikasyon
Vasküler olaylar	Umbilikal ven veya inferior vena cava trombozu, alıcı ikiz eşi
Enfeksiyonlar	Parvovirüs, CMV, konjenital hepatit, enterovirüsler, coxsackie, toksoplazma, sifiliz, leptospirozis

Devam ediyor →

Lenfatik sorunlar	Konjenital lenfatik displazi, Lenfenjektazi, Kistik higroma, Noonan sendromu Multipl pterigiyum sendri Konjenital şilotoraks, Herediter lenfödem tip 1
Sinir sistemi lezyonları	Corpus callosum agenezisi, Ensefalosel, Serebral AV malform, Masif intrakranial kanama, Holoprosensefali, Fetal akinezi sekansı
Akciğer lezyonları	CPAM, Mediastinal teratom, Diyafragma hernisi, Pulmoner sekestrasyon
Renal patolojiler	Üriner asit, Konjenital nefroz, Renal ven trombozu, Depo hastalıkları, Tübero skleroz
Kromozom anomalileri	Trizomi 13,18,21, Turner sendromu 46, XX/XY kimerizm
İskelet displazileri	Osteogenesis imperfecta, Akondroplazi, Asfiktik torasik displazi
Gastrointestinal nedenler	Barsak obstrüksiyonu ve perforasyon, mekonyum peritoniti, volvulus
Tümörler	Nöroblastoma, koryokarsinoma, sakrokoksigeal teratom, hepatik tümörler, hemanjiom konjenital lösemi, kardiyak tümörler, renal tümörler
Maternal ve plasental nedenler	Diyabet indometazin kullanımı Korioanjioma, Sistemik lupus eritematozis
Diğer	Neu-Laxova sendromu, Myotonik distrofi, Herediter lenfödem tip 1
İdyopatik	

Kardiyovasküler Nedenler

NİHF etyolojisinde başı çeken bu grubu yapısal kalp anomalileri, aritmiler ve vasküler anormallikler oluşturur. Kardiyak lezyonlar sağ atriyum basıncının veya volüm yükünün artması sonucu hidropsa neden olur. Hidrops ile ilişkili en sık görülen yapısal anomaliler, atriyoventriküler septal defekt, hipoplastik sol ve sağ kalp anomalileridir.¹¹ Fallot tetralojisi ve duktus arteriozusun erken kapanması daha nadir sebepler arasındadır.¹¹ Bu olguların birçoğu anöploidiler ile de birliktedir.¹¹ Fetal kardiyak tümörler nadirdir ancak aritmi ya da ventriküler obstrüksiyon ile hidropsa sebep olabilir.¹¹ Fetal taşiaritmiler (supra ventriküler taşikardiler, atriyal flutter) hidrops fetalisin en sık tedavi edilebilir nedenidir.¹⁰ Fetal bradiaritmilerde, kalp atım hızı dakikada 50 atımın altına inmedikçe hidropsa nadiren neden olur.¹¹ Fetal bradiaritmilerin sebebi transplasental geçen maternal lupus ve Sjögren's sendromu ilişkili otoantikörler (anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB) olabileceği gibi kalpte ileti sistemini etkileyen yapısal anomaliler (heterotaksi sendromları) de olabilir.

Üçüncü derece kalp bloğuna bağlı hidrops gelişmesi halinde prognoz kötüdür.¹⁴ Vasküler anomaliler Galen veni malformasyonu gibi arteriyovenöz malformasyonlar (AVM), Kasabach-Merritt sendromundaki gibi hemanjiomlar, yüksek kardiyak output oluşturarak hidropsa neden olabilirler.¹¹ AVM'lar düşük damar dirençli ve yüksek akımlı olup sistemik dolaşımdan kan çalarak etki gösterirler. Yeterli doku perfüzyonunu sağlayabilmek için kompensasyon mekanizması olarak kardiyak output artırılır. Ancak bir süre sonra dekompanse olacağından dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gelişir.⁹

Torasik ve Lenfatik Anomaliler

Torasik lezyonlar intratorasik basıncı artırarak ve kalbe venöz dönüşü engelleyerek periferik venöz konjesyona neden olabilmektedir. Bazen de lenfatik kanalları obstrükte ederek lenfödeme neden olabilirler. Amniyotik kavite ve akciğerler arası sıvı sirkülasyonundaki bozulma ve torasik kitlenin özofagusu bası yapması da polihidramniosu neden olabilir. Fazla miktardaki plevral efüzyonlar lenfatik kanalları obstrükte ederek hidropsa neden olabilirler.¹⁵ İzole plevral efüzyonlarda prognoz hidropsa seyredenlere kıyasla daha iyidir.^{15,16} NİHF ile ilişkili en sık görülen torasik patolojiler, konjenital pulmoner hava yolu malformasyonu (CPAM) ve pulmoner sekestrasyondur.¹⁷ CPAM olgularının %5'inde hidrops gelişebilir.¹⁵ Makrokistik olgularda kistin drenajı yapılabilir ya da torakoamniyotik şant yerleştirilebilir.^{17,18} Mikrokistik solid komponentlerin baskın olduğu olguların hidropsa ilerlemesi daha sıktır. İntrauterin rezeksiyon bir seçenek olmakla birlikte kortikosteroidlerin faydası kanıtlanmış olduğundan birinci tercih olarak kullanılırlar.^{19,20} Büyük pulmoner sekestrasyonlar için Nd-Yag Lazer ile sekestre dokuyu besleyen damarının kapatılması intrauterin tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.¹⁷

Anemiler, Hematolojik Nedenler

Hemoraji, hemoliz, defektif eritrosit üretimi ve anormal hemoglobin oluşumu ile giden hematolojik hastalıklar %10-27 arasında NİHF etyolojisinde yer almaktadır.²¹ Hidrops oluşumunda mekanizma yüksek kardiyak output ilişkili kalp yetmezliğidir. Fetusta anemi nedenli hidrops gebelik haftasına göre olması gereken median hemoglobin değerinin yarısından daha düşük seviyelere inmesi durumunda ortaya çıkar.²¹ Genel olarak hemoglobin konsantrasyonu ≤ 5 g/dL hematokrit $< \%30$ olduğunda hidrops sıklıkla görülür. Fetal orta serebral arter Doppler değerlendirmesinde peak sistolik velositenin (PSV) ≥ 1.5 MOM olması fetal aneminin ultrason ile tanısında kullanılan bir parametredir. Ciddi fetal anemide duyarlılığı %75,5, özgünlüğü %90,8'dir. Hidropik fetuslarda 16. gebelik haftasından itibaren orta serebral arter PSV değerlendirilmelidir.^{22,23} Fetal anemiden şüphelenilen olgularda umbilikal ven kan örnekleme yapılarak tanı netleştirilir.²⁴ Demir eksikliği olmaksızın ebeveynde saptanan mean corpusküler volüm (MCV) değerinin <80 femtolitre (fL) olması ebeveynde alfa veya beta talasemi taşıyıcılığını düşündürür ve hidropik

fetusta talasemi açısından şüphe uyandırır. Güneydoğu Asya'da alfa talasemi NİHF için yaygın görülen bir nedendir.²⁵ Fetal kan örneklemede periferik yaymada çekirdekli eritrositler ve hedef hücreleri görülür, erken ikinci trimesterde gelişen asidoz, hipoksi ve hidropsu fetal ölüm takip eder. Kesin tanı hemoglobin elektroforezinde oksijenden ayrılma kapasitesi çok az olan Bart's hemoglobininin gösterilmesi ile konulabilir. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz, piruvat kinaz ve glukoz fosfat isomeraz gibi enzim eksiklikleri nadiren NİHF nedeni olabilir.²⁵ Herediter sferositoz gibi eritrosit membranını ilgilendiren durumların hidropsla ilişkisi belirgin değildir. Hemanjiomlar, koriyoanjioma, sakrokoksigeal teratom gibi fetal tümörler arteriyovenöz şant gibi davranarak yüksek kardiyak output ilişkili fetal kardiyak yetmezliğe ve dolayısıyla NİHF'e neden olabilirler.¹ Beş cm'den büyük plasental koryoanjiomalar özellikle kordun plasentaya giriş yerine yakın yerleşimde olduğunda artmış vasküler türbülans nedeni ile mikroanjiopatik hemolitik anemiye neden olarak hidrops oluşumuna sebep olabilirler. Fetomaternal hemorajiler, plasental malformasyonlar ve/veya umbilikal kord hastalıkları nedeni ile ortaya çıkabilir. Maternal koryokarsinom gibi tümörler yüksek malignant özellikte olup fetusa metastaz yapabileceği gibi plasental bariyerdeki bütünlüğün bozulmasına bağlı kronik fetomaternal kanama nedeni olabilir.⁹ Ciddi ve akut hemorajiler genellikle intrauterin ölümle sonuçlanırken kronik fetomaternal kanamalar anemiye sekonder NİHF ile sonuçlanabilir.⁹ Masif fetomaternal kanama nedeni ile gelişen fetal anemi tanısını maternal periferik kanda fetal eritrositlerin varlığını ortaya koyan Kleihauer -Betke testi ile koymak mümkündür. Fetal anemi olgularında intrauterin transfüzyon veya doğum hayat kurtarıcı olabilir.^{26,27}

Kromozom Anomalileri, Sendromlar

Anöploidiler NİHF olgularının %7-16'sından sorumludur.¹ Anöploidiler içinde %42-67 oranında NİHF ile en sık ilişkili olanı Turner Sendromu'dur.¹ Trizomi 21, olguların %23-30'unu oluştururken trizomi 13,18 ve 12 ise yaklaşık %10'una karşılık gelir.⁷ Daha az sıklıkla tetraploidi, triploidi, delesyonlar, duplikasyonlar neden olabilir.⁷ Anöploidi ilişkili NİHF olguları sıklıkla birinci ve ikinci trimesterde tanı alırlar.¹³ Hidropsun mekanizması genellikle fetal lenfatik sistemin obstrüksiyonu veya inkomplet formasyonu ile gelişen lenfatik displazidir. Anöploidik fetusların %15-25'ine eşlik eden konjenital kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği, Down sendromlu fetuslarda prenatal dönemde de görülebilen lösemi, geçici myeloproliferatif hastalık hidropsa neden olabilecek diğer mekanizmalardır. Eşlik eden kardiyovasküler ve hematolojik problemler, karaciğer disfonksiyonuna sebep olarak hipoalbuminemi nedeni ile de hidrops gelişmesine olanak sağlar.²⁸ Anöploidilerle birlikte NİHF olan olgularda prognoz kötü olup mortalite neredeyse %100'dür.

NİHF ile ilişkili birçok sendrom tanımlanmıştır. NİHF etyolojisinin %5-10'u çeşitli sendromlara sekonderdir.²⁹ Bunlar içinde en sık saptanan Noonan sendromu, tek gen defekti olup lenfatik displazi ve kardiyak anomaliler (pulmoner kapak darlığı ve hipertrofik

kardiyomyopati) ile ilişkilidir.¹⁰ Fetal akinezi oluşturan multiple pterygium sendromu, artrogripozis multiplex konjenita ve konjenital myotonik distrofi gibi sendromlarda ise patogenez; lenfatik akışta azalma ve diyafragma paralizi nedeniyle intratorasik basınçta artma olabilir. Hidrops fetalis ilişkili gebelik kayıpları ve ölü doğumları inceleyen bir çalışmada lethal multiple pterygium sendromunun bu olguların %6'sından sorumlu olduğu gösterilmiştir.³⁰ Toraksı tutan kampomelik displazi, kısa kaburga-polidaktili sendromu, lethal kondrodizplazi, tanatoforik displazi, ve homozigot akondroplazi gibi iskelet displazilerinde ise venöz dönüşün bozulması ve kardiyak tamponad nedeniyle NIHF gelişebilir.³¹

Enfeksiyonlar

Bakteriyel, viral ve parazitik çeşitli enfeksiyonlar ile ilişkili fetusta hidrops gelişebilir.⁹ Parvovirüs, sitomegalovirüs, herpes simplex virüs, adenovirüs, enterovirüs, koksaki virüs, varisella, rubella, respiratuvar sinsisyal virüs, HIV, treponema pallidum, hepatit B, toksoplazma ve listeriya monositogenez başlıca etkenler arasında sayılabilir.^{9,25,3} Hidrops olgusuna ultrasonografi bulgusu olarak eşlik eden mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, ventrikülomegali, hepatosplenomegali ve intrauterin gelişim kısıtlılığı saptanması enfeksiyöz nedenleri düşündürür.⁷ Parvovirüs dışında enfeksiyöz ajanların hidrops oluşturma mekanizması tam anlaşılamamıştır. Parvovirüs B19 fetusta eritrosit progenitör hücrelerini, hepatositleri, miyokard hücrelerini tutup geçici aplastik kriz, hepatit ve miyokardite neden olabilir.³² Genellikle enfeksiyon kendini sınırladığından fetus intrauterin transfüzyonlar ile desteklenir ise prognoz iyi seyreder. Buna karşın diğer enfeksiyöz ajanlar ile gelişen hidrops olgularında multiorgan tutulumu ve yetmezliği (myokardit ile kalp yetmezliği, karaciğer tutulumu ile hipoalbuminemi gelişmesi vb.) nedeniyle prognoz daha kötüdür.

İkiz-ikiz Transfüzyon Sendromu

Monokoryonik plasantanın bulunduğu bir ikiz gebelikte iki fetus arasında plasenta üzerinde vasküler anastomozların varlığı ikiz-ikiz transfüzyon sendromu ile sonuçlanabilir. Bir ikiz eşinin venöz drenajı diğer ikiz eşinin dolaşımına drene olabileceğinden önemli hematolojik ve hemodinamik sonuçlar ortaya çıkar. Bu durumda hem alıcı hem verici ikiz eşinde NIHF gelişebilir ancak genellikle alıcı fetusta hipervolemi ve artmış santral venöz basınç hidropsa daha sık neden olur. Verici fetusta görülen ciddi anemi ve hipovolemi neticesinde de hidrops gelişebilir.²⁵

Metabolizma Hastalıkları

Mukopolisakkaridoz, oligosakkaridoz, sfingolipidoz, mukolipidoz, lizozomal transport defektleri ve multiple sülfataz eksiklikleri gibi lizozomal depo hastalıklarında NİHF gelişmesi olasıdır.³¹ 678 NİHF olgusunu inceleyen bir sistematik derlemede tüm olgular içinde herhangi bir lizozomal depo hastalığı için insidans %5,2 iken, idyopatik NİHF olguları lizozomal depo hastalıkları için kapsamlı olarak tetkik edilip yeniden sınıflandırıldığında bu oran %29,6'ya çıkmıştır.³³ Non lizozomal hastalıklardan olan glikogenozis, yağ asidi oksidasyon defektleri, kolesterol biyosentez defektleri, glikozilasyon defektleri de NİHF ile ilişkilidir.^{1,31} Metabolik hastalıklarda hidrops gelişiminde öne sürülen mekanizmalar karaciğer yetmezliği ile gelişen hipoproteinemi, organomegaliye sekonder venöz dönüşte obstrüksiyon ve kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle azalmış eritropoez olarak sayılabilir.^{1,31} Bu hastalıklar nadir olmakla birlikte sıklıkla otozomal resesif kalıtım söz konusu olduğundan takip eden gebelikler için prenatal tanınması önemlidir. Kliniğimizde erken ikinci trimesterde NİHF bulgusu nedeni ile amniyosentez yapıp karyotip ve mikroarray testi normal sonuçlanmış, ancak gen sekanslama sonucunda mukopolisakkaridoz tip 7 saptanan 1 olgu mevcuttur.

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Gastrointestinal sistem obstrüksiyonları, stenoz, atrezi, volvulus, imperfore anüs, intus-sepsiyon ve mekonyum ileusu gibi patolojiler ile hepatik siroz, nekroz, tümöral oluşumlar, polikistik karaciğer, biliyer atrezi gibi hastalıklarda sıklıkla hipoproteinemi ile ilişkili olarak NİHF gelişebilir.¹

Üriner Sistem Hastalıkları

Çeşitli seviyelerdeki üreteral ve üretral stenoz, atrezi, posterior üretral valv ve Prune-Belly sendromu NİHF'e neden olabilir. Obstrüktif üropatilerde üriner retansiyon nedeni ile mesane içi basıncın artması neticesinde idrar transüstasyon ile batına geçebilir veya mesane ve ürinoma rüptürüne sekonder üriner asit gelişebilir. Renal agenezi ve disgeneziler, renal ven trombozu ve konjenital Finn tipi nefroz gibi durumlarda da NİHF olasıdır.^{34,35} İzole üriner asit ve NİHF'in ayırımı prognostik açıdan önemlidir. Renal patolojilere sekonder gelişen NİHF'de mekanizmanın, intertisyel sıvı üretiminde imbalans, ciddi oligohidramnios ile fetal hareket kısıtlılığı, mesane distansiyonuna bağlı kardiyak outputun azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁹ Ürogenital ve gastrointestinal sistemi birlikte ilgilendiren kompleks anomalilerde hidrops olasıdır.

Yönetim

Tanısal Değerlendirme

Hidrops olguları sıklıkla daha önce tanı almış patolojilerin takibi sırasında bulgu olarak eklenirken bazen de başlangıçta ilk bulgu olarak karşımıza gelebilir. Bu durumda hidropsa neden olan altta yatan patolojiyi ortaya koymak potansiyel tedavi yaklaşımlarını değerlendirebilmek açısından önemlidir. NİHF tanısı konulan gebelerin yönetimi mümkünse tersiyer merkezlerde yapılmalı, hastalar bu merkezlere refere edilmelidir. Prenatal ve postnatal uygun şekilde tetkik edilen olguların %60-85'inde bir neden saptanabilmektedir.^{36,37} NİHF olgularında prenatal tanı için önerilen algoritma Figür 5'de özetlendi.

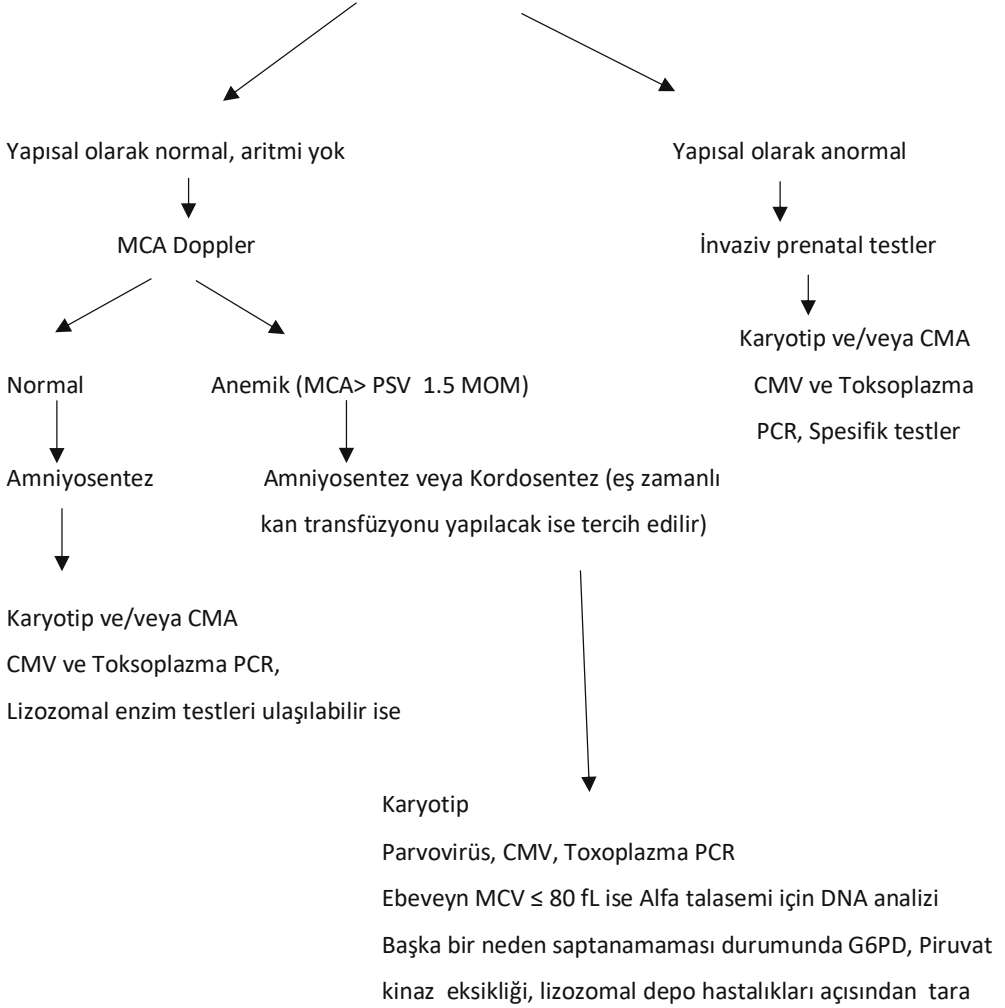
Öncelikle kalıtsal hastalık öyküsü, akraba evliliği, geçirilmiş enfeksiyon, teratojene maruziyet gibi durumları sorgulayan detaylı bir anamnez alınmalıdır. İmmün hidropsu dışlamak amaçlı maternal kan grubu ve indirekt coombs testi değerlendirilmelidir. Fetal yapısal, umbilikal ve plasental anomalileri dışlamaya yönelik detaylı ultrasonografi yapılmalıdır. Orta serebral arter Doppler değerlendirmesi ile fetal anemi değerlendirilmelidir. Monokoryonik ikiz gebelikler ikiz-ikiz transfüzyon sendromu açısından değerlendirilmelidir. Kardiyak anomaliler ve aritmiler açısından fetal ekokardiyografi yapılması gereklidir. Yeni tanı almış ya da ağırlaşan hidrops olgularında kardiyak durumun monitörizasyonu doğum zamanlamasına karar vermede önemlidir.³⁸

NİHF olgularına amniyosentez ya da kordosentez gibi invaziv işlemler ile karyotip analizi ve/veya kromozomal mikroarray önerilmelidir.³⁹ Yapısal anomali varlığında mikroarrayin diagnostik performansı, yapısal anomali olmayan olgulara kıyasla daha fazladır.³⁹ Mikroarray testinin normal saptandığı olgularda tek gen defektlerine yönelik spesifik testler, patojenik genomik varyantları ortaya koymaya yönelik ekzom sekanslama gibi ileri testlerin yapılması düşünülmelidir.⁴⁰ Özellikle kompleks genetik testler öncesi ve sonrasında prenatal tanıda deneyimli genetik uzmanlarından danışmanlık alınmalıdır.

Klinik yada sonografik şüphe halinde veya başka bir neden saptanamadığı durumlarda CMV, toksoplazma ve parvovirüs için maternal serolojik testler (IgM ve IgG) yapılmalıdır. Maternal tam kan sayımı ile saptanan mikrositik anemi, altta yatan bir talasemi taşıyıcılığını düşündürülebilir. Büyük, hiperekojen görünümlü böbrekler ve yüksek maternal serum AFP varlığında konjenital nefrotik sendromdan şüphelenir.³⁷ Yaklaşık 10 ml kadar amniyotik sıvının dondurularak veya izole edilmiş DNA'nın saklanması, nadir görülen lizozomal depo hastalıkları, iskelet displazileri, ve eritrosit enzimopatileri için çalışma yapılmasına olanak sağlar¹.

Fetal ekokardiyografiyi içeren detaylı sonografik inceleme

Detaylı anamnez, Aile öyküsü, kullanılan ilaçlar, etkene maruziyet açısından sorgulama



Figür 5: Hidrops fetalis olgularının prenatal değerlendirilmesinde öngörülen algoritma

Antenatal Yönetim

NİHF yönetimi altta yatan nedene, tanıdaki gebelik yaşına ve antenatal ve posnatal tedavilere ulaşılabilirlik gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Yönetim maternal fetal tıp uzmanları ve ilgili diğer branşlarca konsulte edilerek yapılmalıdır. Antenatal dönemde yapılabilecek fetal terapilere örnek olarak anemi varlığında intrauterin transfüzyon, kardiyak aritmi için medikal tedavi, plevral efüzyon için trako-amniyotik şant uygulaması, seçilmiş CPAM olgularında kortikosteroidlerin kullanımı ve ikiz-ikiz transfüzyon sendromunda fetoskopik lazer ablasyon yapılması sayılabilir. Uygun vakalarda bazı merkezlerde açık fetal cerrahi ile kitle eksizyonları da yapılabilmektedir.^{41,42}

Fetal aritmi tanısı alan olgularda maternal antiaritmik ajanların verilerek taşikardinin çözümlü çözümediği takip edilir. Digoksin en yaygın kullanılan ajandır ancak sotalol ve flekainidin plasental geçişi hidrops olgularında digoksine göre daha iyi olduğundan tercih edilir.³⁸ Maternal yoldan tedaviye dirençli olgularda antiaritmik ajanların direkt fetal umbilikal vene verilmesi veya fetal intramüsküler enjeksiyon yapılması düşünülebilir.³⁸ Anemiye bağlı gelişen hidrops olgularında sıklıkla tek sefer yapılan transfüzyon ile hidrops gerilese de bazen tekrarlayan transfüzyon gereksinimi olabilmektedir. Ultrasonografi rehberliğinde umbilikal vene veya peritoneal boşluğa transfüzyon yapılabilir. Ancak hidropik fetusta peritoneal kaviteye verilen kanın lenfatik dolaşıma geçişi artmış santral venöz basınç nedeniyle yetersiz olabilir. Alfa talasemi varlığında transfüzyonlara direnç olabilir. İntrauterin kök hücre tedavileri deneysel aşamada devam etmektedir.⁴³ İkiz-ikiz transfüzyon sendromu (TTTS) yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip bir antite olup fetoskopik lazer koagülasyonunun tedavide ilk seçenek olduğu yönünde kanıt vardır. Senat ve arkadaşlarının yayınladığı 1999-2002 yılları arasında randomize kontrollü multisentrik çalışmalarında 15-26 gebelik haftaları arası gelişmiş ağır ikiz-ikiz transfüzyon sendromu olup lazer uygulanmış olgularda en az bir ikiz eşinin ilk 28 günde sağ kalım oranı %76 iken lazer uygulanmayıp amniyoreduksiyon ile takip edilenlerde %56 olarak bulunmuştur⁴⁴. Hidrops geliştiği için Evre IV olarak sınıflandırılan TTTS'de, plasental lazer koagülasyon veya hidropik fetusun selektif bipolar kord koagülasyonu yapılabilir. Twin-reversed arterial perfüzyon (TRAP) olgularında amniyoreduksiyon veya akardiyak ikiz eşine yönelik kord oklüzyonu, radyofrekans ablasyonu ve ya intrafetal lazer ablasyonu yapılabilir.

Fetal akciğer lezyonlarından CPAM ve pulmoner sekestrasyon genellikle doğuma kadar gerileyip sorun çıkarmazken bazı vakalarda mediastinal şift, pulmoner hipoplazi, kardiyovasküler risk ve hidrops görülebilir. CPAM hacim oranı 2 den büyük olanlar, diyafragmayı everte edenler veya kitle-toraks oranı 0.56 dan büyük olanlar için hidrops riski atılmıştır.⁴⁵ Hidrops gelişen torasik lezyonlar için açık fetal cerrahinin yüz güldüren sonuçları seçilmiş merkezlerce bildirilmiştir.^{41,46,47} Ancak açık fetal cerrahi 37 hafta altında %80, 30 hafta altında %15 preterm doğum oranı ve erken membran rüptürü, oligohid-

ramniyos, uterin dehisens ile cerrahi sürenin uzadığı olgularda maternal pulmoner ödem riski gibi komplikasyonlar ile ilişkilidir.^{48,49}

Son olarak ex utero intrapartum tedavi (EXIT) ile yani sezeryan ile doğumu takiben inhalasyon anestezikleri uterin relaksasyon, amniyoinfüzyon ile uterin volümün sürdürülmesi neticesinde plasenta ayrılmadan yenidoğan entübe edilerek rezeksiyon yapılabilir. Ancak EXIT prosedürü maternal atoni riskini, kanama ve transfüzyon ihtiyacını arttırır.⁵⁰⁻⁵²

Etyolojinin saptanamadığı durumlarda ekspektan yönetim yapılırken mirror sendromu ve preeklampsi gelişme riski nedeni ile maternal takip de dikkatlice yapılmalıdır.¹ Lethal olmadığı düşünülen olgularda, viabiliteye ulaşılmışsa ve ailenin neonatal resusitasyon arzusu varsa antepartum fetal iyilik hali takibi düşünülmelidir. Preterm doğum riski olan non-lethal olgularda antenatal kortikosteroidler standart obstetrik rehberlerin önerdiği şekilde uygulanmalıdır.¹ Fetal ölüm gerçekleşen veya gebelik terminasyonu yapılan olgularda otopsi mutlaka önerilmelidir.

Doğum Zamanlaması ve Şekli

NİHF deki geniş etyolojik spektrum doğum zamanlamasının bireyselleştirmesini gerektirir. Otuzdördüncü gebelik haftasından sonra tanı alan olgularda veya progrese olan olgularda doğum önerilmektedir.¹ Maternal ya da fetal klinik kötüleşme olmadığı durumlarda doğum 37. gebelik haftasında düşünülmelidir. Mirror sendromu gelişen gebe için gebelik haftasından bağımsız olarak doğum endikedir.^{1,53}

Altta yatan neden ve fetal duruma bağlı olarak doğum şekline karar verilmelidir. Tedavi edilebilir bir patoloji varlığında fetal durumda kötüleşme varsa acil sezeryan ile doğum endikedir. Palyatif bir yaklaşım sergilenecekse vajinal doğum tercih edilebilir. Çok fazla asit ve plevral efüzyon olan olgularda, doğumdaki distosi ve postnatal resüsitasyondaki gelişebilecek riskleri minimize etme amaçlı, doğum öncesi aspirasyon düşünülebilir.¹

Neonatal Yönetim

Hidropik fetusların doğumları, obstetrisyenin perinatolog, neonatolog çocuk cerrahisi, hematolog gibi multidisiplinler ile yakın çalışabildiği, yenidoğan yoğun bakım ünitesinin deneyimli olduğu tersiyer merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Başlangıçta kardiyopulmoner stabilizasyonu sağlayacak resusitasyonun ardından altta yatan neden bilinmiyorsa diagnostik tetkikler planlanmalıdır. Daha önceden elde edilmiş prenatal sonuçlar, neonatal değerlendirmede rehberlik yapacaktır.

Tekrarlama Riski

Fetal hidrops sadece bir bulgudur. Altta yatan nedene bağlı olarak takip eden gebeliklerde tekrarlama riski değişeceğinden etyolojik nedenin belirlenmesi için çaba sarfedilmesi

önem taşır. Hidropsun konjenital kalp hastalığı gibi yapısal anomaliler ile ilişkili olduğu durumlarda kalıtımın multifaktöryel etkilenmesi nedeni ile rekürrens riski minimaldir (%3-5).¹ Trizomilerin tekrarlama riski %1-2'yi geçmez.¹ Spesifik viral etkenler ile oluşmuş (Parvovirüs vs) hidrops olgularında anne immunize olacağından rekürrens ihtimali yine minimaldir. Otozomal resesif kalıtılan metabolik hastalıklar, genetik sendromlara bağlı hidrops olgularında ise tekrarlama riski %25 olacaktır. Ebeveynlerden birinde saptanmış otozomal dominant mutasyonların fetusta patoloji oluşturma riski ise %50'yi bulacaktır. Altta yatan neden belirlensin ya da belirlenemesin tekrarlama riski hiçbir zaman sıfır olmayacağı için bir sonraki gebeliğin midtrimester sonogram ile detaylıca değerlendirilmesi önerilir.⁵³

Nörogelişimsel Sonuçlar

Neonatal periyotta sağ kalımı başarmış infantların uzun dönem sonuçlarına dair yayınlanmış verilerde sonuçlar değişkendir. Nakayama ve arkadaşlarının⁵⁴ serisinde non-immün hidrops ile doğmuş 19 infantın 13'ünün 1-8 yaş arası nörolojik gelişimi normal saptanmışken daha güncel yayınlarda 1 yaşına kadar nörogelişimsel geriliği olmadan sağ kalım oranı %45-50 olarak bildirilmektedir.^{55,56} Ancak yazarlar orta ve ciddi nörogelişimsel geriliği olan hidropik infantların ileri derecede prematüriteye, yapısal kalp anomalilerine veya kromozomal anomalilerine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Mortalite riskinde olduğu gibi uzun dönem morbidite riskini belirlemede de hidropsa neden olan etyoloji, doğumdaki gebelik haftası ve doğum sonrası gelişen komplikasyonlar önemlidir.

Kaynaklar

- 1- Norton ME, Chauhan SP, et al (2015). Society for maternal fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*, 212:127-139
- 2- Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ, et al (2017) Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *J Pediatr*, 187:182-188.e3.
- 3- Sparks TN, Lianoglou BR, Adami RR, et al (2020) Exome sequencing for prenatal diagnosis in nonimmune hydrops fetalis. *N Engl J Med*, 383:1746-1756
- 4- Corinne S, Colvin ZA, Leuthner SR (2020). Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinat*, 47:105-121
- 5- Bellini C, Hennekam RC. (2012) Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*, 158A:597-605
- 6- Désilets V, De Bie I, Audibert F (2018) No. 363-Investigation and Management of Non-immune Fetal Hydrops. *J Obstet Gynaecol Can*, 40:1077-1090
- 7- Lockwood CJ, Julien S. (2022) Nonimmune hydrops fetalis. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/nonimmune-hydrops-fetalis>
- 8- Lorch SA, Mollen TJ (2018) Nonimmune Hydrops. In Christine A. Gleason, Sandra E. Juul (Eds) *Avery's Diseases of the Newborn* (Tenth Edition), Elsevier, pp 82-89
- 9- Randenberg A. (2010) Nonimmune hydrops fetalis part I: etiology and pathophysiology. *Neonatal Netw*, 29:281-295

- 10- Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al. (2015) Etiology of non-immune hydrops fetalis: an update. *Am J Med Genet A*, 167A:1082–1088
- 11- Madazlı R, Bulut B (2007) Non-immun hidrops fetalis olgularının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*, 17:1-6
- 12- Turgal M, Ozyuncu O, Boyraz G, et al (2015). Non-immune hydrops fetalis as a diagnostic and survival problems: what do we tell the parents? *J Perinat Med*, 43:353-358
- 13- Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, et al. (2020) Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56:416-421
- 14- Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. (2009) Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) study. *Am J Cardiol*, 103:1102-1106
- 15- Wada S, Jwa SC, Yumoto Y, et al. (2017) The prognostic factors and outcomes of primary fetal hydrotorax with the effects of fetal intervention. *Prenat Diagn*, 37:184-192
- 16- Wellesley D, Howe DT. (2018) Diagnosis and outcome in nonhydropic fetal pleural effusions. *Prenat Diagn*, 38:866-869
- 17- Cavoretto P, Molina F, Poggi S, et al. (2008). Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32:769-783
- 18- Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP, et al. (2004) Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagn Ther*, 19:413-420
- 19- Schrey S, Kelly EN, Langer JC, et al. (2012) Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39: 515-520.
- 20- Loh KC, Jelin E, Hirose S, et al (2012) .Microcystic congenital pulmonary airway malformation with hydrops fetalis: steroids vs open fetal resection *J Pediatr Surgery*, 47:36-39 .
- 21- Forouzan I.(1997) Hydrops fetalis: recent advances. *Obstet Gynecol Surv*, 52:130-138.
- 22- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. (2000) Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*, 342:9-14
- 23- Borna S, Mirzaie F, Hanthoush-Zadeh S, et al. (2009) Middle cerebral artery peak systolic velocity and ductus venosus velocity in the investigation of nonimmune hydrops. *J Clin Ultrasound*, 37:385-388
- 24- Désilets V, Audibert F. (2013) Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. Investigation and management of non-immune fetal hydrops. *J Obstet Gynaecol Can*, 35:923-938
- 25- Murphy J.(2004). Nonimmune hydrops fetalis. *Neoreviews*, :e5–14
- 26- Wylie BJ, D'Alton ME. (2010) Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol*, 115:1039-1051
- 27- Rubod C, Houfflin V, Belot F, et al. (2006) Successful in utero treatment of chronic and massive fetomaternal hemorrhage with fetal hydrops. *Fetal Diagn Ther*, 21:410-3
- 28- Malin GL, Kilby MD, Velangi M. (2010) Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome presenting as severe hydrops fetalis: a case report. *Fetal Diagn Ther* , 27:171-173
- 29- Laterre M, Bernard P, Vikkula M, et al. (2018) Improved diagnosis in nonimmune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn*, 38:337-343
- 30- McPherson E. (2019). Hydrops fetalis in a cohort of 3,137 stillbirths and second trimester miscarriages. *Am J Med Genet A*, 179:2338-2342.
- 31- Yurdakök M. (2014) Non-immune hydrops fetalis. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 3:e030214
- 32- Xu J, Raff TC, Muallem NS, et al. (2003) Hydrops fetalis secondary to parvovirus B19 infections. *J Am Board Fam Pract*, 16:63-68

- 33- Gimovsky A, Luzi P, Berghella V. (2015) Lysosomal storage disease as an etiology of nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* , 212:281–290
- 34- Steurer M, Peyvandi S, Baer R, et al. (2017) Epidemiology of live born infants with nonimmune hydrops fetalis – insights from a population-based dataset. *J Pediatr*, 187:182–188.
- 35- Jones D. (1995) Nonimmune fetal hydrops: diagnosis and obstetrical management. *Semin Perinat*, 19:447–461.
- 36- Bellini C, Hennekam R, Bonioli E. et al. (2009) Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systemic review. *Am J Med Genet*, 149A:844–851
- 37- Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, et al. (2011) Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn*, 31:186–195
- 38- Huhta J. (2004) Guidelines for the evaluation of heart failure in the fetus with or without hydrops. *Pediatr Cardiol*, 25:274–286
- 39- Mardy AH, Rangwala N, Hernandez-Cruz Y, et al. (2020) Utility of chromosomal microarray for diagnosis in cases of nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*, 40:492-496
- 40- Mardy AH, Chetty SP, Norton ME, et al. (2019) A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*, 39:732-750
- 41- Grethel E, Wagner A, Clifton M, et al. (2007) Fetal intervention for mass lesions and hydrops improves outcome: a 15-year experience. *J Pediatr Surg*, 42:117–123
- 42- Van Mieghem T, Al-Ibrahim A, Deprest J, et al. (2014) Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and. systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43:611–619
- 43- Liu, B., Brendel, C., Vinjamur, D. S., et. al (2022). Development of a double shmiR lentivirus effectively targeting both BCL11A and ZNF410 for enhanced induction of fetal hemoglobin to treat -hemoglobinopathies. *Molecular Therapy*, doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.05.002
- 44- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. (2004) Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*, 351:136e44
- 45- Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI, et al. (2011) Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *J Pediatr Surg*, 46:292-298
- 46- Harrison MR , Adzick NS, Jennings RW , et al. (1990) Antenatal intervention for congenital cystic adenomatoid malformation *Lancet*, 336:965-967
- 47- Adzick NS, Harrison MR, Flake AW et al. (1993) Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung *J Pediatr Surg*, 28:806-812
- 48- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. (2011) A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*, 364:993-1004
- 49- Bennett KA, Carroll MA, Shannon CN, et al. (2014) Reducing perinatal complications and preterm delivery for patients undergoing in utero closure of fetal myelomeningocele: further modifications to the multidisciplinary surgical technique. *J Neurosurg Pediatr*, 14:108-114
- 50- Moldenhauer JS. (2013) Ex Utero Intrapartum Therapy. *Semin Pediatr Surg*, 22:44-49
- 51- Shamshirsaz AA, Aalipour S, Erfani H, et al. (2019) Obstetric outcomes of ex-utero intrapartum treatment (EXIT). *Prenat Diagn*, 39:643-646
- 52- Novoa RH, Quintana W, Castillo-Urquiaga W, et al. (2020) EXIT (ex utero intrapartum treatment) surgery for the management of fetal airway obstruction: A systematic review of the literature. *J Pediatr Surg*, 55:1188-1195.

- 53- Langlois S, Wilson DR (2020) Fetal Hydrops. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 427-442.
- 54- Nakayama H, Kukita J, Hikino S, et al. (1999) Long-term outcome of 51 liveborn neonates with non-immune hydrops fetalis. *Acta Paediatr*, 88:24-28
- 55- Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, et al. (2011) Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis. *Early Hum Dev*, 87:571-575
- 56- Ota S, Sahara J, Mabuchi A, et al. (2016) Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res*, 42:385-391

Bölüm 19 | Fetal Tümörler

Rıza Madazlı

Fetal tümörler 100.000 canlı doğumda 1.7-13.5 oranında rastlanılan heterojen bir grup fetal malformasyondur.¹ Çoğunlukla benign tümörlerdir, ancak nadiren histolojik olarak malign de olabilirler.² Histolojik olarak malign olanların büyük çoğunluğu ölümcüldür.³ Histolojik olarak benign olanların ise bir kısmı kitle etkisiyle hava yolu obstrüksiyonuna veya ağır fetal veya neonatal kanamaya neden olarak ölümcül olabilirler.³ Dolayısıyla antenatal dönemde nadir olarak tanısı konulan fetal tümörler multidisipliner yaklaşım ile takip edilmeli, doğumları ve neonatal dönemdeki tedavileri planlanmalıdır.

Fetal tümörlerin anatomik lokalizasyonlarına ve histolojik tiplerine göre dağılımları Tablo 1’de gösterildi.³ Fetal tümörlerin çoğu ultrasonografik değerlendirmede normal fetal anatomiyi bozan solid ve bazen kistik kitle olarak ortaya çıkarlar.

Tablo 1: Fetal tümörlerin lokalizasyon ve histolojik tiplerine göre dağılımları

Tümör	%
Lokalizasyon	
Kardiyak	24
Yüz-boyun	23
Abdomen	19
Sakrokoksikeal	10
Ekstremité	10
Toraks	8
Santral sinir sistemi	5
Histolojik tip	
Lenfanjiom	25
Rabdomiyom	23
Teratom	17
Hemanjiom	14
Diğer	21

Normal bir fetal ultrasonografik değerlendirme sonrası kısa bir süre (1-2 hafta) içinde hızla gelişerek ultrasonografik olarak görülebilir ve tanı konulabilir hale gelebilirler.³ Fetal tümörlerde kalsifikasyon, kistik değişim, boyutunda hızla büyüme ve kitle içine kanama gibi bulgular ortaya çıkabilir.³ Polihidramnios fetal tümörlere sıklıkla eşlik eden bir bulgudur.³ Kitlenin yutmayı engellemesi, santral sinir sistemi yoluyla yutma refleksinin depresyonu, amnios sıvısının akciğer dokusunca resorbsiyonunun azalması (konjenital kistik adenoid malformasyon) veya kitlenin aşırı sıvı sekresyonu (sakrokoksigeal teratom) sonucunda polihidramnios gelişebilir.³

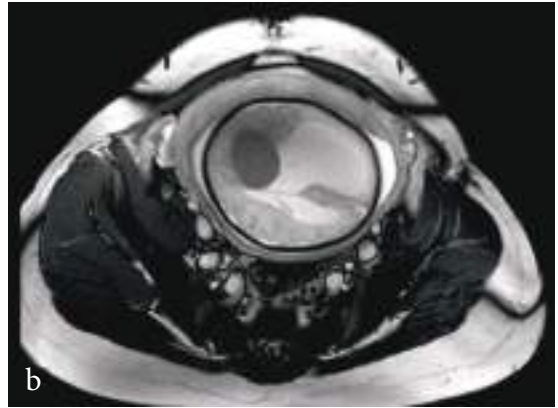
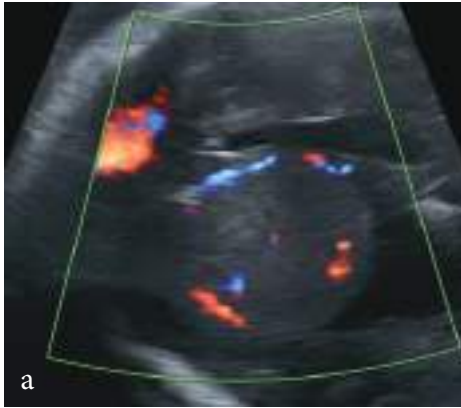
Fetal tümörlerde prognoz kitlenin lokalizasyonuna ve histolojik tipine bağlıdır. Ayrıca kitlenin büyüklüğü, vital organlara yakınlığı ve etkisi, çevre dokulara invazyonu ve uzak metastaz varlığı da prognoz üzerine etkili faktörlerdir.³ Fetal tümörler multidisipliner yaklaşım ile takip edilmelidir. Terminasyon seçeneği, fetal manyetik rezonans inceleme (MRI), erken doğumun önlenmesi, amniyoredüksiyon ve intrauterin müdahale (laser kuagülasyon vb) açısından değerlendirilmelidir.

Intrakraniyal Tümörler

Konjenital merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri çok nadirdir ve antenatal tanı konulan tümörlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur.^{3,4} Yenidoğanlardaki sıklığı 1 milyon canlı doğumda 0.34 oranındadır ve pediatrik MSS tümörlerinin yaklaşık %0.5-1.5'i fetal MSS tümörleridir.⁵ Fetal intrakraniyal tümör tanısı büyük oranda 3. trimesterde konulur ve yerleşim yeri olarak da çoğunlukla supratentoriyaldir (pediyatrik tümörler ise çoğunlukla infratentoriyaldir).⁶ İntrakraniyal tümörlerin %50'sinden fazlası teratomlardır (Tablo 2).^{3,5} İntrakraniyal tümörler genellikle kötü prognozludur, en iyi prognoz koroid pleksus papillomlarına aittir.⁷ Prenatal tanıları ultrasonografi ile kafa içinde normal anatomiyi bozan solid, kistik veya her ikisini birlikte içeren kitlelerin gözlenmesi ile konulur (Figür 1). Fetal MRI tanıda yardımcı olabilir.⁵ Hidrosefali/makrosefali ve polihidramnios çoğunlukla eşlik eder.³ Beyin tümörlerinin yaklaşık %14-18'inde intrakraniyal kanama olur.⁸ İntrakraniyal kanama bulgusu olan fetusların beyin tümörü açısından da değerlendirilmesinde yarar vardır.

Tablo 2: Fetal intrakraniyal tümörler

Tümör Tip	Sıklık (%)
Teratom	30–50
Astrositoma	13
Glioblastom	2–9
Koroid pleksus papillom	5–9
Ependimoma	6–9
Primitif nöroektodermal	3–13
Kraniofaranjiom	2–5
Ganglionörom	0.4–3.8
Hemanjioperisitoma	1
Hamartom	
Lipom	

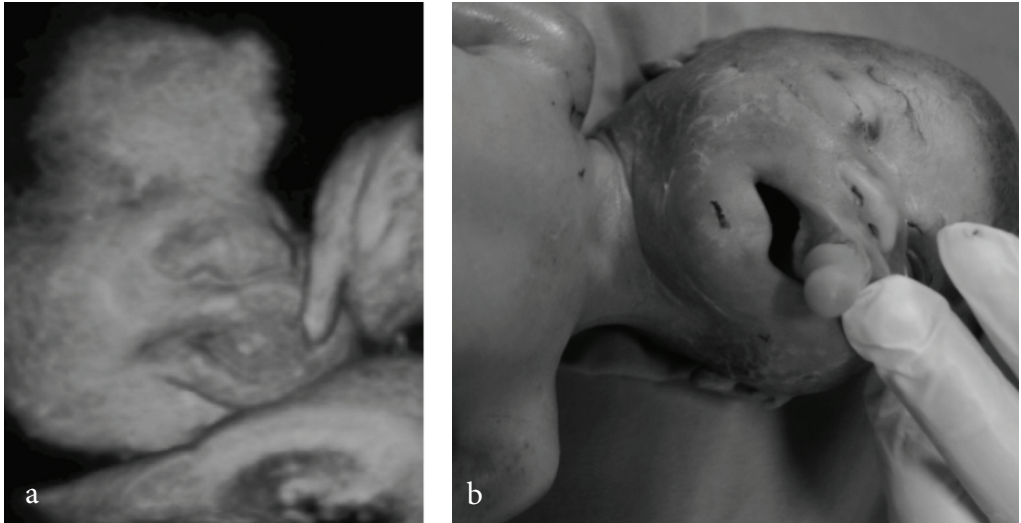


Figür 1: Kafa içinde normal anatomiye bozan solid intrakraniyal tümör a- Ultrasonografi, b- MR görüntüsü

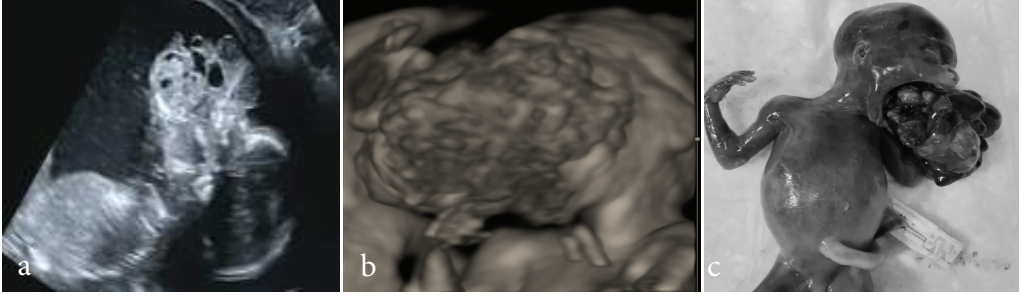
Yüz ve Boyun Tümörleri

Yüzdeki tümörler 1-Ağızda; epulis, epignathus, 2- Nasal kavitede; teratom, 3- Çene ve yumuşak dokularda; hemanjiyom ve rabdomiyosarkomdur.³ Yüzdeki tümörlerin prognozu çoğunlukla kötüdür, polihidramnios eşlik eder ve doğum sırasında solunum yolunun devamlılığını sağlamak için EXIT (ex utero intrapartum tedavi) işlemi gerekebilir.⁶ Epulis (Neumann tümörü), diş etinin benign granülatöz tümörüdür.³ Çoğunlukla maksiller diş etinden köken alan solid homojen bir tümördür, besleyici damarı renkli Doppler ile görümlenebilir. Ağızdan dışarı çıkabilir ve 3D ultrasonografide “şişirilmiş sakız balonu” şeklinde görümlenebilir (Figür 2).³ Epignathus, nazofarenks, yumuşak damak, dil veya mandibuladan köken alan teratomdur.⁹ İrregüler yapıda solid bir kitledir, tüm ağız boşluğunu doldurabilir, ağız boşluğu ve yüzün yapısını bozabilir ve ağızdan dışarı çıkan bir kitle olarak görümlenebilir.^{6,9} Ultrasonografik olarak heterojen yapıda hipo ve hiperekojenik alanlar içiren ağız boşluğunu dolduran ve ağızdan dışarı doğru çıkan bir kitle olarak görümler (Figür 3).

Fetal boyun tümörleri ve özellikleri Tablo 3’de belirtildi. Fetal teratomlar, çoğunlukla orta hatta oluşur ve anatomik olarak gonadal (%20) ve ekstragonadal (%80) olarak sınıflandırılır.¹⁰ Ekstragonadal teratomlar sırasıyla sakrokoksikeal (%40), pineal (%13.3), servikal (%13.1), nazofarengeal (%8), kalp (%7.5), mide (%2.6), mediasten (%2.6), göz (%2.4), yüz (%1.5), plasenta (%1.5) ve diğer nadir bölgelerde (%3) yerleşimlidir.¹¹ Servikal teratomlar 40.000 doğumda 1 rastlanan nadir tümörlerdir.² Çoğunlukla unilateral, anterior veya antero-lateral yerleşimli, çevre dokulara doğru ilerleyen, trakea veya özofagusu baskı yapan, genelde iyi huylu olan ancak malign potansiyel de taşıyabilen tü-



Figür 2: Ağızdan dışarı çıkan ve 3D ultrasonografide “şişirilmiş sakız balonu” şeklinde görülen Epulis (Neumann tümörü) b- Tahliye sonrası görüntüsü



Figür 3: Epignathus, heterojen yapıda hipo ve hiperekojenik alanlar içeren ağız boşluğunu dolduran ve ağızdan dışarı doğru çıkan bir kitle.(a- 2D USG, b-3D USG, c-Tahliye sonrası resim)

Tablo 3: Fetal boyun tümörleri ve özellikleri

Tümör Tip	Lokalizasyon	Ultrasonografi Bulguları	Boyunda Hiperekstansiyon	Vaskülarite	Prognoz
Teratom	Anterior Anterolateral	Çoğunluk solid kistik kısımlar polihidramnios	Evet büyükse	Yoğun	Kötü
Kistik Higroma	Posterior Posterolateral	Kistik	Hayır	Hayır	Kromozoma bağlı
Hemanjiyom	Herhangi bir yer	Kistik ve solid karışık	Hayır	Arteriyel ve venöz	Hidrops gelişebilir
Guatr	Anterior	Solid hiperekojen polihidramnios	Nadir	Hayır	

mörlerdir.^{3,6} Ultrasonografik olarak büyük (5-12 cm) solid ve kistik komponentler içeren multilokule, kalsifikasyonlar da olabilen kitlelerdir (Figür 4).¹² Polihidramnios eşlik eder ve fetal boyun hiperekstansiyondadır.³ Doğumun uygun koşullarda, çoğunlukla da EXIT işemi uygulanarak yapılması gerekir.³

Embriyolojik olarak lenfatik sistem kan damar sisteminden sonra gelişir.² Öncelikle subklavian ve anterior kardial venler hizasında 2 lenf kesesi oluşur ve buradan baş, boyun, kol ve göğüse doğru lenf damarları gelişir.² Lenf keseleri ile damarları arasındaki direnç bozukluğu lenfanjiyomların oluşmasına neden olur.² Kistik higroma, boyundaki lenf sisteminin konjenital kistik dilatasyonudur.³ Ultrasonografide boyunun posterior veya posterolateral bölümüne lokalize avasküler septalı kistik yapı şeklinde gözükür (Figür 5).



Figür 4: Servikal teratom, boyunda hipo ve hiperekojen alanlar içeren kitle



Figür 5: Kistik higroma, kafa arkasında septalı hipoekojen yapı, cilt ödemi ve batında asit (NIHF) (a,b USG görüntüleri, c- tahlili resmi)

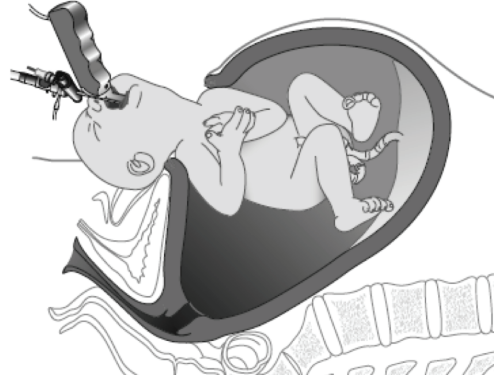
Kistik higromalar, kromozom (Turner, Down vb) ve genetik hastalıklar (Noonan sendromu vb) ile yakından ilişkilidir ve mutlaka bu açıdan araştırılmalıdır.² Nonimmün hidrops fetalise neden olabilirler.²

Kromozom problemi olmayan ve canlı doğan olgularda doğum sonrası sklerozan ajanlar (bleomisin gibi) ile tedavi edilebilir, ancak sklerozan tedavinin %11-52 oranlarında rekürrens riski vardır.^{3,6} Gebeliğin 3. trimesterinde boyunun ön tarafı, kol veya göğüs kafesinde lenfanjiomalar oluşabilir.⁶ Bunlar kromozom anomalileri ile ilişkili değildir, spontan regresyon olabilirler ve prognozları iyidir.⁶ Hemanjiomlar, boyunun herhangi bir yerinde ultrasonografik görüntü olarak plasenta kıvamında tümöral lezyonlar olarak görülürler (Figür 6).

EXİT (ex utero intrapartum tedavi) işlemi; Fetus boynundaki büyük ve yer kaplayan kitleler, larinks basısı veya laringomalasiye neden olarak doğum sonrası hava yolu obstrüksiyonuna yol açabilirler.⁶ Doğum sonrası göbek kordonu kesilmeden yenidoğanın solunum yolunun devamlılığını sağlamak için uygulanan işleme EXİT prosedürü adı verilmektedir (Figür 7).



Figür 6: Boyunda hemanjiyom, ensede hiperekojen (plasenta görünümünde) kitle



Figür 7: EXIT işleminin şematik görüntüsü

Elektif sezaryen işleminde fetusun başı uterus kavitesinden çıkartıldıktan sonra entübe edilerek fetusun solunum yolunun devamlılığı sağlanır. Fetusun oksijenizasyonunun, plasenta ile bağı kesilmeden 2 saate kadar sürdürülebileceği bildirilmektedir.¹³ EXİT prosedürünün maternal açıdan riski uterustan olabilecek maternal kan kaybıdır.⁶

Torakal, Abdominal ve Retroperitonal Tümörler

Fetusda toraksa lokalize tümörler çok nadirdir. Göğüs duvarında lenfanjiom, hemanjiyom veya hamartomlar olabilir.⁶ Mediastinal nöroblastom, teratom veya hemanjiyomlar mediastinal shift, polihidramnios ve akciğer hipoplazisine neden olabilirler.¹² Konjenital kardiyak tümörlerin sıklığı %0.01-0.05 oranında bildirilmektedir ve en sık rabdomiyom (%60-86) olmakla birlikte, fibrom, teratom, mikzom ve hemanjiom da saptanabilir.¹⁴ Fetal rabdomiyomlar ventrikül içinde hiperekojen kitle olarak gözlenirler, tek veya multipl olabilirler.¹² Rabdomiyomaların %50'sinden fazlası tuberoz skleroz ile ilişkilidir.¹⁵

Fetal tümörlerin yaklaşık %5'i karaciğer kökenlidir.¹² En sık fetal karaciğer tümörü hemanjiomdur.⁶ Hepatoblastom karaciğerin malign tümörüdür, solid hiperekojen nodül olarak gözlenir ve Beckwith-Wiedemann sendromu ile ilişkili olabilir.⁶ Fetal tümörlerin yaklaşık %5'i böbrek kökenlidir.¹² En sık rastlanan böbrek tümörü mesoblastik nefromadır.⁶ Ultrasonografik olarak fetal böbreklerde solid veya kistik kitle olarak gözlenir ve çoğunlukla polihidramnios eşlik eder.⁶ Nöroblastom, sempatik sinir sistemi hücrelerinden köken alan ve %90'ından fazlası adrenal bölgede lokalize malign konjenital tümörlerdir.^{6,12} Ultrasonografik olarak kistik, solid veya her ikisi birden görülebilir.⁶ İntrauterin dönemde karaciğer, plasenta ve umbilikal korda metastazlar yapabilir.⁶ Fetal katekolamin sekresyonuna bağlı olarak da annede preeklampsii gelişebilir.⁶

Sakrokoksigeal Teratom

Teratomlar 3 germ tabakasından (ektoderm, endoderm, mesoderm) dokular içeren embriyonik (matür veya immatür) veya ekstraembriyonik (koryokarsinom, yolk sak teratomu) tümörlerdir.¹⁶ Tümörün Hensen lenf bezindeki totipotansiyel hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁶ Matür teratomlar benigndir, inmatür teratomlar ise hücresel malign özellikler taşımalarına karşın çoğunlukla iyi prognoza sahiplerdir.¹⁷ Teratomlar vücudun orta hattında oluşmaya eğilimlidir ve çoğunlukla da sakrokoksigeal (%60) bölgede yerleşimlidir.¹⁶ Sakrokoksigeal teratomlar (SKT) konjenital tümörlerin en fazla görüleni olup, prevelansları 10.000 - 30.000 gebelikte 1 ve dışilerde erkeklere kıyasla 3-4 kat daha sık olarak bildirilmektedir.^{18,19,20} SKT'lar koksikse yapışıktır ve buradan pelvis, abdominal kaviteye veya vücudun dışına doğru büyürler.¹⁶ Tümörün büyüme şekli, Amerikan Pediatri Akademisinin, sakrokoksigeal tümörlerin lokalizasyonuna göre sınıflandırmasına dayanak oluşturur.²¹

Bu sınıflamaya göre;

Tip 1: Belirgin olarak pelvis ve sakrum dışı yerleşimli, çok az intrapelvik yerleşimi olan tümör

Tip 2: Çoğunlukla eksternal ancak belirgin intrapelvik yerleşimi de olan tümör

Tip 3: Dışardan görülebilen ancak çoğunlukla internal yerleşimli tümör

Tip 4: Tamamen internal az miktarda dışardan görülebilen tümör.

SKT'lerin intrapelvik kısımları arttıkça, kistik bölümleri azalır, tip 4 lezyonların %15'inden azı kistiktir.⁶

Doğum sonrası tanı konulan SKT'larda mortalite %5 dolayındayken, prenatal tanı konulan olgularda perinatal mortalite %13-50'lere yükselmektedir.^{22,23,24} Postnatal tanı konulan sakrokoksigeal teratomların %11-35'i maligndir.²⁵ Tümörde malign transformasyon riski yaş ile birlikte artar ve 1 ile 6 yaşlar arasında tanı konulanlarda %70'lere kadar yükselmektedir.²⁴ Prenatal tanı konulan olgularda perinatal mortalite başlıca kalp yetmezliği veya tümör damarlarından aşırı kanama nedenleriyle oluşmaktadır.^{22,24} Tümör, içinde oluşan yeni damarlardaki düşük basınç nedeniyle arteriovenöz malformasyon gibi hareket ederek büyüyen kitle etkisiyle de yüksek debili kalp yetmezliği, polihidramnios, fetal hidrops ve ölüme yol açabilir.^{6,26}

Rutin prenatal ultrasonografi ile SKT'ların %50-82'sine prenatal dönemde tanı konabilmektedir.²⁴ Teratomlar kaotik görünümlü solid ve kistik yapılardan oluşur. SKT'lar fetusun poposunda sakrumdan dışarı doğru çıkan değişik büyüklükte heterojen (solid ve kistik) kitle olarak görülür (Figür 8).³ Kitlenin komşu organlara basısına bağlı bulgular da ortaya çıkabilir (ör., mesaneye basıya bağlı yer değiştirmesi veya üreter basısına bağlı hidronefroz vb).



Figür 8: Sakrokokosigeal teratom, hipo ve hiperekojen alanlar içeren, vasküler, vücut dışına doğru büyümüş kitle (a,b); c-Doğum sonrası resmi

Tümör içindeki AV malformasyonlara bağlı fetal hidrops bulguları, intratümoral kanamaya bağlı fetal anemi bulguları oluşabilir.^{3,6} Ayrıca tümörden transudasyon, anemi ve intratümoral kanamaya bağlı polihidramnios da eşlik edebilir.⁶ Fetal MRI tümörün sephalik uzanım yerini belirlemede ve lezyonun daha iyi görüntülenmesinde yardımcı olabilir.^{16,27} SKT'lerde karyotip anomalisi olasılığı çok düşüktür.¹⁶ İmperfore anüs, rektovaginal fistül ve sakral agenezi SKT'ye en sık eşlik eden ilave anamolilerdir.¹⁰ Prenatal dönemde tümörün malign karakterini belirlemek mümkün değildir. Ancak doğum sonrası geçen sürede malign potansiyelinin arttığı ve mümkün olan en kısa sürede tümör rezeksiyonunun yapılması gerektiği bilinmektedir.¹⁶

Tümörün büyüklüğü, tanı haftası, kompozisyonu, büyüme hızı, damarlanması, kalp yetmezliği bulgularının varlığı ve polihidramnios kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir.^{3,6,10,16,24} Otuz haftanın altında prenatal tanı konulan olgularda perinatal mortalite, üzerinde tanı konulanlara kıyasla daha yüksektir.¹⁰ Plasentomegali ve hidrops fetalis fetal kayıp riskini artıran faktörlerdir.^{24,28} Tümör hacmi fetal ağırlık oranının (TFR) 24 gebelik haftasından önce 0.12'nin üzerinde olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.^{29,30} Tümör kitlesinin %50'sinden fazlasının solid olduğu olgularda, kistik olanlara kıyasla perinatal mortalitenin yüksek olduğu gösterildi.²⁹ Tümör büyüme hızının fazla olması (haftada $>165 \text{ cm}^3$) in utero ölüm ve perinatal mortalite oranlarını arttırdığı bildirilmektedir.^{31,32} Tümörün solid komponentindeki artışın, metabolik gereksinim ve fetal kardiyak fonksiyon üzerindeki yükü daha fazla arttırdığından, kötü prognoz üzerine kistik kısmındaki artışa kıyasla daha etkili olduğu düşünülmektedir.³² Küçük ($<10 \text{ cm}$), yavaş büyüyen, damarlanması az veya büyük ($>10 \text{ cm}$) ancak kistik komponenti fazla, yavaş büyüyen veya damarlanması az olan lezyonlar iyi prognozlu, büyük ($>10 \text{ cm}$) veya hızla büyüyen ($>8 \text{ mm/hafta}$), damarlanması fazla veya fetal kalp yetmezliği bulguları olan lezyonlar ise kötü prognozlu olarak değerlendirilmektedir.¹⁶

Sakrokokosigeal teratomların antenatal takibinde, 24 gebelik haftasından sonra 2 hafta da bir, tümör kitlesindeki büyüme, yapısındaki değişiklik, damarlanması, fetal aneminin

ve iyilik halinin değerlendirilmesi, fetal hidrops ve polihidramnios bulgularına bakılması önerilmektedir.² Sakrokoksigeal teratomların büyük bir kısmı intrauterin dönemde hemodinamik olarak stabildir ve doğum sonrası cerrahi müdahale uygulanır. Ancak küçük bir kısmı fetusta hemodinamik bozulmaya neden olur ve previable dönemde intrauterin minimal cerrahi müdahale gerekebilir. Tümör kitlesini küçültmek ve kalbin yükünü azaltmaya yönelik uygulanan intrauterin girişimler, radyofrekans ablasyon, laser (yüzeysel damarlara veya intersisyal), sklerizan tedaviler (damara alkol enjeksiyonu vb) ve ana damarlara koil uygulanması yöntemleridir.² Van Meigham ve ark'nın intrauterin minimal invaziv işlem uygulanan 34 olguyu içeren derlemelerinde surviv oranını hidrops bulguları olan fetuslarda %30 (6/20), hidrops bulgusu olmayanlarda da %67 (8/12) olarak bildirdiler.³³ Laser veya radyofrekans ile perkutenez intratumör ablasyon tekniklerinin en etkili teknikler olduğu kabul edilmektedir.³⁴ İntrauterin müdahalelerde erken doğum olasılığı yüksektir (ortalama doğum haftası 29.7 ± 4.0 hafta) ve perineal cilt ve gluteus kası nekrozu, iskial ve femur başı hipoplazisi ve siyatik sinir hasarı gibi komplikasyonları da bildirilmektedir.^{2,33}

Sakrokoksigeal teratomların doğumları planlı yapılmalıdır. Pediatrik cerrah ve neonatolog bulunmalıdır, teratomdan olabilecek kanama açısından hazırlıklı olunmalıdır. Kitlenin büyüklüğü 5 cm'den küçük tümörler vaginal doğurtulabilir, 5 cm'den büyük olanlar, hemodinamik bozukluğu olanlar ve damarlanması fazla olup kanama riski yüksek olanlar sezaryen ile doğurtulmalıdır.² Sezaryen sırasında da tümör üzerindeki damarlardan kanama olabilir, bu açıdan dikkatli davranılmalı gerekirse klasik insizyon ile sezaryen yapılmalıdır.²

İn utero tanısı konan, kalp yetmezliği bulguları olmayan, miadına yakın doğan ve doğum sonrası erken dönemde cerrahi müdahaleleri uygulanan olgularda surviv %90'nın üzerindedir.^{2,10} SKT'ların çoğu iyi huyludur ve total olarak eksize edildiklerinde rekürrens riski düşüktür.² Tümör kitlesi içinde immatür elemanlar olabilir ancak neonatal dönemde çıkartılır ise malign etki oluşturmazlar.² Cerrahi rezeksiyon işleminin üriner ve gastrointestinal komplikasyonları olabilir.² Cerrahi rezeksiyon sonrasında lokal nüks ve uzak metastazlar açısından takipleri yapılmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Woodward PJ, Sohaey R, Kennedy A, Koeller KK (2005) A comprehensive review of fetal tumours with pathologic correlation. *Radiographics* 25:215-42
- 2- Everett TR, Pratt R, Butler CR et al (2020) Fetal Tumors. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 443- 453
- 3- Tsikhanenka I, Jeanty P (2015) Fetal Tumours. In Coady AM, Bower S (eds) *Twining's Textbook of Fetal Abnormalities* 3rd edition. Churchill Livingstone, Elsevier pp 535-560

- 4- Arslan E, Usul H, Baykal S et al.(2007) Massive congenital intracranial immature teratoma of the lateral ventricle with retro-orbital extension: a case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 43:338–42
- 5- Milani HJ, Araujo Júnior E, Cavalheiro S et al (2015) Fetal brain tumors: Prenatal diagnosis by ultrasound and magnetic resonance imaging. *World J Radiol*, 7: 17-21
- 6- Sharp A, Alfievic Z (2016) Fetal Tumours. In Kumar B, Alfievic Z (eds) *Fetal Medicine*. Cambridge University, pp 192-200
- 7- Vazquez E, Castellote A, Mayolas N,et al.(2009) Congenital tumours involving the head, neck and central nervous system.*Pediatr Radiol*, 39: 1158–72
- 8- Isaacs H.(2009) Fetal brain tumours: a review of 154 cases. *Am J Perinatol*, 26:453
- 9- Zieliński R, Respondek-Liberska M (2016) The role of prenatal ultrasound assessment in management of fetal cervicofacial tumors *Arch Med Sci*, 4: 850-855
- 10- Piero JL, Sbragia L, Scorletti F et al (2016) Management of fetal teratomas. *Pediatr Surg Int*, 32:635–647
- 11- Isaacs H Jr (2004) Perinatal (fetal and neonatal) germ cell tumors. *J Pediatr Surg*, 39:1003–1013
- 12- Cho JY, Lee YH (2014) Fetal tumors: prenatal ultrasonographic findings and clinical characteristics. *Ultrasonography*, 33:240-251
- 13- Lazar D , Olutoye OO , Moise KJ Jr, et al. (2011) Ex-utero intrapartum treatment procedure for giant neck masses-fetal and maternal outcomes . *J Pediatr Surg*, 46: 817–22.
- 14- Isaacs H Jr. (2004)Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr Cardiol*, 25:252-273
- 15- Chao AS, Chao A, Wang TH, et al. (2008) Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31:289-295
- 16- Gucciardo L, Uyttebroek A, Wever ID et al.(2011) Prenatal assessment and management of sacrococcygeal Teratoma. *Prenat Diagn*, 31: 678–688
- 17- Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al. (1998) Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol*, 22: 1115–1124
- 18- Tonks A, Ayed A, Lander A, Kilby M. (2014) Sacrococcygeal Teratoma: prenatal diagnosis, prevalence, and survival in an 18 year population-based cohort from an NHS region. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99 Suppl, 1: A96–A97.
- 19- Swamy R, Embleton N, Hale J. (2008) Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn*, 28: 1048–1051
- 20- Sananes N, Javadian P, Britto ISW et al (2016)Technical aspects and effectiveness of percutaneous fetal therapies for large sacrococcygeal teratomas: cohort study and literature review *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47: 712–719
- 21- Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. (1974) Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr Surg*, 9: 389–398
- 22- Wohlmuth C, Bergh E, Bell C et al (2019) Clinical Monitoring of Sacrococcygeal Teratoma *Fetal Diagn Ther*, 46:333–340
- 23- Usui N, Kitano Y, Sago H, et al. (2012) Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. *J Pediatr Surg*, 47:441-447
- 24- van Heurn LJ, Coumans ABC, Derikx JPM et al (2021) Factors associated with poor outcome in fetuses prenatally diagnosed with sacrococcygeal teratoma *Prenat Diagn*, 41:1430–1438
- 25- Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG et al (1998) Longterm outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Childrens Cancer Group. *J Pediatr Surg*. 33:171-176

- 26- Miegheem TV, Al-Ibrahim A, Deprest J et al (2014) Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43: 611–619
- 27- Henry Adekola, Swati Mody, Elena Bronshtein et al (2015) The Clinical Relevance of Fetal MRI in the Diagnosis of Type IV Cystic Sacrococcygeal Teratoma-A Review, *Fet Pediat Pathol*, 34:31-43
- 28- Flake AW, Harrison MR, Adzick NS et al (1986) Fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg*, 21:563–566
- 29- Akinkuotu AC, Coleman A, Shue E, et al. (2015) Predictors of poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a multiinstitutional review. *J Pediatr Surg*. 50:771–774
- 30- Rodriguez MA, Cass DL, Lazar DA, et al.(2011) Tumor volume to fetal weight ratio as an early prognostic classification for fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg*, 46:1182–1185
- 31- Coleman A, Shaaban A, Keswani S, Lim FY. (2014) Sacrococcygeal teratoma growth rate predicts adverse outcomes. *J Pediatr Surg*, 49:985–989
- 32- Ayed A, Tonks AM, Lander A, Kilby MD(2015) A review of pregnancies complicated by congenital sacrococcygeal teratoma in the West Midlands region over an 18-year period: population-based, cohort study. *Prenat Diagn*, 35:1037–1047
- 33- Van Miegheem T, Al-Ibrahim A, Deprest J, et al. (2014) Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43:611–9
- 34- Litwińska M, Litwińska E, Janiak K et al (2020) Percutaneous Intratumor Laser Ablation for Fetal Sacrococcygeal Teratoma. *Fetal Diagn Ther*, 47:138–144.

Bölüm 20 | Fetal Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ayşe Kalyoncu Uçar, İbrahim Adaletli

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), fetusun ve gebelik yapılarının ayrıntılı görüntülenmesi amacıyla günümüzde giderek artan oranda kullanılmaktadır. 1980'li yıllarda MRG, fetusun değerlendirmesi amacıyla kullanılmaya başlanmış ancak o yılların cihaz teknolojisine bağlı görüntüleme zamanının uzunluğu nedeniyle kullanımında zorluklar yaşanmıştır. İlerleyen zaman içerisinde MRG'nin cihaz teknolojisindeki iyileşmeler sonucu kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. MRG, iyonizan radyasyon içermeyen, fetus üzerinde bildirilmiş herhangi bir yan etki ya da gecikmiş sekel etkisi olmayan noninvaziv bir tanısal inceleme yöntemidir. Fetusun değerlendirmesi ve takiplerde primer görüntüleme yöntemi ultrason (US) olmakla birlikte MRG, multip-lanar görüntüleme imkanı ve geniş inceleme alanı sayesinde US bulgularının doğrulanması gerektiği ve tanı için yetersiz olduğu olgularda fetusun ayrıntılı değerlendirmesini sağlayarak yardımcı ve tamamlayıcı rol oynar. Yumuşak doku kontrast çözünürlüğü yüksek olması sayesinde akciğer, karaciğer, böbrek, bağırsak gibi fetal yapıların ayırt edilebilmesini mümkün kılar.¹ Ayrıca US inceleme için kısıtlayıcı faktörler olan obezite, fetal pozisyon veya oligohidramnios gibi durumlar MRG için engel oluşturmamaktadır.²

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR)'nin MR güvenliğine ilişkin bildirisinde, hamile hastalarda risk-fayda değerlendirmesine göre çalışmanın yapılması gerekli ise ve iyonize olmayan diğer tanısal görüntüleme yöntemlerinin yetersiz olduğu olgularda herhangi bir dönemde MRG yapılabileceği belirtilmektedir.³ Ancak, gelişmekte olan fetus üzerindeki potansiyel risk ve fetal MRG'nin fetusun küçük boyutu ve aşırı hareketi gibi nedenlerin fetal MRG için kısıtlayıcı olması nedeniyle 17-18. gebelik haftasından önce MRG tercih edilmemektedir.⁴

MRG, fetusun tam bir anatomik incelemesi ya da tarama yöntemi olarak değil, belirli bir anatomik bölgenin değerlendirilmesi için kullanılır, böylece fetal anomalilerin saptanmasında ve ayırıcı tanısında doğruluk oranını arttırmakta ve hastanın yönetimine önemli katkı sağlamaktadır. Amerikan Radyoloji Koleji- Pediatrik Radyoloji Derneği'nin yayınladığı kılavuza göre fetal MRG için primer endikasyonlar Tablo 1'de verilmiştir.⁴ Ancak fetal MRG'nin bu endikasyonlarla sınırlı olmadığı da ayrıca vurgulanmıştır. MRG için en yaygın endikasyon santral sinir sistemi (SSS) değerlendirmesidir. SSS' de sıklıkla ventrikülo-megali olgularında altta yatan ya da eşlik edebilecek patolojileri araştırmak ve korpus kallozum disgenезisi, kortikal gelişim malformasyonları ve posterior fossa gibi US ile kolayca tanım-

lanamayan morfolojik beyin anormalliklerini ortaya koymak için kullanılır.^{4,5} Ayrıca MRG, US ile gösterilmeyen ince nöral tüp kusurlarını saptayabilir ve kusurun seviyesini belirleyebilir.^{4,5} Fetal MRG için bir sonraki yaygın endikasyon şüpheli toraks lezyonlarının değerlendirilmesidir. Konjenital pulmoner havayolu malformasyonlarının ve yer kaplayan kitlesel lezyonların değerlendirmesinde MRG önemli katkılar sağlamaktadır. Konjenital diyafram hernilerinde akciğer volümü ve herniye olan karaciğer, bağırsak ansları gibi yapıların torasik kavite içerisinde ayırt edilmesinde US'ye üstündür.¹ Ayrıca boyun veya toraks kitlelerinin hava yolu ile ilişkisinin değerlendirilmesine olanak verir.

Tablo 1: Fetal MRG endikasyonlar

Fetal organ sistemi	Endikasyon	Patolojiler
SSS	Konjenital anomaliler	Ventrikülomegali, holoprozensefali, korpus kallozum disgenезisi, posterior fossa anomalileri, kortikal gelişim malformasyonlar
	Genetik geçişli hastalıklar	Tüberoz skleroz
	Vasküler anomaliler	Vasküler malformasyon, hidranensefali, infarkt,
Omurga	Konjenital anomaliler	Nöral tüp defekti, sakrokoksigeal teratom, kaudal regresyon/sakral agenezi, sirenomeli, vertebral anomaliler
Kafatası, yüz ve boyun	Yüz ve boyun kitleleri	Venolenfatik malformasyonlar, guatr, hemanjiyom, teratom, fasiyal kleftler Fetal havayolu obstrüksiyonlarının değerlendirilmesinde de (aileyi bilgilendirme, prenatal hasta yönetimi, doğumun planlanması ve postnatal tedavi süreci üzerine etkili) MRG faydalı olabilir
Toraks	Toraks kitleleri ve konjenital anomaliler	Konjenital pulmoner havayolu hastalıkları (konjenital kistik adenomatoid malformasyon, pulmoner sekestrasyon, konjenital lobar amfizem), konjenital diyafram hernileri, efüzyonlar

Devam ediyor →

	Fetal akciğer parenkiminin hacimsel değerlendirilmesi	Oligohidramniyosa bağlı pulmoner hipoplazi, göğüs kafesi kitleleri veya iskelet displazileri
Abdomen, retroperiton ve pelvis	Kitleler ve anomaliler	Abdominal kist etyolojisini saptama, Hemanjiyom, nöroblastom, sakrokoksigeal teratom, renal veya suprarenal kitlelerin boyut ve yerini saptama, Kloaka da dahil kompleks genitoüriner anomalileri değerlendirme Oligohidramniyosta renal anomalileri değerlendirme Megasis- mikrokolon gibi bağırsak anomalilerini değerlendirme
Monokoryonik ikiz komplikasyonları		İkizlere yapılacak lazer tedavisi öncesi vasküler anatominin belirlenmesi, Monokoryonik ikiz eşi ölümü sonrası morbiditenin değerlendirilmesi, Yapışık ikizlerde anatominin ortaya konulması
Fetal cerrahi değerlendirmesi		Meningomiyelosel, sakrokoksigeal teratom, havayolu obstrüksiyonu yapan boyun kitleleri veya konjenital üst havayolu obstrüksiyonları gibi süreçler, göğüs kafesi kitleler

MRG, fetal abdomen değerlendirmesinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Abdominal kit-
lelerin karakterizasyonunu sağlamada, anatomik orjini ve komşuluklarını belirlemede
yardımcıdır. Mekonyumun karakteristik sinyal paterni sayesinde MRG, belirgin bağırsak
dilatasyonunu kistik lezyonlardan kolayca ayırt edebilir.¹ Ayrıca US inceleme için kısıt-
layıcı bir faktör olan oligohidramniyoz gibi durumlarda üriner sistem başta olmak üzere
abdominal anomalilerin değerlendirilmesine olanak verir.^{1,2}

Fetal MRG ile bu bölümde amaç; radyologlar ve klinisyenler için literatür verileri ışık-
ğında fetal MRG performansı, kullanım alanları ve yorumlanmasına pratik bir yaklaşım
sağlamaktır. Ve yazının devamında çekim öncesi hasta hazırlığı, çekim tekniği ve akabin-
de sık karşılaşılan patolojilere organ sistemleri temelinde ağırlık verilerek, patolojilerin
MRG bulgularına sistematik bir yaklaşımla değinilecektir.

Fetal MRG öncesi hazırlık

Doğru bir MRG değerlendirme için hastanın öncesinde yapılmış iyi bir US incelemesi olmalıdır. US incelemedeki bulgular MRG endikasyonunu ve odaklanılacak bölgeyi belirlemede yol göstericidir. Çünkü MRG, fetusun incelemesinde rutin bir tarama yöntemi değil US incelemede saptanan soruna yönelik problem çözücü ve tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemidir. Doğru bir değerlendirmenin sağlanabilmesi için ise doğru çekim protokolünün belirlenmesi şarttır ve bütün bu sürecin doğru ve verimli bir şekilde ilerleyebilmesi ancak klinisyen ve radyoloğun iletişimi ile sağlanabilir. Fetal MRG çekimi öncesi anne incelemenin neden ve nasıl yapılacağı, ne kadar süreceği ve fetus açısından güvenliği konusunda bilgilendirilmeli ve bilgilendirilmiş onam formu alınmalıdır. Gebelik yaşı MRG istek belgesinde belirtilmelidir. Annenin incelemeden 4 saat öncesinde oral alımının kesilmesinin fetal hareketi ve buna bağlı oluşabilecek hareket artefaktlarını azaltacağı düşünülmektedir. Ayrıca annenin mesaneyi inceleme öncesi boşaltması çekim sırasında rahat olmasını sağlayacaktır.⁵ Geliştirilen hızlı MRG sekansları sayesinde fetal hareket artefaktları azaldığından fetal sedasyona ihtiyaç duyulmamaktadır.^{6,7}

Fetal MRG tekniği

İnceleme için anne supin pozisyonunda yatırılır. Ancak annenin supin pozisyonu tolere edemediği ileri gebelik haftası gibi durumlarda çekim sol lateral dekübitis pozisyonunda gerçekleştirilebilir. Ayrıca klostrofobik hastalarda gantri içerisine önce ayaklar alınarak çekim yapılabilir. İnceleme yaklaşık 15 dakika sürmekte ancak fetal hareketler, çoğul gebelik ve kompleks malformasyonlar süreyi uzatabilmektedir. İntravenöz gadolinyumlu kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrast maddenin plasentayı geçerek fetal mesane ile amniyon sıvısında görüldüğü ispatlandığından intravenöz kontrast madde kullanılmamalıdır.⁸

Birçok radyoloji biriminde yaygın olarak 1,5 tesla (T) MR cihazları kullanılmaktadır. 3T MR cihazlarıyla yapılan birçok fetal MRG çalışması da yayınlanmıştır. Tesla gücü MR cihazının manyetik alan gücünü ifade etmekte, manyetik alan gücünün artması da sinyal gürültü oranının artmasına bağlı olarak rezolüsyonun artması ve görüntüleme süresinin kısılması anlamına gelmektedir. Tesla gücü yüksek cihazların en önemli dezavantajlarından biri SAR (specific absorbtion rate) olarak tanımlanan absorbe edilen enerjidir. 3T MR cihazı ile yapılan fetal inceleme sırasında alınan SAR değerlerinin FDA tarafından kabul edilen limitlerin altında olduğu bildirilmiştir.⁹

MRG çekiminde, incelenecek fetal alanın ve uterusun boyutuna göre faz dizilimli yüzeyel koiller kullanılır. Hasta magnet içerisine yüzeyel koil ile sığmıyorsa vücut koili kullanılması önerilmektedir.¹⁰

Fetal MR görüntülemede T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler elde etmek için çeşitli hızlı MRG sekansları kullanılır. Bu sekansların adları ve kısaltmaları, MR cihaz üreticilerine göre de-

ğışmektedir. Bununla birlikte, fetal görüntülemeye en yaygın olarak kullanılan sekans single-shot fast spin-echo (SSFSE) sekansıdır. Bu sekansta görüntü tek TR (Repeat Time) süresinde elde edildiğinden, fetal hareket elde edilen tek kesiti etkiler.

MRG çekiminde başlangıç olarak uterusu göre planlanmış üç ortogonal düzlemde, geniş görüntüleme alanı [field of view, FOV]] ile 6-8 mm kalınlıkta ve 1-2 mm kesit arası boşluk bırakılarak hızlı single shot teknikle T2 ağırlıklı sekans (steady state free precession (SSFP) veya half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE)) kullanılarak kılavuz görüntüler elde edilir.¹⁰ Bu görüntülerin alınması sırasında fetusun hareketi nedeniyle oluşabilecek sorunlardan kaçınmak için her planda alınan görüntü sonraki için kılavuz görüntü olarak kullanılır. Takiben incelenecek anatomik bölgeyi yakın plan görüntülemek için daha küçük FOV değerlerinde hem HASTE hem de true fast imaging with SSFP (TRUFI) sekanslar alınır.

T2 hızlı sekanslardan sonra T1 ağırlıklı gradient eko sekanslar (ultrafast gradient echo ya da turbo fast low-angle shot (FLASH) alınır. SSFSE sekansının aksine, gradyan eko kesitlerinde tüm kesitler aynı anda alındığından hareket artefatlarından hepsi birlikte etkilenir.¹¹ Yağ, kan, kalsifikasyon gibi içeriklerin yanı sıra fetusta tiroid, karaciğer ve mekonyum içeriği T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyal özellikleri ile kolayca seçilebilir.⁵ Ayrıca gebeliğin ileri haftalarında, kemik iliği ve normal kemik gelişim evrelerinin incelenmesi için T1 ağırlıklı sekanslar kullanılabilir.¹²

Santral sinir sistemi incelemelerinde T2 ve T1 ağırlıklı kesitlere ek olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) sekansları eklenebilir. DAG, hem gelişimsel, hem de destrüktif beyin süreçleri için potansiyel uygulamalara sahiptir. Ayrıca ikiz-ikiz transfüzyon sendromu gibi durumlarda laser koagülasyon tedavi sonrası olası iskemik ve hemorajik olayların saptanmasında ve ayırımında US' ye üstündür.

Fetal MRG Değerlendirmesi

Uygun endikasyon, inceleme alanı ve parametreleri ile elde olunan fetal MRG çekimi sonrası bir diğer önemli aşama tetkikin en doğru şekilde yorumlanmasıdır. Bunun için fetal anatomiye, fetusun gelişim basamaklarını ve sürecini bilmek, patolojileri normal bulgulardan ayırt edebilmek önemlidir. Fetal gelişimin doğru değerlendirilebilmesi açısından tetkikin gebeliğin hangi haftasında yapıldığı bilinmelidir. Ayrıca US bulguları ve MRG için endikasyon oluşturan sebeplerin radyoloğa iletilmesi tetkiki doğru planlama ve değerlendirmede verimi artıracaktır.

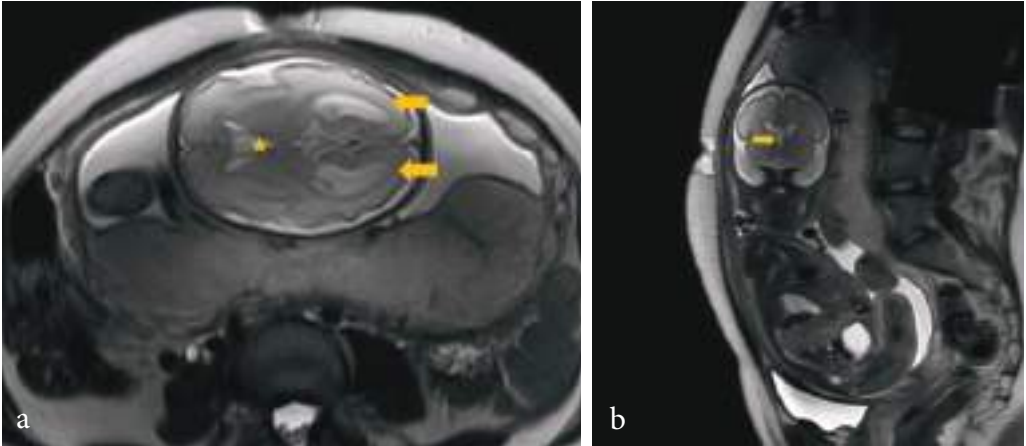
Fetal Santral Sinir Sistemi

Fetal MRG'nin en sık endikasyonu santral sinir sistemi incelemesidir. Santral sinir sisteminin değerlendirmesinde multiplanar görüntüleme imkanı ile MRG, US incelemeden daha üstündür. Ayrıca kalvaryal kemik dokunun görüntülemeyi engellediği kortikal malfor-

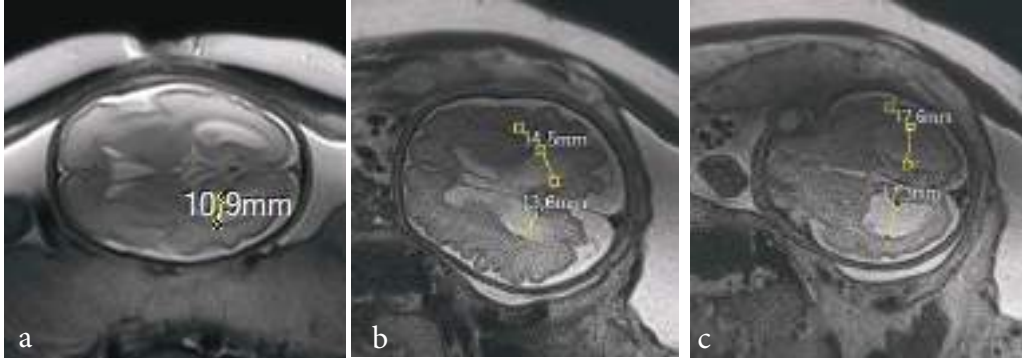
masyon gibi patolojilerin değerlendirmesinde MRG' nin katkısı önemlidir. MRG'deki teknolojik gelişmeler sayesinde 3 boyutlu görüntüleme olasılığı, MR spektroskopi, difüzyon tensor ve fonksiyonel MRG gibi fetal gelişimi inceleyen çalışmalar gelecekte gen tedavisi benzeri yöntemler için ufuk açıcı olabilir.^{13,14}

Santral sisteminin değerlendirmesi ventriküler sistem, korpus kallozum, serebral parankim ve posterior fossa alt başlıkları altında incelenebilir.

Ventriküler sistem: Fetal patolojiler içerisinde en yaygın MRG endikasyonu ventrikülomegalidir.¹⁵ Ventriküler atrium düzeyinde yapılan ölçümde ventrikül genişliği 10 mm altında olmalıdır.¹⁶ Herhangi bir gebelik haftasında bu ölçümün artması ventrikülomegali olarak tanımlanır (Figür 1). Lateral ventrikül ölçümlerinin 10-12 mm olması hafif ventrikülomegali, 12-15 mm olması ılımlı ventrikülomegali ve 15 mm'den büyük olması ağır ventrikülomegali olarak kabul edilmektedir (Figür 2). Ancak ventrikül genişliği değerlendirilirken lateral ventriküllerin oksipital hornlarının 23. gebelik haftasına kadar ön boynuzlara göre fizyolojik olarak orantısız genişleme gösterebileceği ve sonrasında bu genişlemenin azalacağı akılda tutulmalıdır.¹⁶ Ventrikülomegali gelişimsel, destrüktif ve obstrüktif süreçlere bağlı olarak gözlenebilir. Bu izole bir durum olabileceği gibi diğer korpus kallozum disgenезisi, kortikal malformasyon anomalileri, Chiari-2 malformasyonu, aquaduktus stenozu gibi birçok gelişimsel anomali ile birliktelik gösterebilir. Bu anomalilerin birlikteliğinin saptanması fetus prognozu açısından belirleyici olacağından, MRG değerlendirmenin US incelemeye tamamlayıcı rolü büyüktür.¹⁷

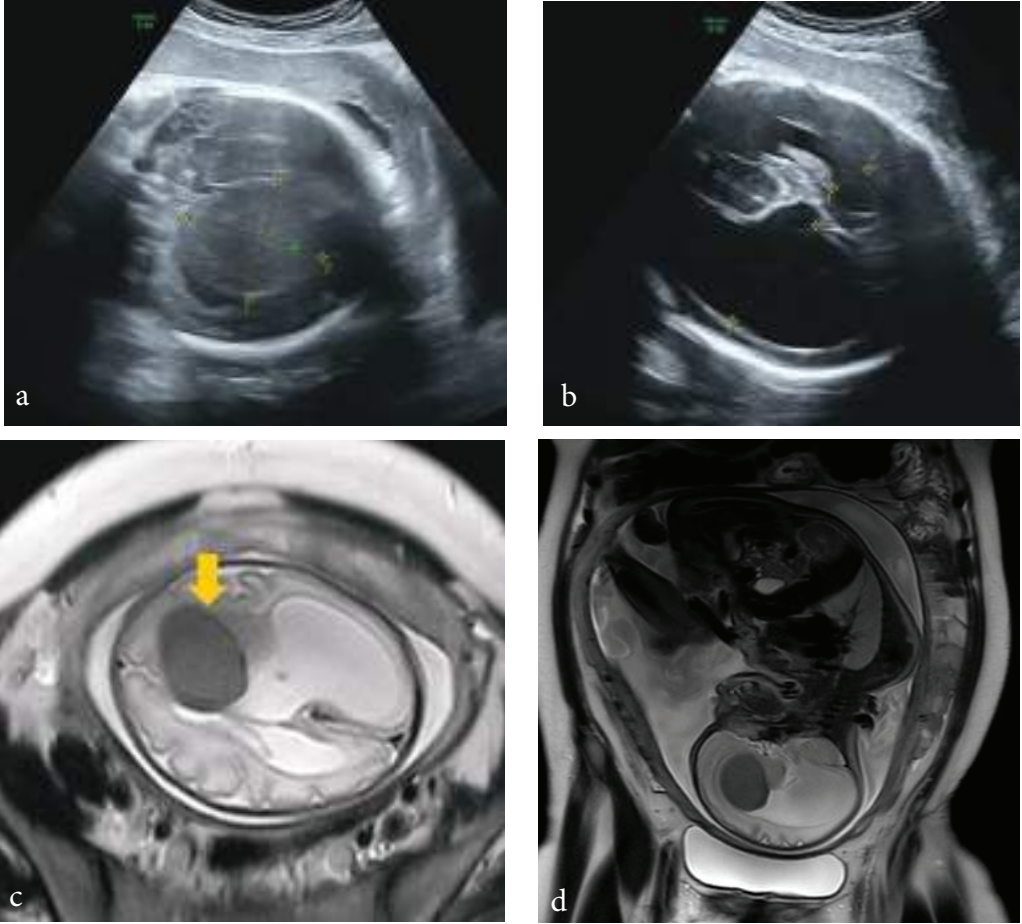


Figür 1: 28. gebelik haftasındaki olguya ait MRG incelemesinde; a- aksiyel, b- koronal T2 ağırlıklı kesitlerde lateral ventriküllerin atriumları ok ile işaretli olarak hafif geniş izleniyor. Kavum septum pellucidum mevcut olup aksiyel kesitte yıldız, koronal kesitte ok işareti ile gösteriliyor.

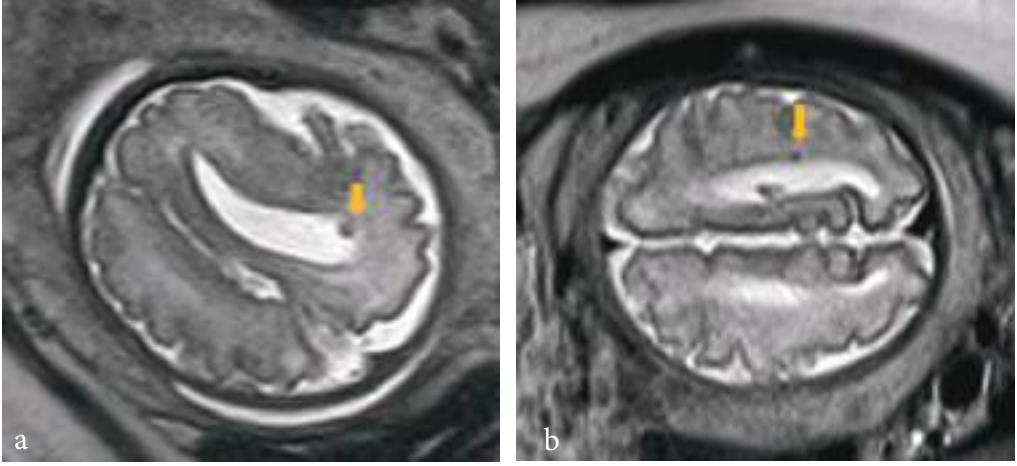


Figür 2: Farklı gebelik haftasındaki 3 ayrı izole ventrikulomegali olgusunda sırasıyla a-hafif, b-ılımlı ve c-ağır ventrikulomegali ile uyumlu ventrikül genişliği ölçümleri.

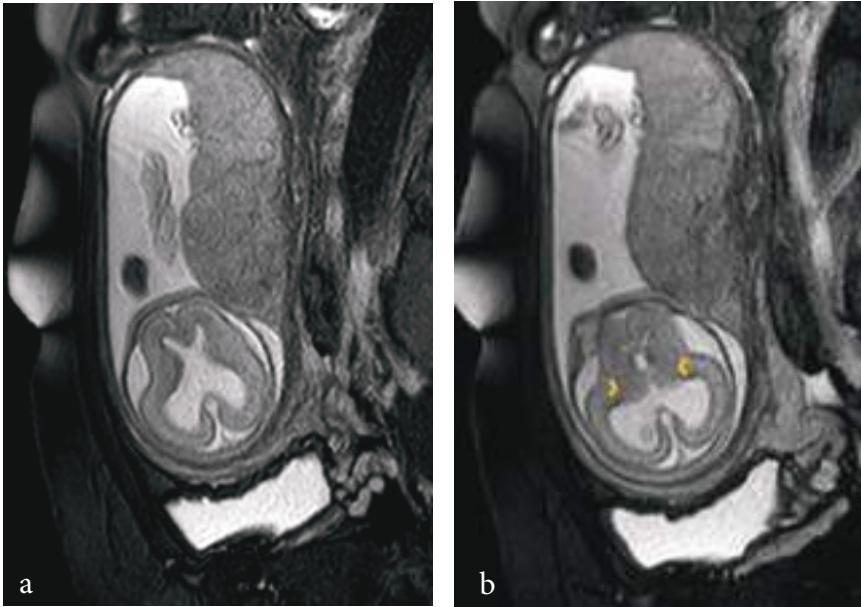
Ventrikül genişlemesine neden olabilecek obstrüktif yer kaplayan lezyonların yerleşimi, uzanım ve sinyal paterni gibi özelliklerin değerlendirilmesinde 3 plan değerlendirme imkanı sunması ile MRG, US'ye üstündür (Figür 3). Ventrikül genişliği ve şeklinin yanı sıra MRG incelemede ventrikül çevresinde tüberoskleroz benzeri patolojilerde gözlenebilen periventriküler nodüler heterotopilerin ayırt edilebilmesi de mümkündür (Figür 4). Ventriküler sistemi değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli yapı kavum septum pellucidumdur. 18-37. haftalar arasında görülmesi beklenen bu yapının izlenmesi izole bir durum olabileceği gibi holoprosensefali, septooptik displazi, korpus kallozum agenezisi gibi bazı anomalileri işaret edebilir. Embriyolojik gelişim sırasında prozensefalonun iki ayrı hemisfer ve ventriküle ayrışamamasına ait bir patoloji olan holoprosensefali, ağırdan hafife alobar, semilobar ve lobar olmak üzere 3 farklı formda görülebilir.⁵ Bu olgularda siklopi (orta hatta tek göz ve üzerinde burun benzeri tübüler yapı), etnosefali (ağır hipotolerizm, burun yokluğu) ve proboskis (gözlerin arasında ya da üzerinde buruna benzer tübüler yapı) ve yarı dudak gibi ağır yüz anomalileri ve meningomiyelosel, renal displazi, adrenal hipoplazi, renal kistler, omfalosel, özefagus atrezisi ve kalp defektleri çok sayıda anomali eşlik edebilir. En ağır formu olan alobar holoprosensefalide prozensefalon; sağ ve sol hemisferler, diensefalon, telensefalon, olfaktor bulbus ve optik traktus olarak ayrılmaz ve sonuç olarak tek amorf bir ventrikül, birleşmiş talamuslar, korpus kallozumun, falks serebrinin, olfaktor bulbusun ve optik traktusun oluşmaması ile sonuçlanabilir ve MRG'de at nalı şeklinde monoventrikül ve hemisferik fissür yokluğu gözlenebilir. Hastalığın ara formu olan semilobar holoprosensefalide ise beyin hemisferlerinde ventriküllerin parsiyel segmentasyonu, talamusların inkomplet füzyonu ile kısmi interhemisferik fissür veya falks (çoğunlukla posterior) gözlenir. Hastalığın en hafif formu olan lobar formunda ise ayrı beyin hemisferleri belirgin olarak izlenir (Figür 5).¹⁸



Figür 3: 34. gebelik haftasında US incelemede (a,b) asimetric ventrikülomegali ve frontal bölgede kitle görülmesi üzerine elde olunan MRG incelemede: c-aksiyel, d-sagittal T2 ağırlıklı kesitlerde sağda foramen monro lokalizasyonunda hipointens görünümde kitle lezyonu ve asimetric sağ ventrikül genişlemesi seçiliyor. Kitle lezyonu yerleşimi ve sinyal özellikleri ile tuberoskleroz olgularında gözlenen subependimal dev hücreli astrositom için karakteristik.



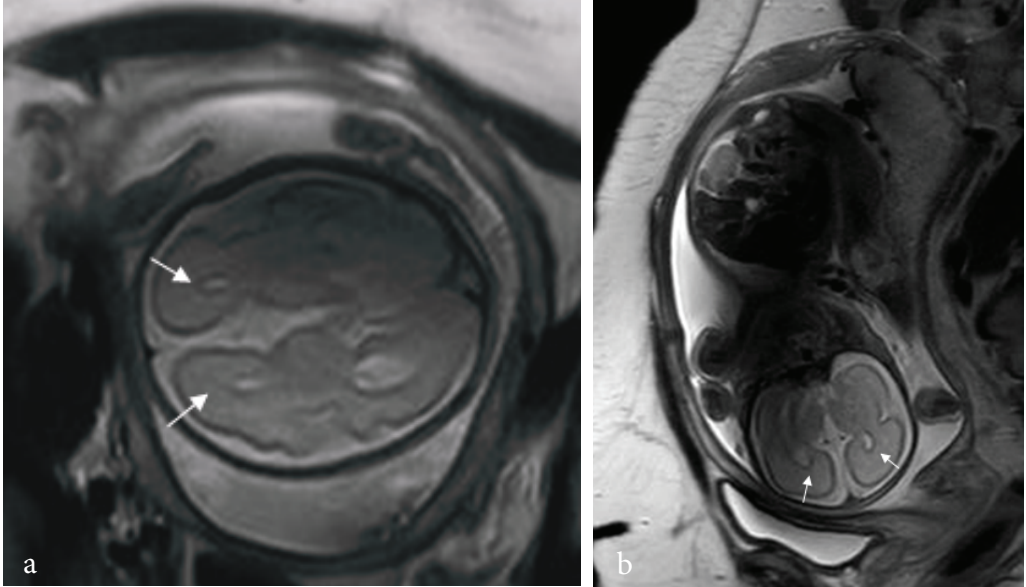
Figür 4: 28. gebelik haftasındaki olguya ait aksiyel T2 ağırlıklı MRG kesitlerinde ok ile işaretli olarak gösterilen subependimal hipointens nodüller olguda postnatal dönemde doğrulanan Tüberoskleroz tanısını düşündürmüştür.



Figür 5: 21. gebelik haftasındaki lobar holoprosensefali tanısı alan olguya ait aksiyel T2 ağırlıklı kesitlerde; a-her iki lateral ventrikül özellikle atrium düzeyinde daha belirgin olmak üzere kelebek şeklinde genişleme göstermekte, kavum septum pellucidum seçilmiyor. b- talamuslar separe görünümde ok ile gösteriliyor.

Korpus kallozum: MRG korpus kallozumun hipoplazi, parsiyel veya total agenezi gibi anomalilerinin değerlendirilebilmesine olanak sağlar.⁵ Korpus kallozum en iyi mid-sagittal planda ve hipointens olarak gözlenen C şeklinde bir yapıdır.² Aksiyel ve koronal planlar indirekt bulguların değerlendirilmesinde önemli katkı sağlar. Bu indirekt bulgular aksiyel planda ventriküllerin birbirine paralel seyir göstermesi, posterior hornlarda 'kolposefalik görünüm' oluşturan genişleme, serebral girusların interhemisferik yarığın etrafında ışınsal tarzda uzanımı, koronal planda frontal hornlarda 'Viking şapkası görünümü', 3. ventrikülün geniş ve yüksek yerleşimli olması ve her iki planda septum pellucidumun seçilememesi, interhemisferik mesafenin artması ve eşlikli interhemisferik kist/lipom varlığı olarak sayılabilir (Figür 6).¹⁹ MRG ile ek olarak korpus kallozum agenezisine eşlik edebilecek orta hat anomalileri, kortikal malformasyonlar, posterior fossa anomalileri gibi anomalilerin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilmesi US'ye göre önemli avantajdır.²⁰

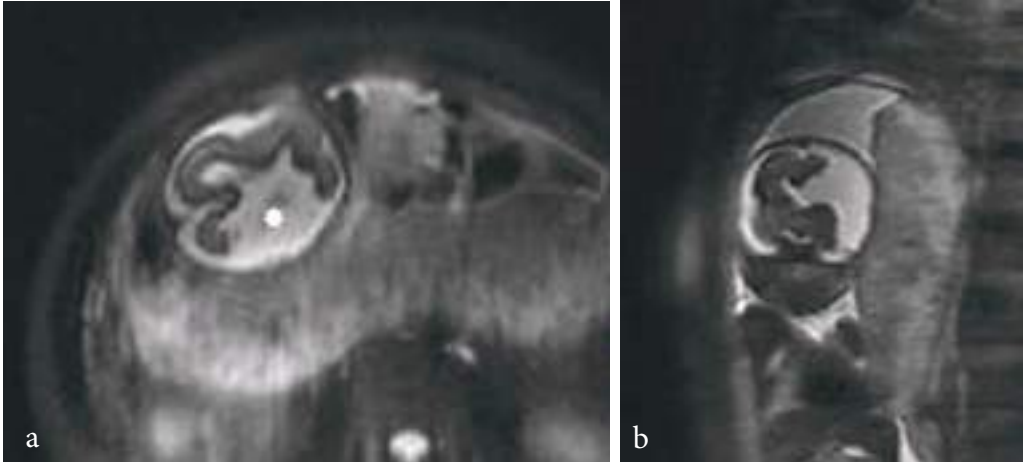
Serebral parankim: Normal fetal beyinde serebral hemisferlerin yüzeyi düz ve ventriküller belirgindir. Ancak fetal gelişim sırasında sulkuslar belirginleşmeye başlar. Sulkusların gelişim aşamalarını bilmek sulkasyon patolojilerini doğru değerlendirmek için önemlidir.



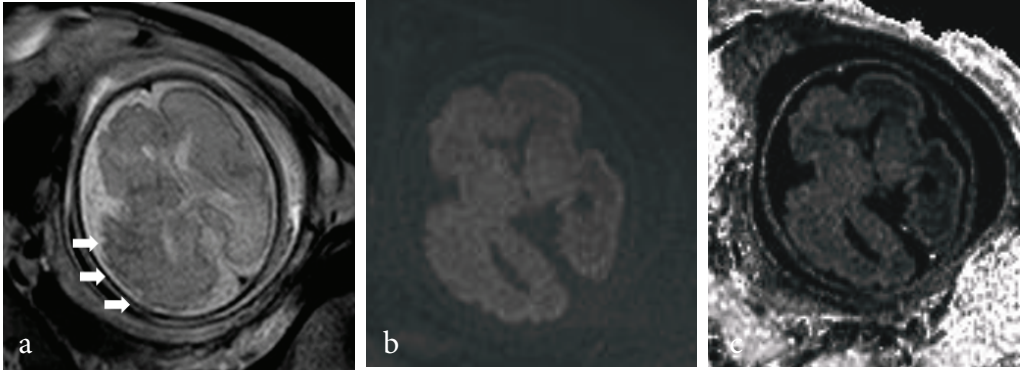
Figür 6: 25. gebelik haftasında US incelemede korpus kallozumun seçilememesi üzerine yapılan MRG incelemede; a-aksiyel T2 ağırlıklı kesitlerde her iki lateral ventrikülün birbirine paralel yerleşim gösterdiği oklarla gösteriliyor (kolposefalik görünüm). b-koronal T2 ağırlıklı kesitlerde frontal hornlar viking şapkası (oklar) görünümünde olup 3. ventrikül geniş ve kraniale doğru yer değiştirmiştir. Bulgular korpus kallosum agenezisini desteklemektedir. Beyinde eşlik eden başka patoloji saptanmamıştır.

Örneğin silvian fissür 16. hafta, parietooksipital ve hipokampal sulkuslar 22. hafta, kalkarin sulkus 24. hafta, santral sulkus 26. hafta, presantral ve postsantral sulkus 27. hafta itibarıyla görülmeye başlar. Sulkasyon paterni 34. haftadan sonra erişkin görünümü kazanır.²¹ Gestasyonel yaş ilerledikçe subaraknoid mesafe azalır. Sulkusların çok fazla olması polimikrogri, çok az olması lizensefali, sulkasyonun derin ve anormal yerleşimi ise şizensefali olarak gözlemlenebilir. Bu malformasyonları değerlendirebilmek için ince MRG kesitleri elde olunmalıdır (Figür 7 ve 8). Fetal serebral parankimin gelişimi sırasında gözlenen multitabakalı görünüm gebelik dönemine göre değişkenlik gösterir. Bu multitabakalı görünümün sebebi nöral hücrelerin 7. gebelik haftasında germinal matriksten başlayarak 22-24. haftalara kadar olan beyin yüzeyine doğru göçüdür. Erken dönemde germinal matriksin ventrikül çevresinde bant şeklinde T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens, intermediate tabakanın hafif hiperintens ve kortikal tabakanın hipointens görüldüğü 3 tabakalı bir görünüm izlenir. 24-27 gebelik haftası sonrası içten dışa ventriküler zon, periventriküler zon, intermediate zon, subplate ve kortikal zon olmak üzere 5 tabaka izlenir.²²

Fetal beynin gelişimi sırasında MRG değerlendirmesinde bilinmesi gereken bir diğer önemli süreç myelinleşme sürecidir. MRG incelemede myelinleşen alanlar beyaz cevherin protein ve lipid içeriğinin artmasına bağlı olarak T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak izlenir. İlk olarak beyin sapı posteriorunda izlenirken gebelik sonuna doğru korana radiataya ulaşır.²² T1 ağırlıklı görüntüler ayrıca serebral parankimde kanama varlığını ayırt etmede yardımcıdır.



Figür 7: 19. gebelik haftasındaki olguya ait MRG incelemede; a- aksiyel, b- koronal T2 ağırlıklı kesitlerde sol hemisferde açık dudaklı şizensefali ile uyumlu ventrikül ile birleşen geniş parankimal defekt izlenmekte. Ayrıca interventriküler septumun seçilemediği görülmüyor.

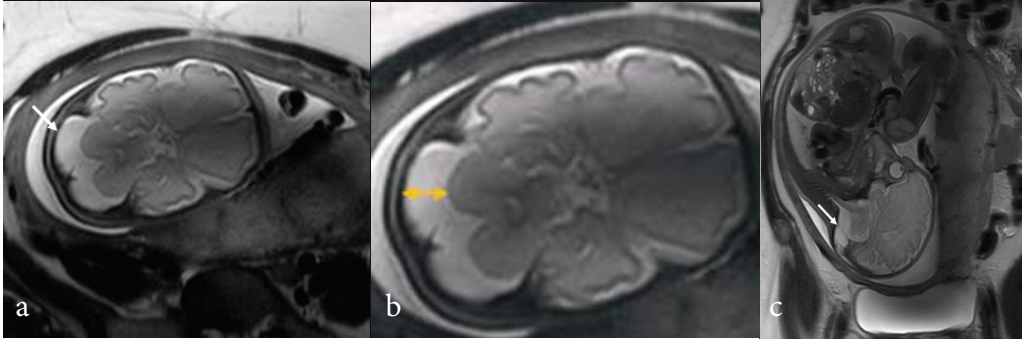


Figür 8: 28. gebelik haftasındaki olgunun MRG incelemesinde; a- aksiyel T2 ağırlıklı, b,c- difüzyon ağırlıklı kesitlerinde sol serebral hemisfer volümü sağa kıyasla asimetric artmıştır. Sol serebral korteks özellikle parietal düzeyde (ok ile işaretli) sulkasyon ve girasyonun normal morfolojide olmadığı, difüzyon ve ADC görüntülerde korteks beyaz cevher ayırımının yapılmadığı polimikrogri ile uyumlu görünüm izleniyor.

Posterior fossa: Posterior fossada değerlendirilmesi gereken yapılar serebellar hemisferler, vermis, sisterna magna, 4. ventrikül ve eşlik edebilecek anomaliler açısından beyin sapıdır. Fetal MRG posterior fossanın morfolojik ve biyometrik olarak değerlendirilebilmesini mümkün kılar. Posterior fossanın global hacmini, tentoryum ve serebellar tonsillerin konumunu net bir şekilde gösterir. Serebellar hemisferlerin volümü ve transserebellar çap ölçümü serebellar hipoplaziler açısından önemlidir. Pontoserebellar hipoplazi ve Joubert sendromu gibi patolojilerin tanınabilmesi açısından beyin sapının boyutu ve şekli de dikkate alınmalıdır.²³

Blake poş kisti 4. ventrikülün infraserebellar alana doğru kistik genişlemesi olup vermisin ve tentoryumun normal olması beklenir. Serebellar hemisferlere orta hattan hafif bir bası etkisi gözlenebilir.²⁴ Dandy Walker (DW) malformasyonu en sık görülen posterior fossa anomalisi olup posterior fossanın kistik dilatasyonu ile karakterizedir. Bu malformasyonun yanı sıra DW varyantı ve hafif form olarak mega sisterna magna gibi bir dizi anomali de geçmişte DW spektrumu ya da kompleksi adı altında adlandırılmıştır. Günümüzde ise inferior vermian agenezi, global vermian agenezi gibi anatomik yapılarla göre isimlendirme kullanılmaktadır.¹⁰ Serebellar vermis en iyi mid-sagittal ve koronal görüntülerde, serebellar hemisferler ise aksiyel ve koronal görüntülerde değerlendirilir.¹⁰ Global agenezide vermis gözlenmez. Vermisin embriyolojik olarak kranio-kaudal gelişimi nedeniyle parsiyel agenezide daima inferior kısım etkilenir. Bu durum inferior vermian hipoplazi veya DW varyantı olarak adlandırılır. Sisterna magna posterior fossada değerlendirilmesi gereken önemli bir alandır. Aksiyel planda vermis ile oksipital kemik

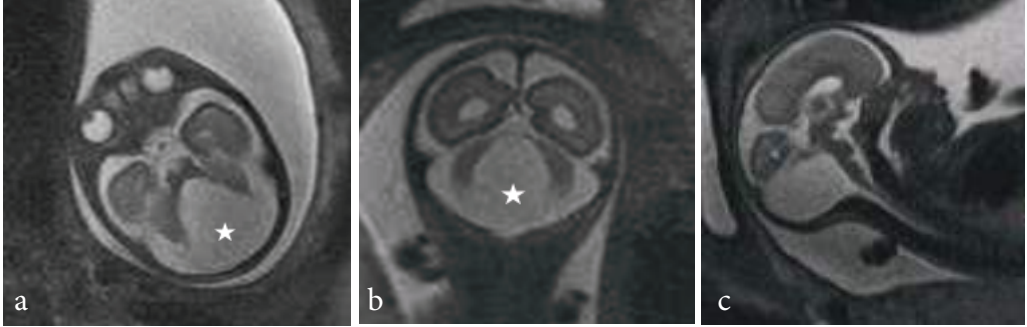
internal tabulası arası mesafenin 10 mm'den büyük olması mega sisterna magna olarak tanımlanır ve fetal beynin detaylı incelenmesini gerektirir.²³ Ek yapısal problemlere rastlanmazsa normalin varyantı olarak kabul edilebilir. Mega sisterna magna posterior fossa yapılarında bası etkisi oluşturmaması ve hidrosefaliye neden olmaması ile araknoid kistten ayırt edilebilir (Figür 9).



Figür 9: 24. gebelik haftasındaki olguya ait MRG incelemede; a- aksiyel T2 ağırlıklı kesitte sisterna magnanın geniş olduğu, b- aksiyel T2 ağırlıklı kesitte sisterna magna genişliğinin ölçümü gösteriliyor. c- T2 mid-sagittal kesitte verminin net bir şekilde seçildiği ve sisterna magnadaki genişlemenin herhangi bir bası etkisi oluşturmadığı görülüyor.

DW malformasyonunda 4. ventrikülün kistik dilatasyonu, tentoryumun elevasyonu, verminin global ya da parsiyel agenezisi, tegmento-vermian açının artışı, torkular hero-fili ile tentoryumun yukarı yer değiştirmesi ve bu duruma çoğunlukla eşlik eden lateral ventriküllerde dilatasyon gözlenir (Figür 10).²⁵

DW malformasyonlarına en sık eşlik eden anomaliler ise korpus kallozum agenezisi, polimikrogri, nöronal heterotopi ve oksipital ensefalosel olup MRG inceleme bu anomalilerin varlığının tespitinde yardımcıdır.²⁶ Chiari II malformasyonunda posterior fossanın normalden küçük ve serebellumun basılı olması, IV. ventrikül ve sisterna magna'nın obliterasyonu ile supratentoryal ventriküler dilatasyon gözlenir. Spinal kolon myelomeningosel birlikteliği açısından dikkatli değerlendirilmelidir.²⁷ Özetle 3 planda görüntüleme imkanı ile MRG posterior fossa anomalilerinin ve eşlikli supratentoryal anomalilerin değerlendirmesinde önemli katkılar sağlamaktadır.



Figür 10: Dandy-Walker malformasyonu tanımlı olguya ait MRG incelemede; a- aksiyel, b- koronal, c-koronal T2 ağırlıklı kesitlerde 4. ventrikül ile ilişkili posterior fossadaki kistik genişleme ve vermisin seçilmediği gözleniyor. Ok işareti ise torküler eversiyonu işaret ediyor.

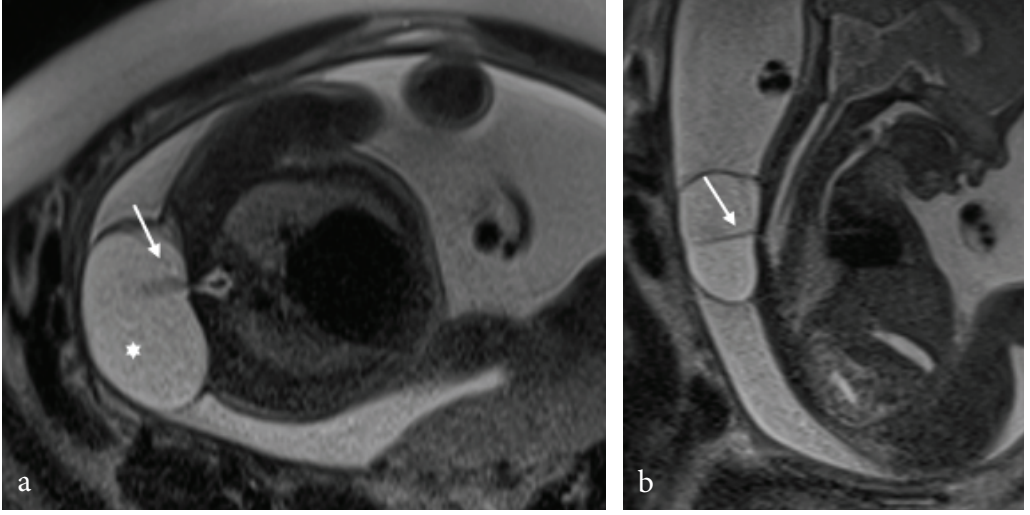
Spinal Kolon

MRG, tüm spinal kolonun baştan sona aksiyel, sagittal ve koronal planlarda değerlendirilebilmesini sağlar. Doğum öncesi dönemde farkedilip cerrahi planlamanın net bir şekilde yapılması gereken patolojilerin doğru tanımlanması açısından spinal kolonun MRG ile değerlendirilmesi önemlidir. Bu patolojilerden biri olan nöral tüp defektleri erken embriyolojik gelişim sırasında nöral tüpün kapanmasındaki aksaklık sonucu görülen spina bifida, anensefali, sefalosel ve nadir olarak iniensefali gibi bir dizi anomaliyi kapsar.²⁸ MRG bu patolojilerde lokalizasyonu, kemik defektini ve büyüklüğünü, protrüzyon gösteren yapıyı ve beraberinde kraniumun değerlendirilmesini sağlaması özellikleri ile US'ye yardımcı ve tamamlayıcı bir yöntemdir (Figür 11 ve 12). Ayrıca medulla spinalise ait diastomatomyeli, düşük yerleşimli konus, intraspinal kist ya da lipom gibi yer kaplayan lezyonların lokalizasyonu ve uzanımlarının değerlendirmesinde, lezyonların iç yapı sinyalini değerlendirerek tanıda MRG yardımcıdır (Figür 13 ve 14).

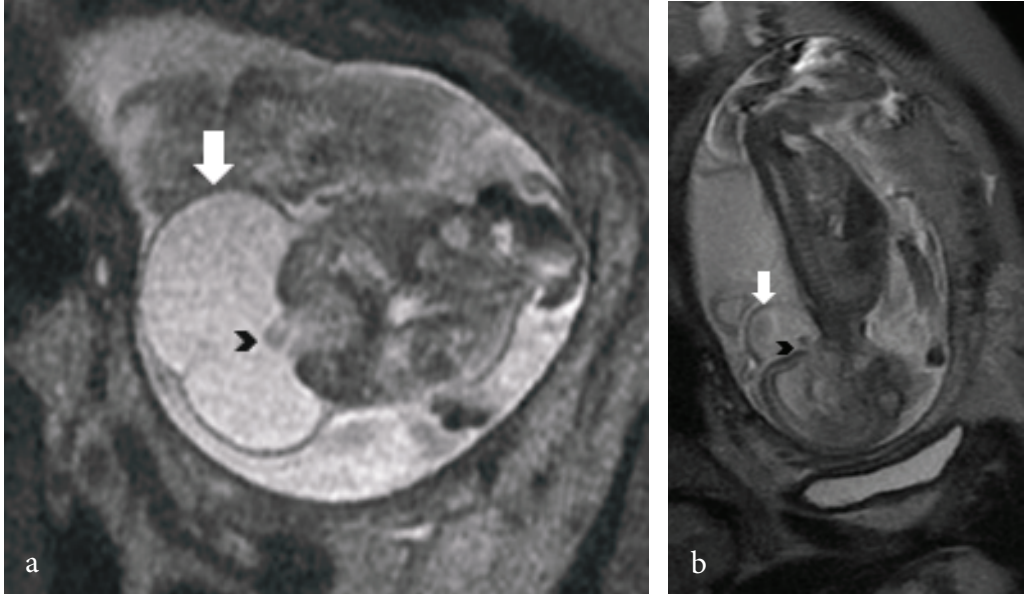
Sakrokoksigeal alan fetus ve yenidoğanlarda teratomların en sık görüldüğü bölgedir. MRG sakrokoksigeal teratom varlığında lezyonun solid, kistik, kan, yağ gibi bileşenleri hakkında bilgi sağlarken aynı zamanda intrapelvik ve intraspinal uzanımının değerlendirilebilmesinde US incelemeye katkı sağlar.²⁹

Baş ve Boyun

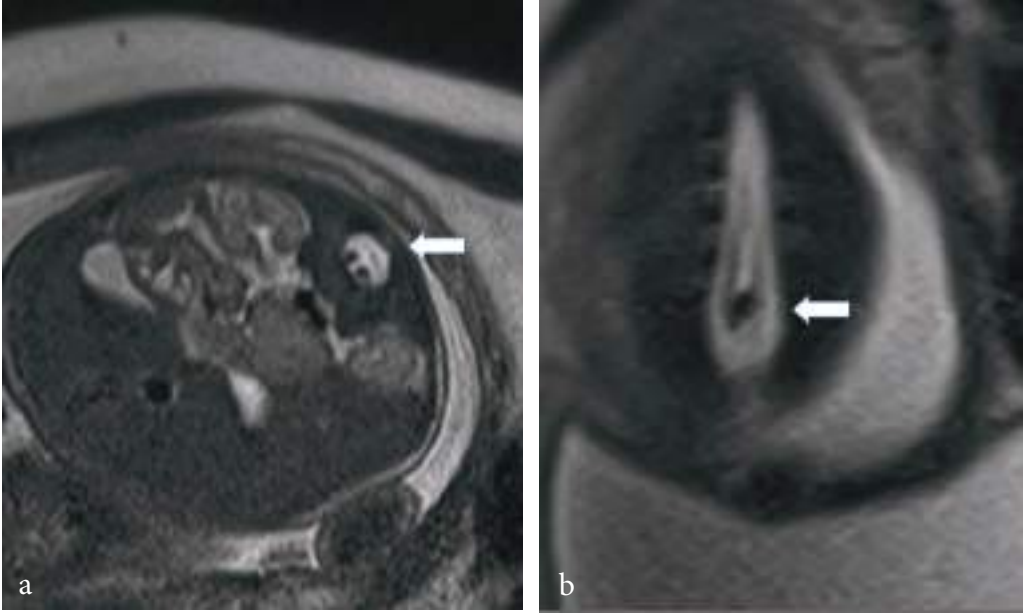
Fetal baş-boyun değerlendirmesinde MRG seçili olgularda multiplan görüntüleme avantajı ile US'ye yardımcı ve tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Baş-boyun bölgesinin sık karşılaşılan yer kaplayan lezyonlarından bir olan lenfatik malformasyonların boyutunun, anatomik uzanımlarının ve özellikle büyük boyutlu olanlarda hava yoluna bası etkisinin değerlendirmesinde MRG, 3 plan değerlendirme avantajı sağlar (Figür 15).³⁰



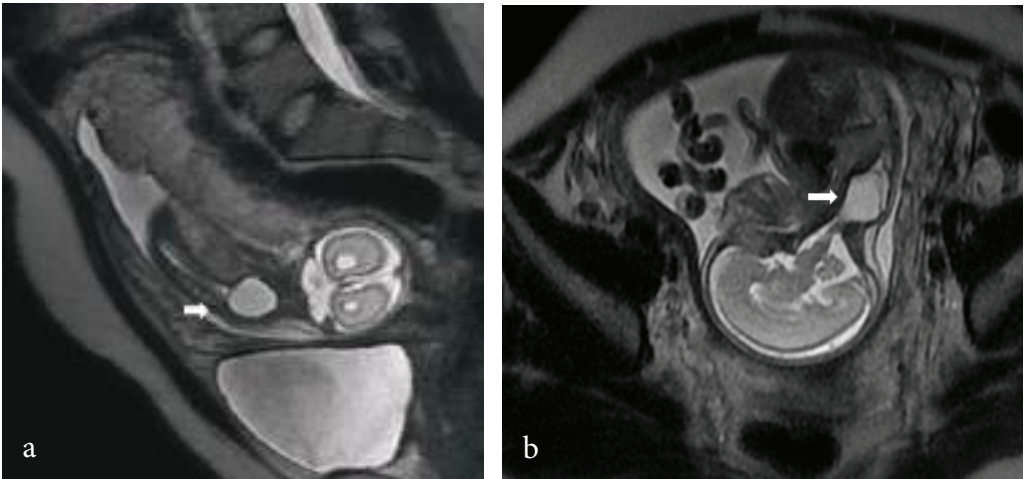
Figür 11: Torakal seviyede meningomyeloseli olan olguya ait MRG incelemede; a- aksiyel, b- sagittal T2 ağırlıklı kesitlerde içerisinde nöral elemanlara ait ok ile işaretli lineer hipointens yapılar izlenen geniş meningomyelosel kesesi (yıldız) izlenmiştir.



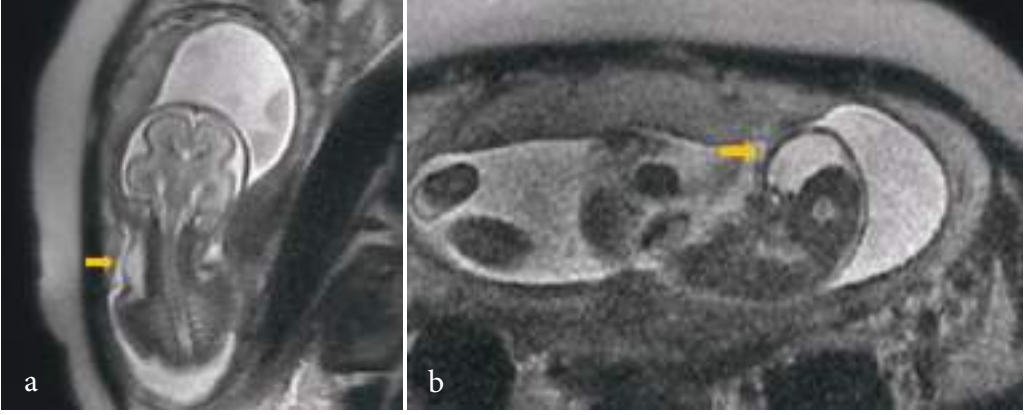
Figür 12: 20. gebelik haftasındaki olguya ait MRG incelemede; a- aksiyel, b- sagittal T2 ağırlıklı kesitlerde ok ile işaretli oksipital yerleşimli ensefalosel kesesi ve oksipital defektten herniye olan beyin dokusu (kuyruklu ok) izleniyor.



Figür 13: 29. gebelik haftasındaki olguya ait spinal incelemede a- aksiyel T2 ağırlıklı kesitte lomber düzeyde spinal kordun iyi ayrı hemikord şeklinde izlendiği ve b-koronal T2 ağırlıklı kesitte iyi ayrı hemikord görünümüne ek olarak hemikordlar arasında fibröz ya da kemik bir spur benzeri T2 hipointens oluşum ok ile işaretli olarak gösteriliyor.

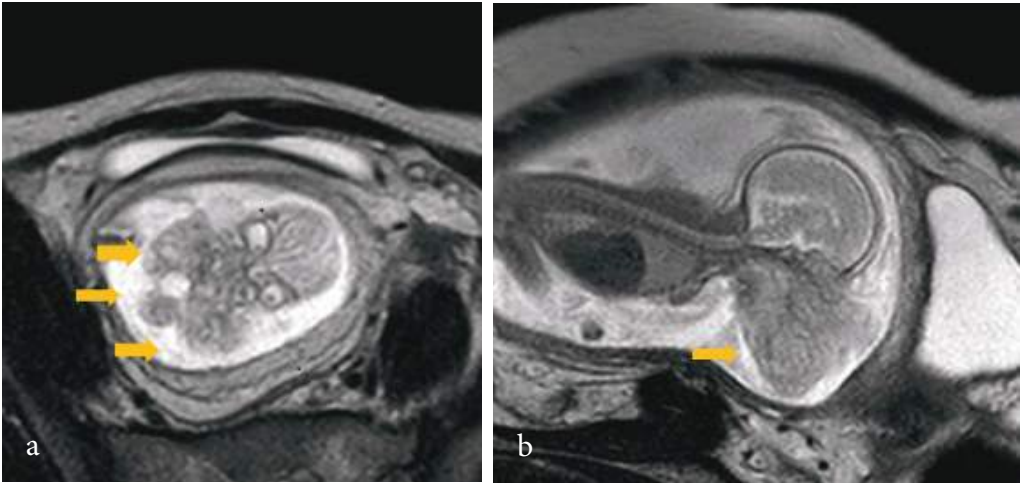


Figür 14: Servikotorasik düzeyde araknoid kisti bulunan olguya ait MRG incelemede; a- koronal, b- sagittal T2 ağırlıklı kesitlerde spinal kanalı genişleten pür kistik sinyal özelliklerine sahip lezyon ok ile işaretli olarak gösteriliyor.



Figür 15: US incelemede boyun bölgesinde kistik lezyon saptanan olguya ait MRG incelemede; a- koronal, b- aksiyel T2 ağırlıklı kesitlerde, boyun sağ kesiminde hiperintens, belirgin baskı etkisi oluşturmayan, düzgün sınırlı, lenfatik malformasyon ile uyumlu kistik sinyal özelliklerine sahip lezyon, ok ile işaretli olarak gösteriliyor.

Özellikle posterior yerleşimli lenfatik malformasyonların meningo-ensefaloselden ayırımında MRG yardımcıdır. Fetal yüz ve baş boyunun bir diğer sık görülen kaplayan lezyonlarından olan teratom için de MRG benzer avantajlar sunar. Teratomlar genellikle orta hatta yerleşimli olup solid alanlar, kalsifikasyonlar, yağ gibi komponentler içeren heterojen kistik lezyonlardır. Bu lezyonların hemanjiomlar ve lenfatik malformasyonlardan ayırımında MRG’de görülen sinyal karakteristikleri yardımcıdır (Figür 16).



Figür 16: Yüz bölgesinde US’de geniş kitlesel lezyon saptanan olguya ait MRG incelemede; a- koronal, b- sagittal T2 ağırlıklı kesitlerde, infraorbital düzeyde yüz bölgesini kaplayan büyük boyutta, lobule konturlu, solid ağırlıklı ancak kistik sinyal özellikte sinyal alanları içeren lezyon ok ile işaretli olarak gösteriliyor. Bu özelliklerle olguda teratom tanısı düşünüldü ve patolojisi tanıyı doğruladı.

Fetusta yüz anomalileri çoğunlukla altta yatan bir kromozomal anomalinin göstergesi olabilir. Yüz anomalilerinin tespiti çoğunlukla 3 boyutlu US inceleme ile yapılsa da holoprosensefali gibi kompleks kraniofasiyal patolojilerde kranial bulguların anlaşılmasında MRG tamamlayıcı ve yardımcı yöntemdir.³¹ MRG ile orbitanın yapısının, boyutunun değerlendirilmesi ve her iki orbita arası uzaklığın ölçülmesi mümkündür. Yarık dudak ve damak gibi sık izlenen yüz anomalileri daha çok US ile saptanır, MRG’de yarık içerisindeki amniyotik sıvı T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal özelliğinde görülür. Benzer şekilde orofarinks ve hipofarinks içerisinde de sıvı içeriğinin T2 yüksek sinyali sayesinde üst hava yolu obstrüksiyonu ya da hava yolu obstrüksiyonuna sebep olan yer kaplayan patolojilerde lokalizasyonun değerlendirmesi ve tedavi planında MRG önemli fayda sağlar.³²

Boyun incelemelerinde bir diğer bilinmesi gereken tiroid dokusunun T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal özelliğinde olduğudur (Figür 17). Bu özellik sayesinde tiroid patolojilerinin ya da diğer patolojilerin tiroid ile ilişkisinin ayırt edilebilmesi mümkündür.



Figür 17: T1 ağırlıklı koronal MRG kesitinde oklar ile işaretli olarak hiperintens görünümde normal tiroid dokusu gösteriliyor.

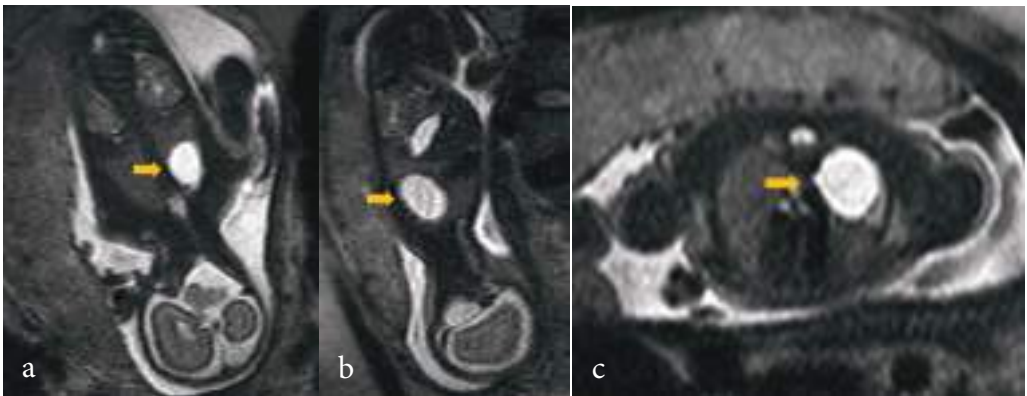
Toraks

Antenal dönemde toraksta görülen patolojilerin ayırıcı tanısında, lezyon yerleşiminin doğru bir şekilde belirlenmesinde, mediastinal şift, efüzyon, hidrops gibi bulguların saptanmasında MRG, US bulgularını doğrulamaya yardımcı, eşlikli anomali varlığında ve to-

raks içerisine herniye organın gösterilmesinde tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca antenatal toraks patolojisi olan olgularda fetal akciğer gelişiminin ve volümünün değerlendirilmesinde de MRG önemli avantaja sahiptir. Fetusta akciğerlerin normal görünümü T2 ağırlıklı görüntülerde homojen orta derecede yüksek sinyal yoğunluğu şeklindedir. Akciğerlerin gebelik ilerledikçe olgunlaşması ile T2 sinyalinde artış izlenir. MRG incelemede T2 sinyal yoğunluğunda azalma, akciğer hacminin de az olduğu olgularda pulmoner hipoplaziyi destekleyen MR bulgusudur.³³

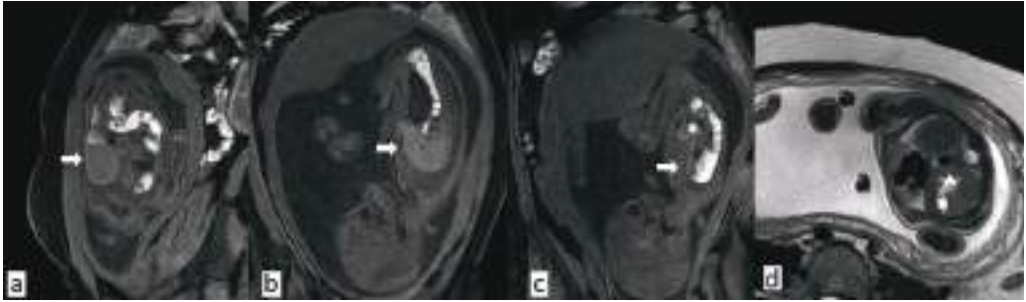
Fetal toraksta en sık görülen patolojiler konjenital pulmoner havayolu malformasyonu (KPHM), konjenital diyafram hernisi (KDH), bronkopulmoner sekestrasyon (BPS) ve kistlerdir. KPHM akciğerde normal trakeabronşial ağaçla ilişkili anormal proliferasyon gösteren multikistik, makro ya da mikrokistik olabilmesine göre tiplendirilen, intrauterin dönemde spontan gerileyebilen bir malformasyondur.^{34,35} KPHM, akciğerin en sık yer kaplayan lezyonu olarak bildirilmektedir.³⁴ KPHM' ların çoğu unilateral yerleşim göstermekte, hibrid patolojiler ile birlikte gösterebilmektedir. Herhangi bir akciğer lobundan kaynaklanan, T2 yüksek sinyalli sahip birkaç büyük kistten, çok sayıda küçük ila orta büyüklükteki kistlerden yada nadir olarak da solidifiye görünüm kazanmış homojen T2 yoğunluğu yüksek bir alan şeklinde gözlenebilir (Figür 18).

Konjenital diafragma hernisi (KDH) abdominal organların diyafragmatik defektten toraksa geçerek akciğer ve mediastinal yapılara bası oluşturmaları sonucu çok yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden konjenital bir anomalidir. Akciğer gelişimi bozularak pulmoner hipoplazi ile sonuçlanabildiğinden intrauterin dönemde KDH olgularının doğru değerlendirilmesi, hem prenatal girişimsel tedavi yöntemlerinin deneneceği olguları



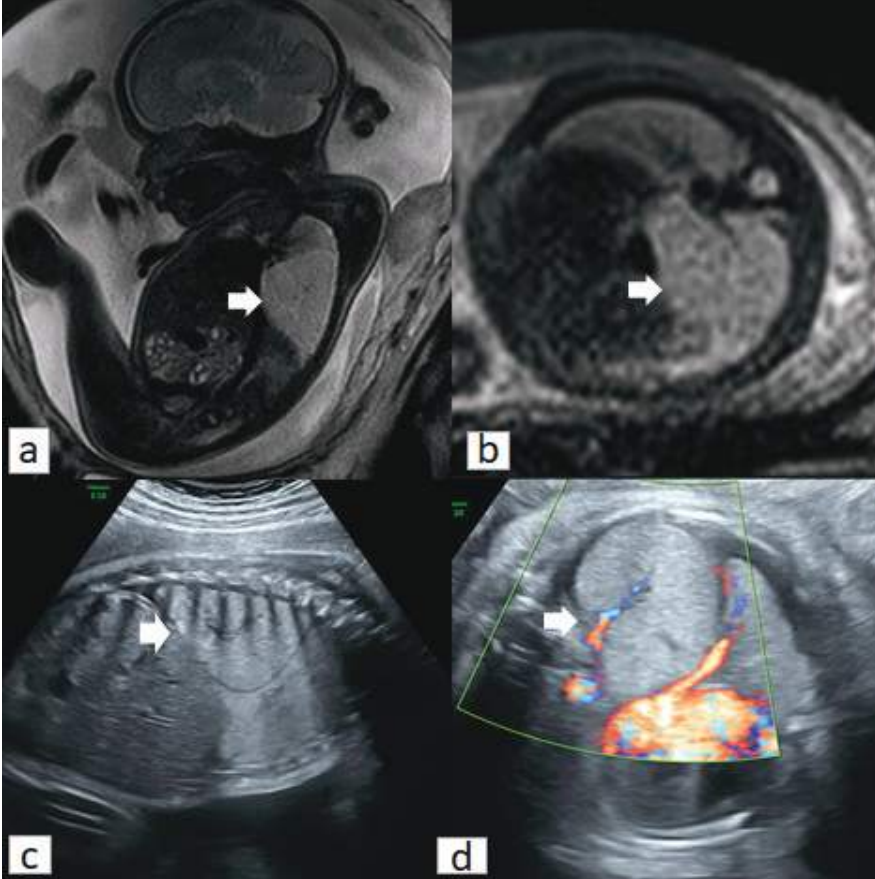
Figür 18: KPHM tanılı olguda toraks yönelik yapılan MRG incelemede; a- koronal, b-sagittal, c aksiyel kesitlerde sağ akciğer üst lobda solid component içermeyen, T2 belirgin hiperintens makrokistik lezyon ok ile işaretli olarak gösteriliyor. Diğer akciğer alanlarının doğal sinyal özelliklerinde ve diafram konturlerinin düzgün olduğu görülüyor.

ayırt etmek, hem de gidişatı öngörebilmek açısından önemlidir. Solda daha sıktır. KDH olgularında prognozu belirleyen en önemli faktörler karaciğerin herniasyonu ve pulmoner hipoplazinin derecesidir. Bazı olgularda US ile herniye olan yapının kistik lezyonlardan ayırımı güç olabilmekte ve kötü prognostik faktörlerden biri olan karaciğer herniasyonu gözden kaçabilmektedir. Diafragma kontürlerini değerlendirmek, defektin lokalizasyonu ve herni içeriğini saptamak, herniye yapıların komşu organ ilişkisini ve pulmoner hipoplazi derecesini anlamak ve eşlik eden anomalilerin tespitinde MRG problem çözücü ve tamamlayıcı yöntem olarak işlev görmektedir. Sagittal ve koronal MRG kesitleri diafragma kontürünü değerlendirmede ve defektin tespitinde faydalıdır.³⁴ MRG’de T2 ağırlıklı görüntülerde sıvı içeriği ile yüksek sinyal özelliğinde mide ve ince barsaklar, T1 ağırlıklı sekanslarda ise T1 yüksek sinyal özelliği ile karaciğer ve mekonyum içeren kolon ve distal ileal ansların toraks içerisine herniasyonun değerlendirilmesi ve diğer yapılardan ayırt edilebilmesi mümkün olmaktadır (Figür 19).



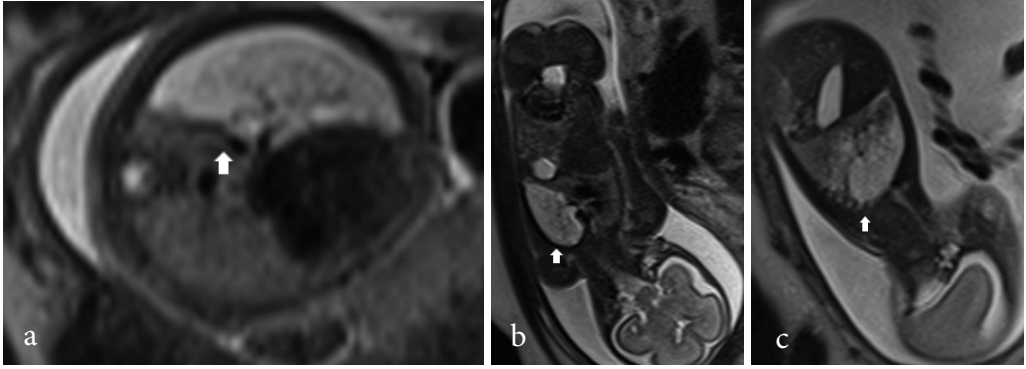
Figür 19: 37. gebelik haftasındaki olguda T1 ağırlıklı koronal (a), sağ hemitoraks düzeyinden sagittal T1 ağırlıklı (b) MR kesitlerinde T1 yüksek sinyal özelliğindeki karaciğerin ve sol hemitoraks düzeyinden sagittal T1 ağırlıklı (c) kesitlerde yüksek sinyal özelliğindeki mekonyum içerikli distal ansların hemitoraks içerisine herniasyonu oklarla işaretli olarak gösteriliyor. Aksiyel planda T2 MR kesitlerinde sağ da karaciğerin, solda ise intestinal ansların, mide (yıldız) ve dalağın (kısa ok) sol hemitoraks içine herniye olduğu gözleniyor. Bilateral akciğer volümleri ise belirgin az olduğu dikkati çekiyor.

BPS, pulmoner arter ve trakeabronşial ağaç ile ilişkisi olmayan, vasküler beslenmesi, venöz drenaj ve plevrası bulunup bulunmamasına göre intralober ve ekstralober olmak üzere tanımlanan nonfonksiyone akciğer dokusudur. US incelemede besleyici arterin gösterilmesi bu lezyonun ayrırcı tanısının yüksek güvenilirlikte yapılmasını sağlar. MRG’de özellikle sol alt lob yerleşimli, iyi sınırlı, trianguler lezyon içerisinde sinyal void şeklinde besleyici arter varlığı ve T2 ağırlıklı görüntülerde homojen yüksek sinyal gösterilmesi tanıyı destekler (Figür 20).³⁶



Figür 20: 31. gebelik haftasında T2 ağırlıklı sagittal (a) ve T2 ağırlıklı aksiyel (b) MR kesitlerinde sağ hemitoraks alt bölümde akciğere göre yüksek sinyal özelliğinde, düzgün konturlu, içerisinde aorta komşuluğunda sinyal void lineer yapı bulunan, sagittal (c) ve aksiyel (d) US kesitlerde akciğer ile benzer ekoda, doppler incelemede besleyici arterin net bir şekilde gösterildiği ekstralober intratorasik sekestrasyon olgusu.

Konjenital lobar amfizem ya da konjenital lobar aşırı havalanma, lobar veya segmen- ter bir bronşun gelişim bozukluğuna sekonder olarak o lobun progresif olarak aşırı şiş- mesi ve sıklıkla aynı taraf akciğer parankimini komprese etmesi şeklinde gözlenen bir ak- ciğer patolojisidir. Üst loblar alt loblara oranla daha sık etkilenir ve en sık sol üst lobdadır. Bu alan hemen hemen her zaman yüksek T2 sinyal yoğunluğuna sahip ve ,homojendir (Figür 21). Karakteristik olarak pulmoner vasküler distorsiyon izlenmez. MRG' de dilate bir bronшта hapsolmuş sıvı ile uyumlu olarak hilusta T2-hiperintens tübüler kistik yapı izlenir.³⁷ Antenatal takiplerde spontan rezolüsyon gözlemlenebilir.³⁸

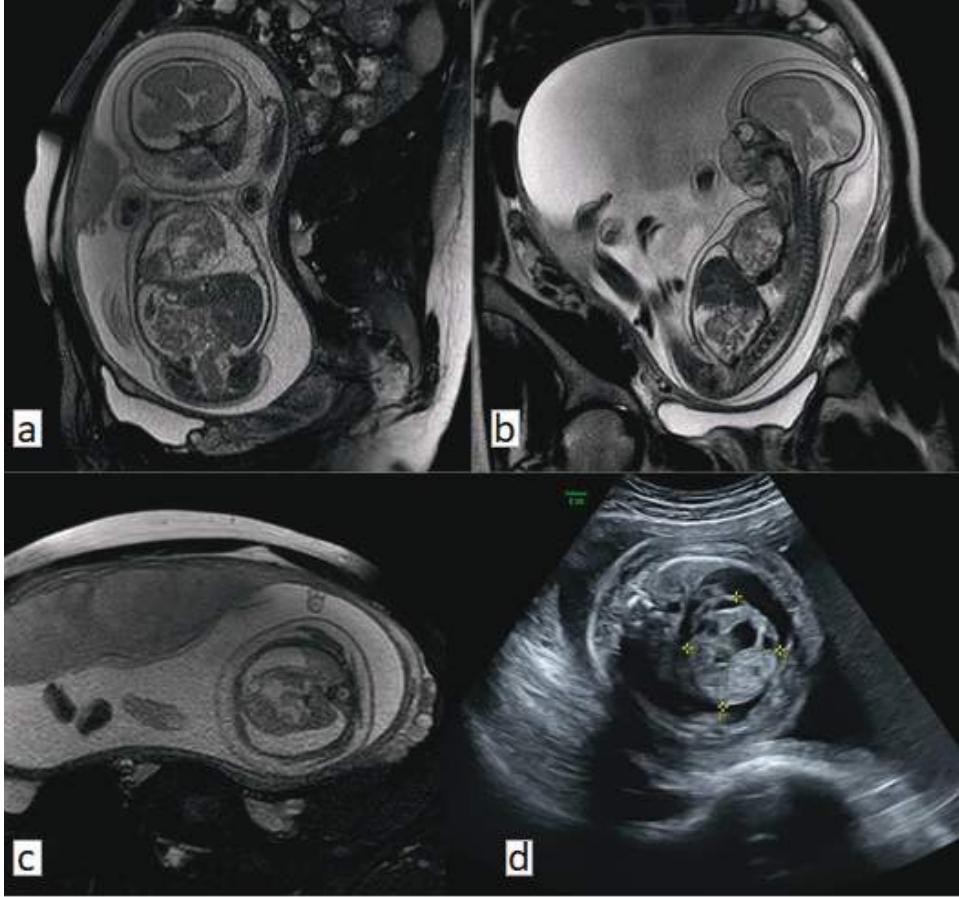


Figür 21: Konjenital lobar amfizem tanılı olguya ait MRG örneğinde; a- aksiyel, b- koronal, c-sagittal T2 ağırlıklı kesitlerde yapısal olarak sağlam, hiler damarları seçilebilen sol akciğer üst loba ait hiperintens parankim alanı (ok ile işaretli olarak) ve mediastinde sağa doğru kayma ve sol alt lobda kompresyon izleniyor.

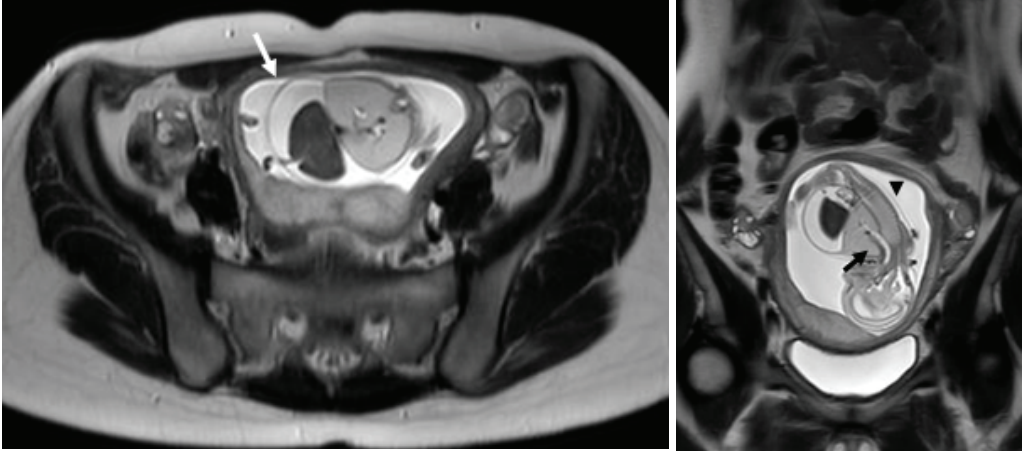
Toraksta antenatal US inceleme ile saptanan mediastinal lenfatik malformasyonlar, bronjenik kist, nöroenterik kist, duplikasyon kisti, teratom gibi lezyonlarda MRG, US bulgularını doğrulamada, sinyal özellikleri ile iç yapısının değerlendirilmesinde ve lezyonların tam olarak anatomik lokalizasyonu ortaya koymada katkı sağlar (Figür 22).³⁹ Larengeal atrezi, trakeal atrezi ya da stenoz gibi üst hava yollarında parsiyel ya da komplet obstrüksiyon yapan nedenler genel olarak konjenital üst hava yolu obstrüksiyon sendromu (CHAOS) adı altında tanımlanır. Bu patolojide obstrüksiyon seviyesi distalinde hava yolları sıvı ile dolar. Sıvı birikimi sonucunda fetal akciğerler aşırı şekilde genişler ve büyüyen akciğerler kalbe baskı yapıp kalbin orta hatta ve küçük görünmesine sebep olur. Diaframlar düzleşir. Ayrıca toraks içi basınç artışı sonucu venöz dönüş azalır. Özofageal fistül varsa akciğerler boşalabilir. Sonuçta fetal kalp yetmezliği ile birlikte asit ve hidrops oluşur.⁴⁰ Fetal MRG’de bu bulgular yanısıra genişlemiş akciğerlerin T2 yoğunluğu yüksek sinyal özelliğindedir (Figür 23). Hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ve yerinin değerlendirilmesini kolaylaştırması ile MRG, US’ye yardımcıdır. Bu patolojinin antenatal dönemde saptanması prenatal ve perinatal tedavi seçenekleri açısından önemlidir.

Fetal akciğer patolojilerinin çoğu gelişimseldir ancak çok nadiren fibrosarkom/konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör, fetal akciğer interstisyel tümör ve plöropulmoner blastom gibi konjenital primer akciğer tümörleri tespit edilebilir.^{41,42} Konjenital pulmoner fibrosarkom, daha çok yumuşak dokularda görülen iğsi hücreli tümördür. Akciğerlerde, genellikle hava yolunu tutar. T2-hipointens özelliği ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Kanama ve nekroz alanları içerebilir.⁴⁰ Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör daha önceleri kötü huylu bir tümör olduğu düşünülen, şimdilerde ise gelişmekte olan büyük bronşları çevreleyen embriyonik pluripotent mezenşimden kaynaklanan iyi huylu bir kitle olarak kabul edilen nadir bir tümördür. Pluripotent potansiyeli nedeni-

le, kitle içinde kıkırdak, düz kas elementleri ve diğer potansiyel histolojik hücre tipleri dahil olmak üzere farklı elementler içerebilir. Ağırlıklı olarak fibröz yapı nedeniyle T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal özelliğindedir.^{43,41} Fetal akciğer interstisyel tümör (FLIT) en nadir fetal akciğer kitlelerinden biridir, literatürde bildirilen çok az sayıda vaka vardır. US'de, FLIT, normal akciğere kıyasla biraz daha yüksek ekojenite gösterir. Bu tümörler iyi sınırlı lezyonlardır ve MRG'de karaciğer ve kasa kıyasla T2 hiperintens solid bir kitle olarak görünür.⁴² Pleuropulmoner blastoma (PPB), gebeliğin ileri dönemlerinde veya erken bebeklik döneminde ortaya çıkan nadir fakat agresif bir tümördür. Tip 1-kistik, Tip 2-solid ve kistik ve Tip 3-solid ağırlıklı olarak sınıflanan 3 tipi vardır ve antenatal dönemde genelde tip 1 formu gözlenir. CPAM' dan ayırımını yapmak zordur.⁴⁴



Figür 22: 26. Gebelik haftasında hidrops fetalisi olgunun koronal (a), sagittal (b) ve aksiyel (c) plan-daki T2 ağırlıklı MR kesitlerinde mediastende kardiyak bası oluşturan kistik ve solid alanlar içeren heterojen yapıdaki kitlesi izleniyor. Aksiyel plandaki US incelemesinde de solid ve kistik alanlardan oluşan kitle ve efüzyon benzer şekilde gözleniyor.



Figür 23: US incelemede her iki akciğerde volüm artışı izlenen olguya ait MRG örneğinde; a- aksiyel T2 ağırlıklı kesitte her iki akciğerde volüm ve intensite artışına ek olarak aynı kesitte batında asit (ok ile işaretli) izleniyor. Boyut - yapısal olarak sağlam, hiler damarları seçilebilen sol akciğer üst loba ait hiperintens parankim alanı (ok ile işaretli) ve mediastinde sağa doğru kayma ve sol alt lobda kompresyon izleniyor.

MRG ile küçük boyutu ve yüksek nabız sayısı nedeniyle fetal kalbi değerlendirmek zordur ve patolojilerin anatomik ve fonksiyonel yönlerinin değerlendirilmesi için fetal kardiyak tetiklemeli dinamik sekansların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.¹⁰ MRG ile daha çok kalbin pozisyonel anomalileri, kardiyomegali ile ilişkili kardiyak malformasyonları, kardiyak odacıkların farklı boyutları, kardiyak tümörler ve ileri gebelik haftalarında büyük damarlar değerlendirilebilir.

Batın

Fetal abdomende organların embriyolojisi oldukça karmaşık olmakla birlikte önemli gelişimsel aşamaların yaklaşık olarak 18. gebelik haftası civarında tamamlandığı düşünülebilir. Fetal karın, erken gestasyonel dönemde büyük ve simetrik yapıda, neredeyse iliak düzeye dek uzanan karaciğer hakimiyetindedir. Fetal abdomende özafagus, mide, safra kesesi, ince barsaklar, üriner toplayıcı sistem ve mesane sıvı içeriği sebebiyle T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal özelliğinde görülür.⁴⁵

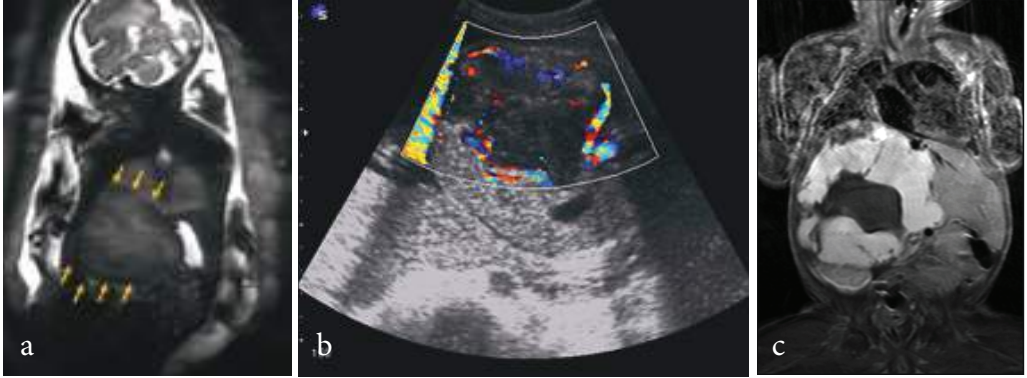
Mide: Fetal mide sıvı dolu bir yapı olarak 18. gebelik haftasından itibaren sol üst kadranda değişken dolulukta görülür. Şekli erişkin dönemdekine benzerdir. Ve gebelik haftası ilerledikçe boyutu artar. 14. haftadan itibaren normal peristaltizm gözlenmeye başlar. Fetal midenin pozisyonu situs değerlendirmesinde önemlidir. Sağ izomerizm olgularında küçük boyutlu mide (mikrogastrisi) görülebilir. Çok geniş bir mide görüldüğünde ise duo-

denal atrezi/stenoz veya gastrik çıkış obstrüksiyonu akla gelmelidir. KDH'lerinde mide toraks içerisine herniye olabilir. Midenin sıvı dolu olarak seçilememesi ve polihidramniyoz varlığı ise özofagus atrezisi yönünden şüphe uyandırmalıdır.⁴⁵

İnce barsaklar ve kolon: Fetusün amniyotik sıvıyı yutması nedeniyle proksimal ince barsaklar T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ve T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünür. Barsak anslarının çapları gestasyonel yaş ilerledikçe artar. 35-36. hafta civarı ince bağırsakların genişliği 5-7 mm ve kalın bağırsakların 8-15 mm kadardır.⁴⁵ İnce ve kalın bağırsakların bu özelliklerinin bilinmesi yardımıyla, MRG ile bağırsak atrezisi teşhis edilebilir ve darlık bölgesinin proksimalinde genişlemiş bağırsak ansları ile bağırsak tıkanıklığı seviyesini belirleyebilir. Atrezili veya duodenum/proksimal jejunumda yüksek dereceli stenozu olan fetusların polihidramnios gelişme olasılığı yüksektir. Mekonyum fetal hayatın 13. haftasından sonra üretilir ve yavaş yavaş ince bağırsaktan kolona göç eder ve yüksek protein ile mineral içeriğine bağlı olarak T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal özelliğindedir. Kolonun bu sinyal özelliği ile tanınması bazı kompleks fetal patolojilerin değerlendirilmesine yardımcı olur.⁴⁶ Mekonyumun görülmediği olgularda intestinal atreziler akla gelmelidir. Ayrıca sol taraflı KDH olgularında sol hemitoraks içerisinde mekonyum görülmesi ile kolonun herniyasyonu anlaşılabilir. Konjenital megakolon (Hirschprung) olgularında genişlemiş T2 orta yoğunlukta rektum gözlenebilir. Kloakal malformasyonlarda, idrar kesesinde bir fistül olduğunu gösterir şekilde rektum anormal derecede düşük T1 sinyalinde gözlenebilir. Anal atrezi, mekonyumun önce rektumu doldurulması gerektiği için erken gebelik döneminde teşhis edilebilir. Bu anomalide olası ek anomaliler araştırılmalıdır, çünkü ilişkili kaudal regresyon gibi vertebral, renal, kardiyak, özofageal ve ekstremiteler anomalileri eşlik edebilir (VACTERL).

İntra-amniyotik kanama varlığında, kanlı sıvının fetus tarafından yutulması, US muayenesinde hiperekojenik bağırsağa karşılık gelen, fetal bağırsakların daha fazla T1 ağırlıklı hiperintens olmasına neden olabilir.⁴⁷ MRG'de abdominal organların ve mekonyumla dolu bağırsak anslarının sinyal özelliklerin tanınması gastroşizis ve omfalosel benzeri patolojilerin değerlendirmesinde de yardımcıdır.⁴⁸

Karaciğer: Fetal abdomende T1 yüksek sinyalli bir diğer yapı fetal eritropoezin büyük kısmından sorumlu organ olan karaciğerdir. Fetal hemoglobinin demir içeriği ve buna ek olarak protein, bakır ve çinko muhtemelen karaciğerin artan T1 sinyal yoğunluğunu artırır.¹⁰ Antenatal dönemde nadir olmakla birlikte karaciğerde solid ve kistik lezyonlar görülebilmektedir. Fetal karaciğerde görülen solid kitleler hepatik hemanjiomlar, hemanjiyoendotelyoma, hepatoblastoma ve hamartomlar, kistik kitleler ise konjenital karaciğer kisti, koledok kisti, biliyer atreziye sekonder kistlerdir (Figür 24). Bu kitlelerin yerleşimi, uzanımı safra yolları ve vasküler yapılarla ilişkisini değerlendirmede MRG'ye ihtiyaç duyulmaktadır.⁴⁵



Figür 24: 36 haftalık hepatik hemanjiyotelyoma ile uyumlu karaciğer kitlesi saptanan fetusa ait a- koronal plandaki MRG kesitinde batın sağ üst kadranda, karaciğer içerisinde, T2 heterojen hiperintens, santralinde kistik görünümde alanlar bulunan kitle lezyonu oklar ile gösteriliyor. b- antenatal US incelemede bu kitle içerisinde yoğun vasküler yapılar ve santralinde kavite benzeri kistik alan izleniyor. c- postnatal döneme ait MRG incelemede lezyonun periferik yoğun kontrast tutulumu göstermesi hemanjiyotelyomayı destekliyor.

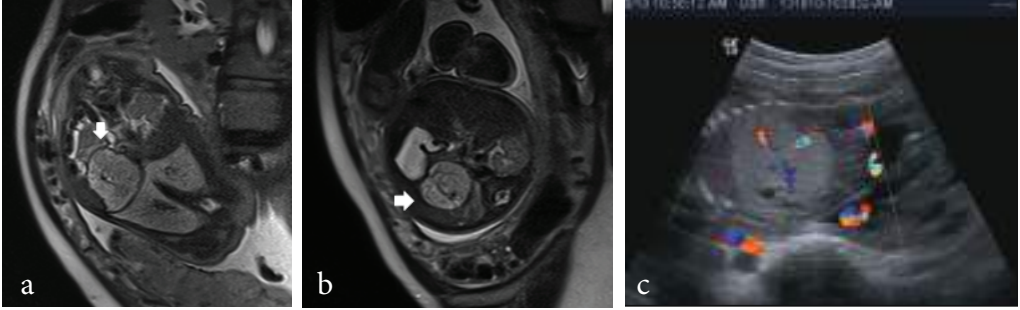
Safra kesesi: Karaciğerin inferiorunda T2 hiperintens, T1 hipointens kistik bir yapı şeklinde 18. gebelik haftasından itibaren görülebilir. Gebelik haftası ilerledikçe boyutu artar ve kontraktile kazanır.⁴⁵ Safra kesesinin görüntülenememesi, kontraksiyonu dışında kistik fibrozis, bilier atrezi gibi durumlarda ya da izole şekilde olabilecek ageneziyi düşündürülebilir. Sepatalı veya duplike safra kesesi gibi anomalileri görülebileceği gibi fetal dönemde safra taşı varlığı izlenebilir.⁴⁹ Safra yolları dilate olmadıkça normal kesitlerde seçilemez.

Dalak: 20 gebelik haftası itibarıyla midenin posterior lateralinde, homojen sinyal yoğunluğunda görülebilmeye başlar.⁴⁵ Heterotaksi sendromlarında aspleni, polispleni varlığı, intrauterin enfeksiyonlarda ve myeloproliferatif durumlarda splenomegali görülebilir.

Pankreas: Fetal 20-23. haftalar itibarıyla, orta hatta erişkindekine benzer şekilde T2 ağırlıklı sekanslarda orta yoğunlukta, T1 ağırlıklı sekanslarda ise karaciğerinkine benzer şekilde yüksek sinyal özelliğinde izlenir. Pankreasın intrauterin patolojileri çok nadirdir. Konjenital kistleri mide posteriorunda T2 yüksek yoğunlukta lezyonlar şeklinde görülür. Bir diğer patoloji olan annuler pankreas sıklıkla duodenal obstrüksiyona yol açabilmesi ile ortaya çıkar.⁵⁰ Fetal MRG'de saptanması güçtür.

Adrenal gland: Antenatal dönemde ve yenidoğanda yetişkinlerin aksine, adrenal glandlar nispeten büyük izlenir. 20. hafta itibarıyla boyutları belirgin artarak görülür hale gelir.

T2 ağırlıklı görüntülerde beligin hipointens izlenir. Tek taraflı renal agenezi vakalarında bir adrenal bezin yokluğunun yaygın bir durum olduğu bildirilmiştir. Bilateral renal agenezi veya ektopik böbrek vakalarında, adrenaller genişlemiş ve daha küresel veya diskoid şekilli görülebilir. Konjenital adrenal hiperplazide adrenal bezler büyüktür, ancak fetal MR'de bu değerlendirme için tipik bir görünüm bilinmemektedir. Fetustaki kistik adrenal kitleler arasında basit kistler, antenatal adrenal kanama, kistik ve solid nöroblastom sayılabilir. Konjenital kistik nöroblastomlar intrakistik septasyonlar, geniş kanama ve nekroz alanları ve intrakistik sıvı seviyeleri şeklinde görülebilir. Bununla birlikte, T2 ağırlıklı görüntülerde orta sinyal yoğunluğu ile ortaya çıkan solid nöroblastomlar da bildirilmiştir.⁵¹ Fetal MRG, US'de bu lokalizasyonda lezyon saptanan olgularda adrenal hemoraji, subdiaphragmatik sekestrasyon, renal kortikal kist ve retroperitoneal lenfanjiyom gibi lezyonlardan ayırımında 3 plan görüntüleme imkanı ve iç yapı sinyalini değerlendirmesi ile yardımı büyüktür (Figür 25).⁵²



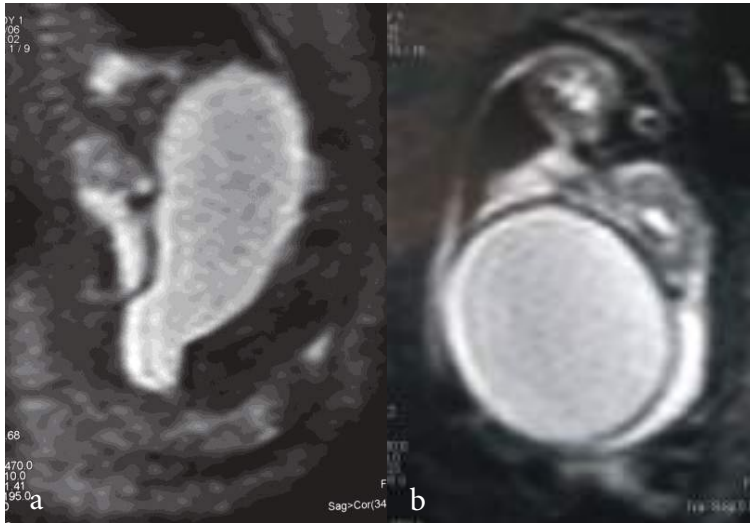
Figür 25: Sol sürrenal lojda düzgün sınırlı T2 hiperintens kitlesel lezyon ve içerisinde sinyal void vasküler yapı izlenen intaabdömal sekestrasyon olgusu; a- koronal, b- aksiyel kesitlerde lezyon ok ile işaretli olarak gösteriliyor. c- sagittal planda US kesiti; MRG incelemede izlenen sinyal void yapının RDUS'de vasküler yapıya ait olduğunu desteklemekte.

Genitoüriner Sistem

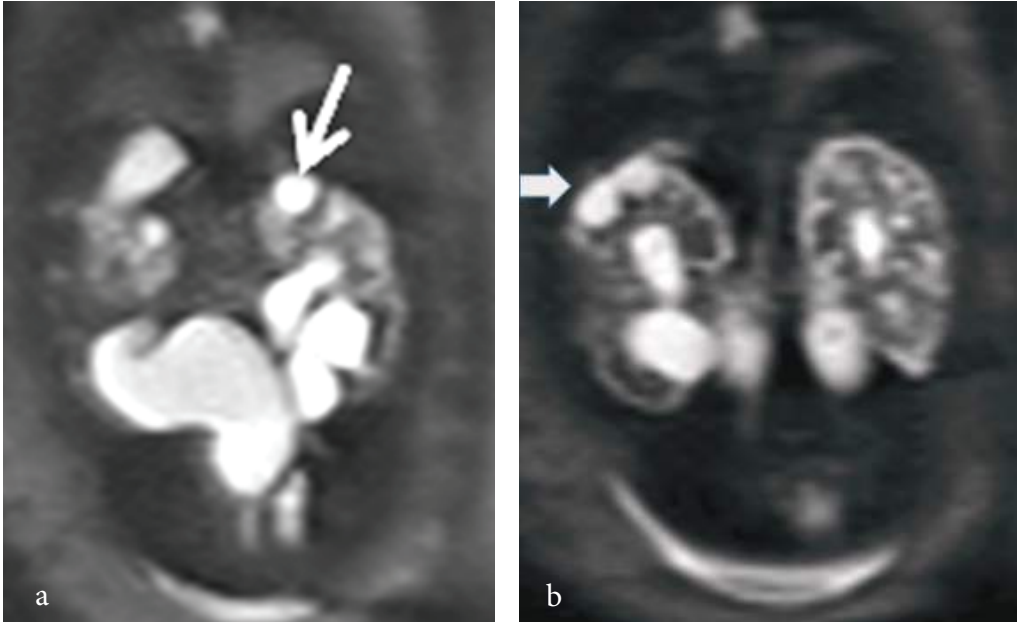
Genitoüriner sistem anomalilerinde sıklıkla gözlenen oligohidramniyoz, US'de tanısallıkla sebep olduğundan seçili olgularda MRG incelemeden yararlanılabilmektedir. Öncelikle MRG'de normal görünüm özellikleri bilinmelidir. Üriner sistemde böbrekler oval yapıda organlar olarak vertebral kolonun iki tarafında yerleşim gösterirler. Meduller kısımları paravertebral kaslara göre T2 hiperintens izlenirken korteks medullaya göre daha hipointensdir. Gebelik yaşı ilerledikçe renal korteksin medulla sinyaline oranı giderek artar.^{53,54} Mesane sıvı içeriği nedeniyle T2 hiperintens olarak kolayca tanınırken üreterler dilate olmadıkça görüntülenemezler.¹⁰

Fetusta sık görülen üriner anomaliler olan pelvikalisyel dilatasyon, üreteropelvik bileşke veya üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu, posterior üretral valv, çift toplayıcı sistem gibi toplayıcı sistem patolojileri, böbreğin kistik patolojileri ve mesane patolojilerinin değerlendirilmesinde ve takiplerde US, birincil değerlendirme yöntemidir. Ancak özellikle bilateral böbrek patolojilerinde olduğu gibi idrar üretimi eksikliği veya şiddetli mesane obstrüksiyonu gibi nedenler sonucunda oligohidramniosis geliştiğinde US değerlendirme güç olacağından MRG yardımcı ve problem çözücü yöntem olarak işlev görür.¹⁰

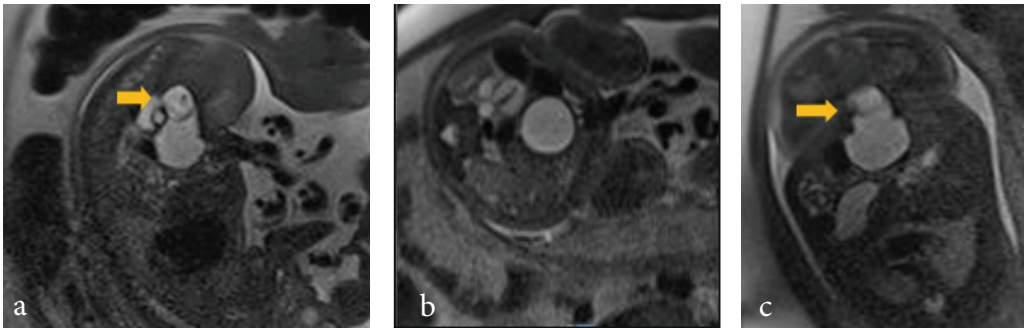
Hidronefroz fetusta en sık görülen üriner patolojidir. Obstrüktif nedenli hidronefrozları obstrüktif olmayanlardan ayırt etmek önemlidir. Üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu obstrüktif nedenler arasında en sık görülendir. Pelvikaliksisyel yapılar belirgin dilate iken üreterde dilatasyon gözlenmez.^{53,54} Üreterovezikal bileşke darlığında ise buna ek olarak üreter mesane girimine dek dilate ve tortiyöz izlenir. Toplayıcı sistemde obstrüksiyon seviyesini güvenli tanımlamada MRG, US'ye ek bilgi sağlar.⁵⁵ Hidronefroza bağlı parankimin kalınlığı, sinyal yoğunluğu gibi bazı böbrek özellikleri hakkında MRG ek yararlı bilgiler sağlarken, displastik değişikliklerde artan parankimal T2 sinyal yoğunluğu önemlidir.⁵⁴ Posterior üretral valvde bilateral vezikoüreteral reflüye bağlı her iki üreter ve pelvikalisyel yapıların dilate olmasına ek olarak dilate posterior üretranın tipik anahtar deliği görünümü MRG'de iyi şekilde değerlendirilebilir (Figür 26 ve 27). PUV olgularında eşlik edebilecek renal displazinin şiddetine göre böbreklerde kistik görünüm ve T2 sinyal artışı saptanabilir.^{54,55} Çift toplayıcı sistem varlığında her iki sistemin ve beraberinde üreteroselin MRG ile değerlendirilmesi mümkündür (Figür 28).



Figür 26: US incelemede her iki böbrekte pelvikalisyel dilatasyon ve posterior üretrada genişleme izlenen olguya ait MRG örneğinde; a- sagittal, b-aksiyel T2 ağırlıklı kesitlerde posterior üretrada belirgin genişleme mesane volümünün belirgin geniş olduğu izleniyor.

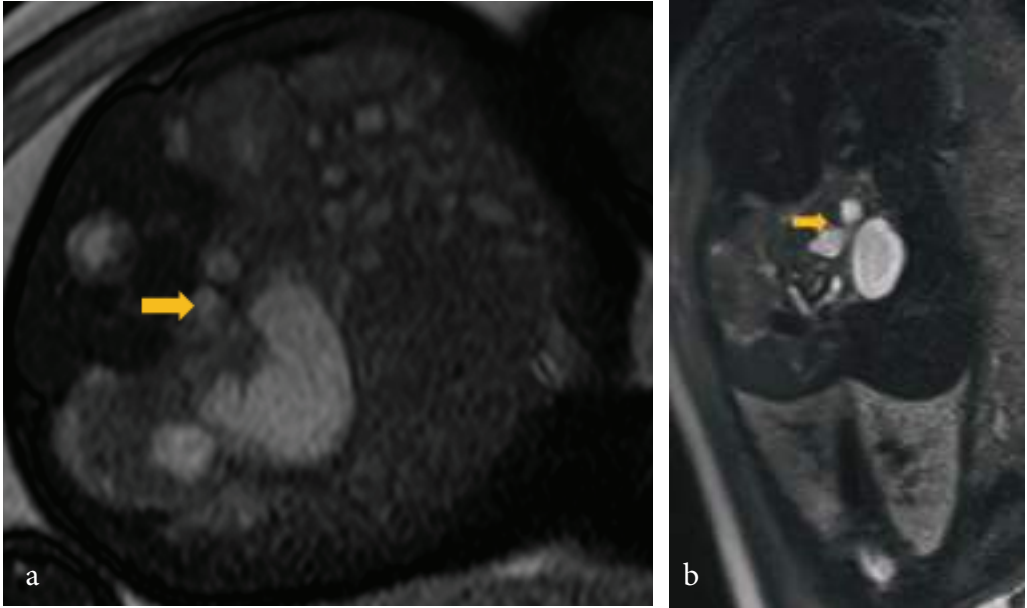


Figür 27: US incelemede her iki böbrekte pelvikalisyel dilatasyon ve üreterde dilatasyon izlenen olguya ait MRG örneğinde; a,b- koronal T2 ağırlıklı kesitlerde her iki pelvis ve üreterin dilate olmasına ek olarak displastik değişiklikler lehine değerlendirilen küçük kistik yapılar (ok ile işaretli) izleniyor.



Figür 28: Çift toplayıcı sistem ve üreteroseli olan olguya ait 34. haftada elde edilen MRG örneğinde; a- sagittal, b-aksiyel, c-koronal T2 ağırlıklı kesitlerde mesane tabanında geniş boyutlu üreterosel varlığı gösterilmekte.

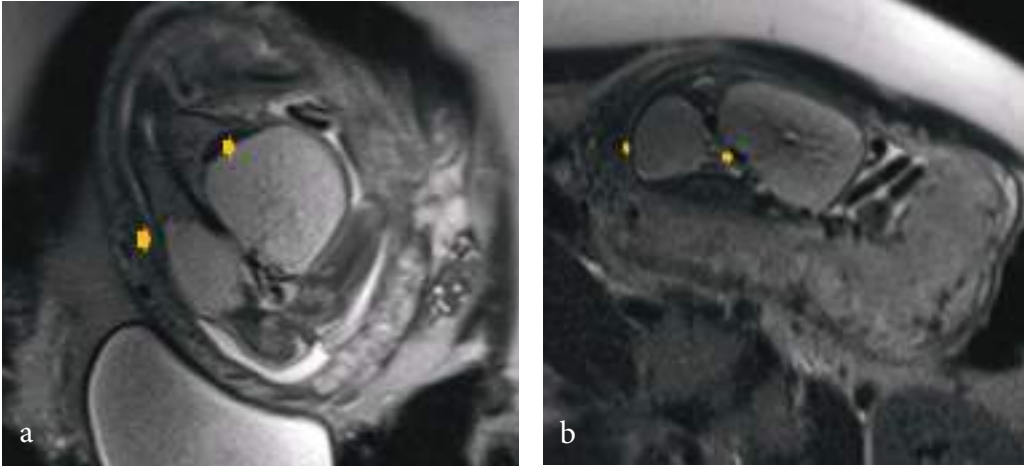
Obstrüktif patolojilerden sonra en sık patoloji tek taraflı renal agenezidir. Renal lojda bir böbrek açıkça saptanamazsa, ektopik pelvik böbrek, çapraz kaynaşmış ektopi veya at nalı böbrek için değerlendirme dikkatli yapılmalıdır (Figür 29). Bilateral renal agenezi, her iki böbreğin tamamen yokluğudur, mesane agenezisi ile birliktelik gösterebilir ve her zaman öldürücüdür. Embriyolojik olarak üreter tomurcuğu gelişmez, nefronlar oluşmaz ve idrar üretilemez. Buna sekonder gözlenen şiddetli oligohidramniyoz veya anhidramniyoz varlığı US değerlendirmeyi güçleştireceğinden güvenilir değildir ve MRG, değerlendirmede çok önemli bir rol oynayabilir. Bilateral renal ageneziye sıklıkla akciğer hipoplazisi eşlik eder.^{56,57,58} Bunun da fetal prognoz üzerinde önemli etkileri vardır. Bilateral renal ektopi vakalarını bilateral renal ageneziden ayırmada ektopi olgularında fetal mesanenin normal olması ve oligohidramniyoz izlenmemesi yardımcıdır.



Figür 29: US incelemede her iki böbrekte atnalı anomali ile uyumlu füzyon farkedilen anekoik kistik pelvis benzeri yapı izlenmesi üzerine yapılan MRG incelemede a- aksiyel, b- sagittal, T2 ağırlıklı kesitlerde füzyone olan her iki böbrekte bifid pelvis varyasyonu ve toplayıcı istemde genişleme ok ile işaretli olarak gösteriliyor.

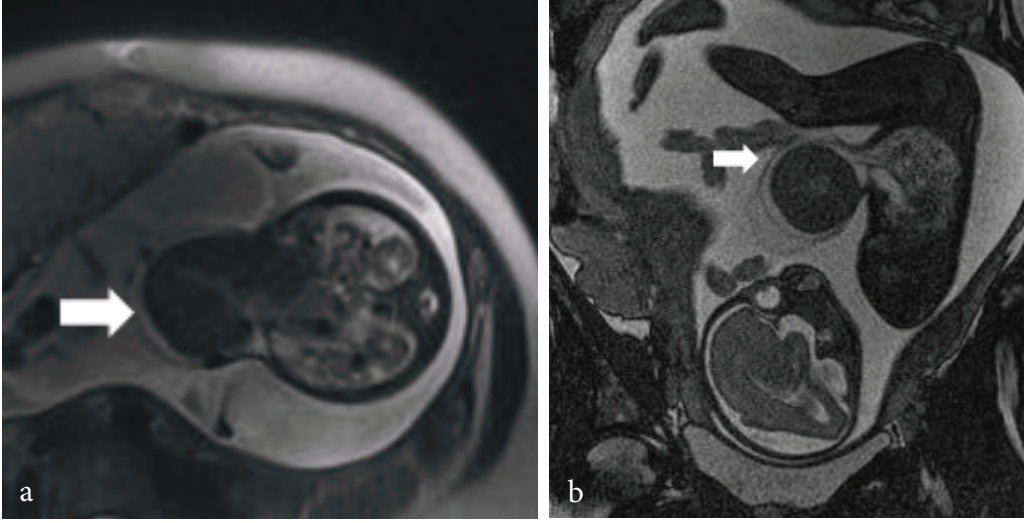
Bir diğer sık fetal üriner patoloji renal kistlerdir. MRG’de kistler yuvarlak ve T2 yüksek sinyal yoğunluğuna sahip olarak görülürler. Basit böbrek kistleri doğum öncesi dönemde pek görülmezler. Kistik lezyonlar üst kutba yerleştğinde onları çift toplayıcı sistemin üst

sistemine ait dilatasyondan ayırt etmek gerekir. Böbreğin konjenital kistik hastalıklarını tanımlamak için birçok farklı sınıflama kullanılmıştır ancak genel olarak polikistik böbrek hastalığı (Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ARPKD), Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD), displastik böbrekler ve sendrom birliktelikli kistik böbrek hastalıkları sayılabilir (Figür 30). Küçük displastik böbrekler ve oligohidramnios kötü prognozu işaret eder. Oligohidramnios ne kadar erken gebelikte mevcutsa, yetersiz akciğer gelişimi nedeniyle prognoz o kadar kötü olur.^{57,58,59} US'de bazen multikistik displastik böbrekleri (MKDB) diğer kistler veya hidronefroza ayırt etmek zor olabilir. MKDB'de anormal üreter tomurcuğu gelişiminin bir sonucu olarak normal parankim yoktur, onun yerine çoklu pelvikalisyal sistem ile ilişkisiz irili, ufaklı kistler izlenir.⁵⁷



Figür 30: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı tanılı fetusa ait MRG örneğinde oligohidramniyoza ek olarak; a-koronal, b- aksiyel plandaki T2 ağırlıklı kesitlerde her iki böbrek boyutlarının ve sinyal intensitesinin arttığı, korteks medulla diferansiasyonunun kaybolduğu görülüyor.

Üriner sistemin MRG değerlendirmesinde mesane varlığı ve boyutu önemlidir. Mesane distandü ise posterior üretral valv gibi obstrüktif patolojiler ya da nörojenik/miyo-patik nedenler dahil olmak üzere altta yatan karmaşık anomalilerle gelmelidir. MRG ile mesane distansiyonunu diğer pelvik kistik lezyonlardan ayırt etmek mümkündür.¹⁰ Mesane ekstrofisinde karın ön duvarı yapılarının normal oluşmaması nedeniyle pubik diyastaz vardır. Mesane ve infraumbilikal karın duvarı izlenemez. İdrar direkt olarak amniyon sıvısına geçer. Böbrekleri, omurgayı ve alt ekstremiteleri içeren ilişkili anomaliler genellikle yoktur. Mesane ekstrofisini taklit edebilen karın duvarı patolojileri arasında gastroşizis, omfalosel ve kloakal ekstrofi yer alır (Figür 31).⁶⁰

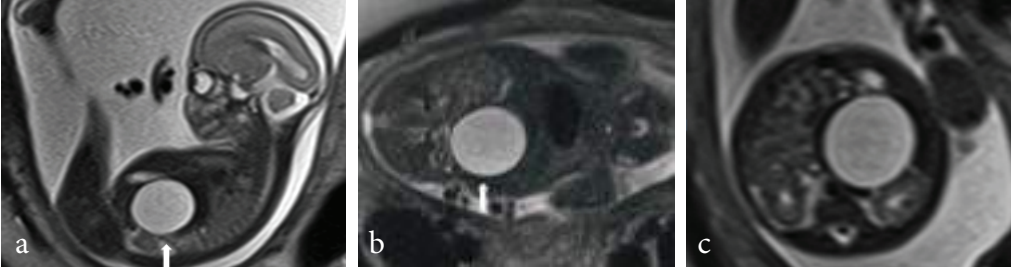


Figür 31: Omfalosel ile uyumlu US bulguları olan 24 haftalık fetusa ait MRG örneğinde; a-aksiyel, b-sagittal plandaki T2 ağırlıklı kesitlerde batin ön duvarına komşu omfalosel kesesi içerisinde karaciğerin uzanımı ve karaciğerin intrauterin kısmı ok ile işaretli olarak net şekilde gösteriliyor.

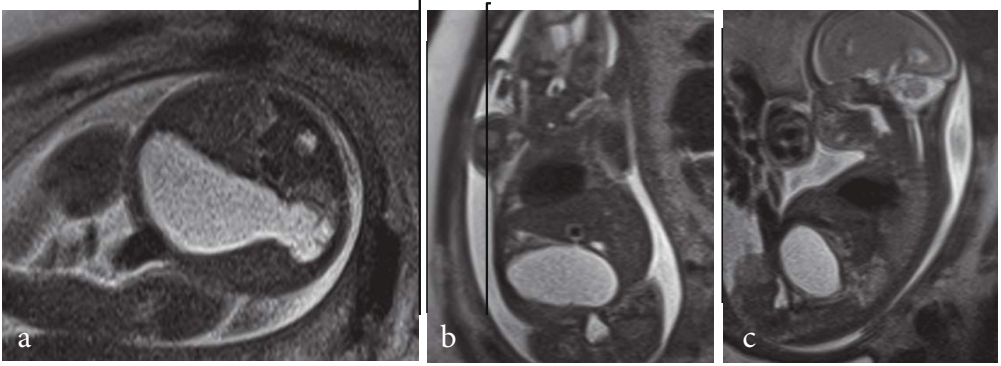
Gastroşizis ve omfaloselde normal bir mesane bulunmalıdır. Kloakal ekstrofide ise normal mesane yoktur; pubisler arası mesafe artar, rektumda mekonyum izlenmez ve ekstremiteler, lumbosakral ve renal anomaliler genellikle mevcuttur.⁶¹ Omfalosel, ekstrofi, imperfore anüs gibi bir dizi anomaliyi içerir.

MRG, perineal yapıların ve rektum, mesane, vajina ve uterus gibi pelvik anatomik yapının daha iyi ve daha doğru değerlendirilebilmesini sağlar. Böylece kloaka ekstrofisi, mesane ekstrofisi, kloakal disgeneziler, ürogenital sinüs, anorektal malformasyonlar, Megacistis-Mikrokolon-İntestinal Hipoperistaltizm Sendromu gibi kompleks anomalilerin değerlendirmesinde US incelemeye önemli katkılar sağlar.¹⁰

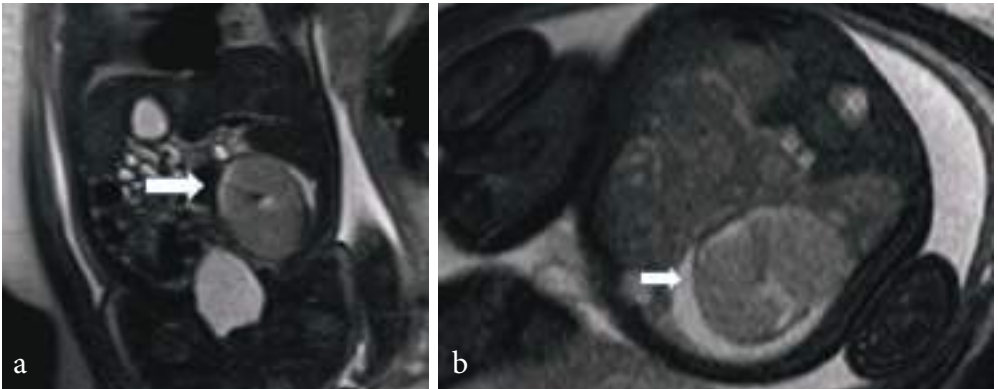
Pelvik patolojilerin değerlendirilmesinde fetus cinsiyetinin belirlenmesi ayırıcı tanı açısından önemlidir. Örneğin posterior üretral valv erkek fetusta izlenirken, megacistis mikrokolon intestinal hipoperistaltizm sendromu ve kloakal malformasyonlar dişi fetuslarda görülür. Fetusta kistik pelvik bir lezyon izlendiğinde de durum aynıdır, erkek fetuslarda kistik lezyonların ayırıcı tanısı ile kız fetuslarda farklıdır (Figür 32, 33 ve 34). Örneğin bir kız fetusta saptanan kistik lezyon aksi ispat edilen kadar over kaynaklıdır. Over kisti, dişi fetuslarda nispeten yaygın lezyonlardır ve MRG sinyal özellikleri yardımıyla kist içi kanama, septa-solid komponent gibi özelliklerin tanınmasına yardımcıdır. Ayrıca antenatal dönemde gelişebilecek overin torsiyone olması durumunda da pelvik kistik kitle içerisinde karakteristik olarak, T1 sekanslarda hemorajik sıvı-sıvı seviyelenmesinin gösterilmesi sağlanabilir.^{10,62}



Figür 32: 21 haftalık erkek fetusa ait a- sagittal, b- koronal, c-aksiyel plandaki MRG kesitlerinde batin üst bölümünde, orta hattın sağındaki düzgün sınırlı T2 hiperintens pür kistik lezyon postnatal cerrahi sonrası duodenal duplikasyon kisti olarak tanı aldı.



Figür 33: 24 haftalık erkek fetusa ait a-aksiyel, b- koronal, c-sagittal plandaki MRG kesitlerinde batinında ağırlıklı olarak orta hattın solunda yerleşim gösteren büyük boyutlu kistik lezyon, mezenterik kist olarak tanı aldı.



Figür 34: 24 haftalık kız fetusa ait MRG örneğinde; a-koronal, b-aksiyel plandaki T2 ağırlıklı kesitlerde batin sağ kesiminde heterojen hiperintens karakterde US özellikleri kompleks-kistik yapıda lezyon izleniyor. Fetusun kız olması nedeniyle ayırıcı tanıda ilk planda antenatal overyan torsiyonu düşündürüyor.

Muskuloskeletal Sistem

Fetal kas-iskelet patolojilerinde MRG inceleme, özellikle spinal anomaliler gibi US bulgularını doğrulamada yardımcıdır. Ancak ekstremitte anomalilerinin değerlendirmesinde anlamlı kullanım alanı yoktur. Eko planar sekanslar kemiklerin belirgin hipointens ve kırıkdağın hiperintens görülmesi nedeniyle 27. gebelik haftasından önce fetal iskelet sistemini gösteren tek sekans olma özelliğindedir.

Kas-iskelet sisteminde fetusta sık karşılaşılabilen vasküler malformasyonlar gibi konjenital anomalilerin yerleşim yeri, iç yapı-sinyal özellikleri ve anatomik uzanımları MRG'nin 3 plan özelliği sayesinde rahatlıkla değerlendirilebilir.

Gebelik İle İlişkili Yapılar

Plasenta, göbek kordonu ve amniyotik kesenin değerlendirilmesi, fetal MR incelemesinin bir parçasıdır. Amniyotik sıvı T1-ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal ve T2-ağırlıklı görüntülerde yüksek bir sinyal bir özelliği vardır. Fetal patolojiler için önemli bir ipucu olan amniyotik sıvı miktarında fazlalık ya da eksiklik MRG ile değerlendirilebilir. Özellikle US değerlendirmeyi zorlaştıran oligohidramniyoz gibi durumlarda fetusun değerlendirmesinde MRG önemli görev üstlenir.⁶³

Gebelik süreci boyunca plasenta MRG' de morfolojik olarak ve sinyal intensite açısından değişiklik gösterir. T2 ağırlıklı MR görüntüleri plasenta orta derecede yüksek sinyalli bir yapı olarak görülür. 19-23. haftada plasenta homojen düzenli bir yapıya sahiptir. Gebeliğin ilerlemesi ile plasentanın lobül sayısında ve T2 sinyal yoğunluğunda artış izlenir. Plasenta/amniyotik sıvı sinyal oranı gebelik haftası ilerledikçe belirgin ölçüde azalır.⁶⁴ Plasental yaşlanma, venöz staz ve/veya trombotik değişiklikler harita benzeri değişiklikler olarak görünen enfarkt alanlarına neden olabilir.^{65,66} T2 homojen görünümde plasentanın seçilmesi, içerisinde düzenli ince septalar izlenmesi, plasenta altında düzenli vaskülarizasyon, uterusun armut şeklinin korunması, uterusun kontürlerinin ve plasentanın altındaki myometrium ile sınırlarının düzenli olması normal plasantasyon göstergeleridir. T2 sinyalinin heterojen olması ve içerisinde koyu intraplasental bantların görülmesi, anormal vaskülarizasyon, myometrial sınırın kesilmesi ve uterus kontürünün düzensizleşmesi ise anormal plasantasyonu düşündüren bulgulardır. Siyah intraplasental bantlar, plasenta içerisindeki fibrin depositlerini temsil ettiği düşünülen, düşük sinyal yoğunluğuna sahip nodüler veya lineer alanlar olarak görünür ve normal intraplasental septalara göre daha kalındırlar. Plasentadaki heterojen sinyal yoğunluğu ve anormal T2 siyah bantlar plasenta içi kanama veya artan vaskülarite alanlarını temsil edebilir. Anormal plasental vaskülarizasyon ise derinlerde özellikle siyah intraplasental bantların yoğun olduğu alanlarda hipertrofik, tortiyöz, düzensiz, T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal void alanlar şeklinde gözlenir. Manyetik duyarlılık artefaktının görüldüğü eski hemoraji alanları ve bazı plasental anomalileri değerlendirmede ekoplanar (EPI) görüntüleme sekansları yardımcıdır.

Multiplanar görüntüleme avantajı ile MRG plasenta yerleşiminin ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. Plasenta previa parsiyalis ya da totalis, plasenta previa marjinalis ya da aşağı yerleşimli plasenta ayırımı kolayca değerlendirilebilir. Plasenta previa olgularında implantasyon anomalilerinin daha sık olduğu da unutulmamalıdır. Plasental implantasyon anomalileri implantasyonun derecesine göre plasenta akreata, inkreata, perkreata olarak adlandırılır. Plasenta akreatada yüzeysel, inkreatada myometrial, perkreatada ise serozal ve komşu organ invazyonu vardır. US'nin yetersiz kaldığı plasentanın posterior yerleşimli olması, maternal obezite gibi durumlarda MRG yardımcı ve tamamlayıcı yöntemdir. Mesane duvarına ait hipointens rim'in kaybolması perkreataya açısından uyarıcıdır.^{65,66}

Sonuç olarak; MRG, fetusun rahim içinde ayrıntılı bir şekilde görüntülenmesini ve ek olarak gebelik yapılarının değerlendirilebilmesini sağlar. Sistematik bir yaklaşım ile fetal anatomisinin değerlendirilebilmesi, anormallilerin ve karmaşık lezyonların saptanması ve ayırıcı tanısının yapılması sayesinde hastanın prenatal ve postnatal dönemde yönetimine önemli katkılar sağlar.

Kaynaklar

- 1- Frates M, Kumar A, Benson C, Ward V, Tempny C.(2004) Fetal anomalies: comparison of MR imaging and US for diagnosis. *Radiology*, 232:398–404
- 2- Levine D. (2001) Ultrasound versus magnetic resonance imaging in fetal evaluation. *Top Magn Reson Imaging*, 12:25–38.
- 3- Kanal E, Borgstede JP, Barkovich AJ, et al.(2002) American college of radiology white paper on MR safety. *AJR Am J Roentgenol*, 178: 1335–47.
- 4- American College of Radiology (ACR), Society for Pediatric Radiology (SPR). ACR-SPR (2010) Practice guideline for the safe and optimal performance of fetal magnetic resonance imaging (MRI). [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR), p. 10.
- 5- Glenn OA, Barkovich AJ.(2006) Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, Part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27:1604–11
- 6- Brugger PC, Prayer D (2006) Fetal abdominal magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*, 57:278- 93
- 7- Prayer D, Brugger PC, Nemec U et al (2011) Cerebral malformations. In: Prayer D, editor. *Fetal MRI*. Berlin: Springer-Verlag, p. 287–308.
- 8- Ghobrial PM, Levy RA, O'Connor SC (2011) The fetal magnetic resonance imaging experience in a large community medical center. *J Clin Imaging Sci*, 1:29
9. Victoria T, Jaramillo D, Roberts TP, et al(2014) Fetal magnetic resonance imaging: jumping from 1.5 to 3 tesla (preliminary experience). *Pediatr Radiol*, 44: 376-86
- 10- Saleem SN (2014) Fetal MRI: An approach to practice: A review. *J Adv Res*, 5:507-23
- 11- Simon EM, Goldstein RB, Coakley FV et al (2000) Fast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21:1688–98.
- 12- Yamashita Y, Namimoto T, Abe Y, et al. (1997) MR imaging of the fetus by a HASTE sequence. *AJR Am J Roentgenol*, 168:513–9.
- 13- Girard N, Fogliarini C, Viola A, et al.(2006) MRS of normal and impaired fetal brain development. *Eur J Radiol*, 57:217–25.

- 14- Kasprian G, Brugger PC, Weber M, et al.(2008) In utero tractography of fetal white matter development. *Neuroimage*, 43:213–24.
- 15- Cardoen L, De Catte L, Demaerel P, et al.(2011) The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic work-up of fetal ventriculomegaly. *Facts Views Vis Obgyn*, 3: 159-63.
- 16- Bowerman RA, Nyberg DA.(2003) Normal fetal anatomic survey. In: Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G, editors. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1–30.
- 17- Valat AS, Dehouck MB, Dufour P, et al.(1998) Fetal cerebral ventriculomegaly. Etiology and outcome, report of 141 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 27: 782-9.
- 18- Rossi AC, Prefumo F.(2014) Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system Riddle et al 363 anomalies: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obst Gyn*, 44:388-393.
- 19- Tang PH, Barth A, Norton ME et al (2009) Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30: 257-63.
- 20- d'Ercole C, Girard N, Cravello L, et al.(1998) Prenatal diagnosis of fetal corpus callosum agenesis by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenat Diagn*, 18: 247-53.
- 21- Garel C, Chantrel E, Elmaleh M et al (2003) Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst*, 19: 422-5.
- 22- Garel C, Chantrel E, Brisse H et al. (2001) Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22: 184-9.
- 23- Saleem SN, Zaki MS. (2010) Role of magnetic resonance imaging (MRI) in prenatal diagnosis of pregnancies at risk for joubert syndrome and related cerebellar disorders (JSRD). *Am J Neuroradiol* *AJNR*, 31:424–9.
- 24- Azab WA, Shohoud SA, Elmansoury TM et al (2014). Blake's pouch cyst *Surg Neurol Int*, 5: 112.
- 25- Cotes C, Bonfante E, Lazor J, et al.(2015) Congenital basis of posterior fossa anomalies. *Neuroradiol J*, 28: 238-53.
- 26- Bosemani T, Orman G, Boltshauser E, et al(2015) Congenital abnormalities of the posterior fossa. *Radiographics*, 35: 200-20.
- 27- Guibaud L. (2004) Practical approach to prenatal posterior fossa abnormalities using MRI. *Pediatr Radiol*, 34:700–11.
- 28- Saleem SN, Said AH, Abdel-Raouf M, et al(2009) Fetal MRI in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected neural tube defects (NTDs): impact on diagnosis and management decision. *Neuroradiology*, 51:761–72.
- 29- Danzer E, Hubbard AM, Hedrick HL, et al. (2006) Diagnosis and characterization of fetal sacrococcygeal teratoma with prenatal MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 187: W350-6.
- 30- Kathary N, Bulas DI, Newman KD et al(2001) MRI imaging of fetal neck masses with airway compromise: utility in delivery planning. *Pediatr Radiol*, 31:72731.
- 31- Poutamo J, Vanninen R, Partanen K et al (1999) Magnetic resonance imaging supplements ultrasonographic imaging of the posterior fossa, pharynx and neck in malformed fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13:327–34
- 32- Benacerraf B, Nyberg D.(2003) The face and neck. In: Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G, editors. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 335–79.
- 33- Kasprian G, Balassy C, Brugger P et al (2006) MRI of normal and pathological fetal lung development. *Eur J Radiol*, 57:261–70.

- 34- Recio Rodríguez M, Martínez de Vega V, Cano Alonso R et al (2012) MR imaging of thoracic abnormalities in the fetus. *Radiographics*, 32: E305- 21
- 35- Cavoretto P, Molina F, Poggi S et al (2008) Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32: 769-83
- 36- Goldstein RB (2006) A practical approach to fetal chest masses. *Ultrasound Q*, 22: 177-94.
- 37- Oliver ER, DeBari SE, Horii SC et al (2019) Congenital Lobar Overinflation: A Rare Enigmatic Lung Lesion on Prenatal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med*
- 38- Laberge JM, Puligandla PS (2004) Infections of the lung and airway, in O'Neill JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, et al. (eds): *Principles of Pediatric Surgery*. St. Louis, MO, Mosby p 349.
- 39- Takeda S, Miyoshi S, Minami M et al (2003) Clinical spectrum of mediastinal cysts. *Chest*, 124:125–132.
- 40- Mong A, Johnson AM, Kramer SS et al. (2008) Congenital high airway obstruction syndrome: MR/US findings, effect on management, and outcome. *Pediatr Radiol*, 38:1171-9
- 41- Adams, N.C., Victoria, T., Oliver, E.R. et al. (2020) Fetal ultrasound and magnetic resonance imaging: a primer on how to interpret prenatal lung lesions. *Pediatr Radiol* 50:1839–1854
- 42- Phillips J, Blask A, DiPoto BA et al (2019) Fetal lung interstitial tumor: prenatal presentation of a rare fetal malignancy. *J Neonatal Perinatal Med*, 12:473–477.
- 43- Calvo-Garcia MA, Lim FY, Stanek J et al (2014) Congenital peribronchial myofibroblastic tumor: prenatal imaging clues to differentiate from other fetal chest lesions. *Pediatr Radiol*, 44:479–483.
- 44- Miniati DN, Chintagumpala M, Langston C et al (2006) Prenatal presentation and outcome of children with pleuropulmonary blastoma. *J Pediatr Surg*, 41:66–71.
- 45- Brugger PC (2011) MRI of fetal abdomen. In: Prayer D, editor. *Fetal MRI*. Berlin: Springer-Verlag. p. 361–401.
- 46- Farhataziz N, Engels J, Ramus R, et al (2005) Fetal MRI of urine and meconium by gestational age for the diagnosis of genitourinary and gastrointestinal abnormalities. *AJR Am J Roentgenol*, 184:1891–7
- 47- Sepulveda W, Hollingsworth J, Bower S, et al. (1994) Fetal hyperechogenic bowel following intra-amniotic bleeding. *Obstet Gynecol*, 83:947–50
- 48- Hertzberg B, Nyberg D, Neilsen I. (2003) Ventral wall defects. In: Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G, editors. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 507–46.
- 49- Bronshtein M, Weiner Z, Abramovici H, et al. (1993) Prenatal diagnosis of gall bladder anomalies report of 17 cases. *Prenat Diagn*, 13:851–61
- 50- Barnewolt CE. (2004) Congenital abnormalities of the gastrointestinal tract. *Semin Roentgenol*, 39:263–81.
- 51- Houlihan C, Jampolsky M, Shilad A, et al. (2004) Prenatal diagnosis of neuroblastoma with sonography and magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med*, 23:547–50.
- 52- Aslan H, Ozseker B, Gul A. (2004) Prenatal sonographic and magnetic resonance imaging diagnosis of cystic neuroblastoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24:693–4
- 53- Witzani L, Brugger P, Hormann M et al (2006) Normal renal development investigated with fetal MRI. *Eur J Radiol*, 57:294–302.
- 54- Caire JT, Ramus RM, Magee KP et al (2003) MRI of fetal genitourinary anomalies. *AJR Am J Roentgenol*, 181:1381–5.
- 55- Gupta S, Mohi JK, Gambhir P et al. (2020) Prenatal diagnosis of congenital anomalies of genitourinary system on fetal magnetic resonance imaging. *Egypt J Radiol Nucl Med* 51: 155
- 56- Shinmoto H, Kashima K, Yuasa Y, et al. (2000) MR Imaging of non-CNS fetal abnormalities: a pictorial essay. *Radiographics* 20:1227– 1243

- 57- Martín C, Darnell A, Durán C (2004) Magnetic resonance imaging of the intrauterine fetal genitourinary tract: normal anatomy and pathology. *Abdom Imaging*.
- 58- Poutamo J, Vanninen R, Partanen K et al (2000) Kirkinen P. Diagnosing fetal urinary tract abnormalities: benefits of MRI compared to ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79:65–71.
- 59- Levine D, Goldstein RB, Callen PW et al (1997) The effect of oligohydramnios on detection of fetal anomalies with sonography. *AJR*, 168:1609–1611
- 60- Gearhart J, Ben-Chaim J, Jeffs R (1995) Sanders R. Criteria for the prenatal diagnosis of classic bladder exstrophy. *Obstet Gynecol*, 85:961–964.
- 61- Yiee J, Wilcox D. (2008) Abnormalities of the fetal bladder. *Semin Fetal Neonatal Med*; 13:164–170
- 62- McEwing R, Hayward C, Furness M. (2003) Foetal cystic abdominal masses. *Australas Radiol* 47:101–10.
- 63- Hill L, Sohaey R, Nyberg D. (2003) Abnormalities of amniotic fluid. In: Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G, editors. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 59–84.
- 64- Blaicher W, Brugger PC, Mittermayer C, et al. (2006) Magnetic resonance imaging of the normal placenta. *Eur J Radiol*, 57:256–60.
- 65- Sepulveda W, Sebire N, Harris R, Nyberg D. (2003) The placenta, umbilical cord and membranes. In: Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G, editors. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 85–132.
- 66- Palacios Jaraquemada JM, Bruno C. (2005) Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 84:716–9.

Bölüm 21 | **Konjenital Yapısal Anomalilere Cerrahi Yaklaşım**

Rahşan Özcan • Ali Ekber Hakalmaz

Konjenital anomaliler, prenatal ve postnatal dönemde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir. Konjenital yapısal anomalilerin insidansı değişik çalışmalarda %1,9-3 oranında bildirilmektedir.¹ Bu anomalilerin prenatal dönemde tanınması, bebeğin takip ve tedavisi açısından önemlidir. Prenatal tanı, saptanan anomalide doğum öncesi girişim gerekip gerekmediği, doğum sırasında yapılacak işlemler, doğumun nerede ve ne şekilde gerçekleştirileceğine dair planlamanın yapılmasını sağlamaktadır.²

Cerrahi tedavi gerektiren doğumsal anomalilerin tanısı ve yönetimi multidisipliner bir yaklaşım ile mümkündür.³ Bu ekibin bir üyesi olan çocuk cerrahları doğumsal yapısal anomalinin saptanması sonrası sürece dahil olmaktadır.^{4,5} Prenatal dönemde yapılan çocuk cerrahisi konsültasyonu, perinatologlara ve aileye hastalığın cerrahi yönetimi hakkında bilgi sağlamaktadır ve bu yaklaşımın olguların %3,4'ünde gebeliği sonlandırma kararında değişikliğe yol açtığı bildirilmektedir.⁶ Çocuk cerrahları perinatal ve postnatal dönemde doğumsal yapısal anomalilerin tedavisinde aktif rol oynamaktadır.

Özellikle fetal görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, konjenital anomalilerin intrauterin dönemde tanınmasını kolaylaştırmıştır. Gebeliğin 2.trimesterinde yapılan ultrasonografinin(USG) yapısal anomalileri belirlemedeki duyarlılığı %44, özgüllüğü %99,9 oranında bildirilmektedir.^{1,7} Karim ve arkadaşlarının çalışmasında düşük risk gruplarında %32'lik, seçilmiş yüksek risk gruplarında %60'tan fazla duyarlılıkta birinci trimester ultrasonu ile yapısal anomalilerin daha erken saptanabileceği bildirilmektedir.⁸ Fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapısal anomalilerin daha ayrıntılı incelenmesini sağlamaktadır.

Çocuk cerrahisini ilgilendiren konjenital anomaliler torasik, abdominal, hepatobiliyer, ürogenital anomaliler, lenfovasküler malformasyonlar ve tümörler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1: En sık görülen doğumsal yapısal anomaliler

Toraks Anomalileri	Abdominal Anomaliler	Hepatobiliyer Anomaliler	Ürogenital Anomaliler	Fetal Kistik/Solid Kitleler
TEF/Özofagus Atrezisi	Duodenal Atrezi	Koledok Kistleri	UPJ darlığı	Lenfanjiom
Diyafragma Hernisi	Jejunoileal Atrezi	Safra yolu atrezisi	PUV	Teratom
Konjenital Bronkopulmoner Malformasyon	Omfaloseal Gastroşizis			Nöroblastom

Toraks Anomalileri

Trakeaözofageal fistül (TEF)/Özofagus Atrezisi (ÖA)

En sık görülen özofagus anaomalisi olan özofagus atrezisi/TEF birlikteliği 1697'de Thomas Gibson tarafından tanımlanmıştır. Cerrahi tedavinin gündeme gelmesi 1867'de Timothy Holmes özofagusun anastomoz edilebileceğini öne sürmesi ile başlamıştır.⁹ Özofagus atrezisinin embriyolojik gelişimini açıklamaya çalışan, ancak bu konuda yeterli olmayan pek çok teori ortaya atılmıştır. Bu anomalinin patogenezi çok faktörlüdür ve moleküler, genetik ve çevre etkileşimlerini içerdiği düşünülmektedir.¹⁰

Ön barsak (foregut) 4.gestasyonel haftada trakeoözofageal septum aracılığıyla kaudal-den kraniale doğru ikiye ayrılmaktadır. İkiye ayrılan ön barsağın ventralinden solunum sistemi, dorsalinden sindirim sistemi (özofagus) oluşmaktadır. Ancak ÖA'nin embriyogenezini açıklamaya çalışan teorilerin kaynağını oluşturan bu bilgi ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Benzer şekilde, ön bağırsağı trakea ve özofagusa bölmek için iki lateral epitelyal katlantının içe doğru büyümesi ve füzyonu da tartışmalıdır.^{11,12} Deneysel çalışmalarda her iki bronş tomurcuğunun trakeoözofageal ayrışma öncesi olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda elektron mikroskobu ve 3D rekonstrüksiyon teknikleri ile trakeo-özofageal ayrılmanın, epitelyal proliferasyon ile bronş tomurcuklarının oluşması, epitelyal apoptoz ile trakea ve özofagusun ayrılmasının başlaması ve epitel proliferasyonu ile ayrılmanın tamamlanması aşamalarından oluştuğu gösterilmiştir. Bu gelişim sırasında apoptozda ortaya çıkan anormallikler ÖA,TEF ya da trakeomalazi gibi durumlarla sonuçlanabilir. İnsan embriyosunda trakeopulmoner taslak fertilizasyondan 21 gün sonra saptanır ve 32. günde trakeoözofageal ayrılma tamamlanır. ÖA'nin 21-32. günler arasında oluştuğu düşünülmektedir.¹² ÖA embriyogenezi ile ilgili diğer teori Cozzi ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır.¹³ Buna göre ÖA sefalik nörokristopatinin parçasıdır. Noto-

kord yapısındaki anormallikler, VACTERL birlikteliğinde görülen anormalliklerle benzer patolojilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Notokordun ventral yerleşimi hemivertebraya ya da ön barsağa uzun süre yapışması ÖA/TEF birlikteliği ile sonuçlanmaktadır.

ÖA'nin prenatal tanısı mümkündür. Ancak radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen ÖA'nin prenatal tanısında yanılmalar görülebilmektedir. Polihidramnios, midenin küçük olması ya da görülmemesi, orta hatta dilate üst poşun görülmesi ÖA düşündürülen bulgulardır.¹² Polihidramnios, midenin küçük olması ya da görülmemesi klasik olarak ÖA bulgusu olarak kabul edilmesine karşın bu iki bulgunun pozitif prediktif değeri %40-56 arasında değişmektedir.¹⁴ Prenatal USG'de ÖA tanısı USG sırasındaki gebelik yaşı ve USG'yi gerçekleştiren perinatologun deneyimine bağlıdır. Ayrıca rutin anormal taramalarında özofagusun taranmasının uluslararası klavuzlarda zorunlu olmaması da tanının atlanmasına neden olmaktadır. Ancak özellikle multipl konjenital anomali (VACTERL) varlığında ÖA de olabileceği unutulmamalıdır. TEF varlığı da fistül nedeniyle polihidramniosun daha az görülmesi ve midenin normal algılanmasına yol açtığı için tanıda güçlük yaratabilmektedir. Kassif ve arkadaşlarının çalışmasında USG ile olguların %30'unda ÖA tanısı konulamadığı, 2. ve 3. trimesterde ilk trimestere göre tanı oranlarının arttığı bildirilmiştir.¹⁵ Prenatal USG'de deneyim oldukça önemlidir. Feng ve arkadaşlarının çalışmasında USG'nin genel duyarlılığı %26, özgüllüğü %99 ve pozitif prediktif değeri %35 iken üçüncü basamak merkezde yapılan USG'nin duyarlılığı %57 olarak bulunmuştur. Bu nedenle şüpheli olguların 3. basamak merkeze sevkı önerilmektedir.^{16,17}

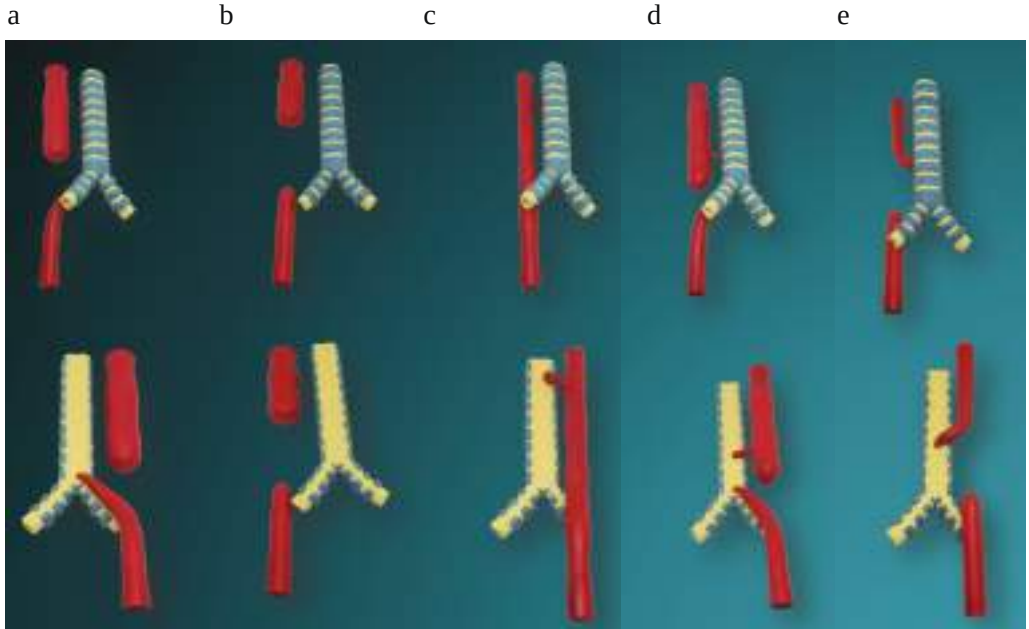
Prenatal tanıyı doğrulamak için önerilen başka teknikler de mevcuttur. Yutkunma sırasında üst poşun USG ile görüntülenmesi, özofagus açıklığının incelenmesi ve dinamik MRG görüntüleme teknikleri ile daha yüksek oranda tanı konulabilmektedir. Kassif ve arkadaşlarının 2021'de 130 gebe ve 132 fetus üzerinde yaptıkları çalışmada dinamik özofagus açıklığının değerlendirilmesinin duyarlılık, özgüllük ve pozitif ve negatif prediktif değerleri %100 olarak bulunmuştur.¹⁸ MRG incelemesi de ÖA tanısında yardımcıdır. MRG'de hipofarenkste dilatasyon, mide baloncuğunun yokluğu, fistülün doğrudan görülmesi ÖA tanısını koydurmaktadır.¹⁹ Özellikle dinamik MRG ile üst poşun görüntülenmesi ve fetal regürjitasyon ile boşalması kıymetli bir bulgudur.²⁰

Prenatal incelemede ÖA saptanması sonrası aileye prenatal danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Çocuk cerrahisi için prenatal bazı bulgular aileye yapılacak cerrahi işlem ve prognoz hakkında bilgi verirken yol göstericidir. Distal fistülü olmayan ya da izole ÖA olan olgularda USG ile tanı oranı daha yüksektir.²¹ ÖA'li olguların prognozları ve uzun dönem sağ kalımları %98-100 olarak bildirilmektedir.²² Ancak izole ya da uzun aralıklı ÖA'li olgularda morbiditenin daha yüksek ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu aileye belirtilmelidir.^{22,23} Unutulmaması gereken bir başka nokta da ek anomali varlığıdır. Çalışmalarda prenatal tanı ve ek konjenital anomalileri olan bebeklerde mortalite anlamı olarak daha yüksek bulunmuştur.²⁴

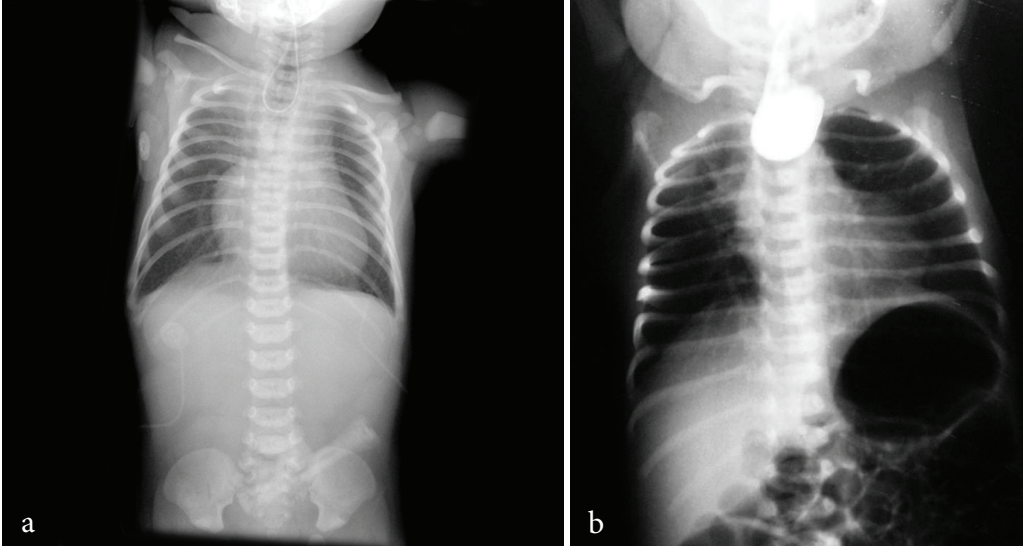
ÖA ile bebeğin doğum şekli arasında direk bağlantı yoktur. Doğum şekline perinatolog fetusun değerlendirilmesi sonucu ÖA'den bağımsız olarak karar verebilir. Sadece ÖA olduğu bilinen ya da şüphe edilen, ancak ek anomalisi olmayan fetuslar normal spontan vajinal yolla doğurtulabilir. Ancak ek anomalileri bulunan ve fetal stresi olan bebeklerin doğumu C/S ile gerçekleştirilebilir. ÖA'li bir bebekte doğum sırasında bebekte solunum sıkıntısı olup olmadığına ve ağız içi sekresyonların akciğere aspirasyonun engellenmesine dikkat edilmelidir.

ÖA tanısı ve ÖA'nin tipi ancak doğum sonrası kesinleştirilebilir (Figür 1). Bebeğin ağzında tükürük birikmesi ve nazogastrik tüpün mideye ilerletilememesi tipik bulgulardır. Tanıyı kesinleştirmek için, suda çözünen kontrast madde ile doldurulmuş feeding tüpün üst pošta kıvrıldığını gösteren bir direk grafiden yararlanılabilir (Figür 2). Direk grafide mide fundus havasının görülmesi distal bir fistül varlığını düşündürmektedir. Ek anomali varlığı (VACTERL) açısından ameliyat öncesi ekokardiyogram, üriner USG yapılmalıdır.¹²

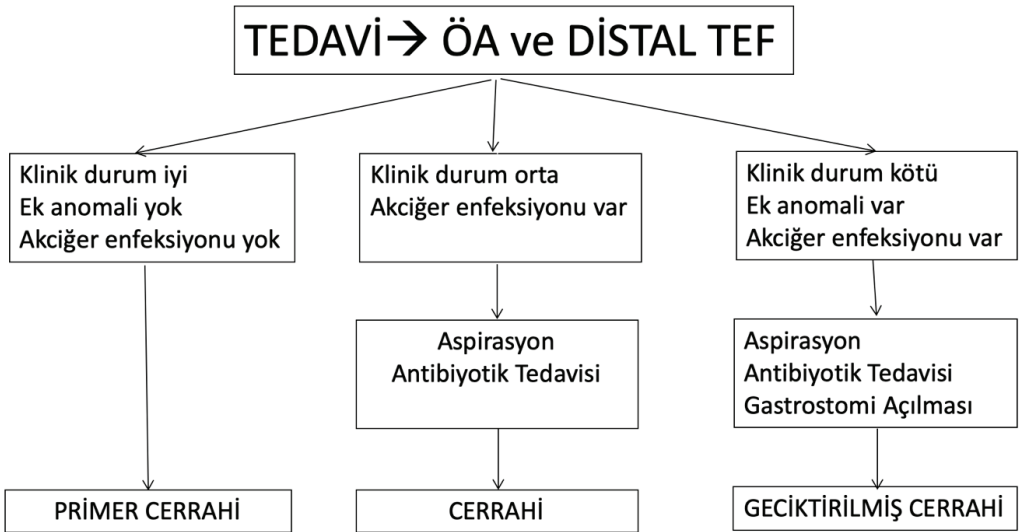
ÖA'li yenidoğanda tedavide ilk basamak orofarengeal aspirasyon ve üst poşun Replogle tüp ile devamlı aspirasyonu olmalıdır. Cerrahi tedavi yaşamın ilk günlerinde primer anastomoz ya da uzun aralıklı olgularda aşamalı cerrahi yaklaşımdan oluşmaktadır (Figür 3 ve 4).



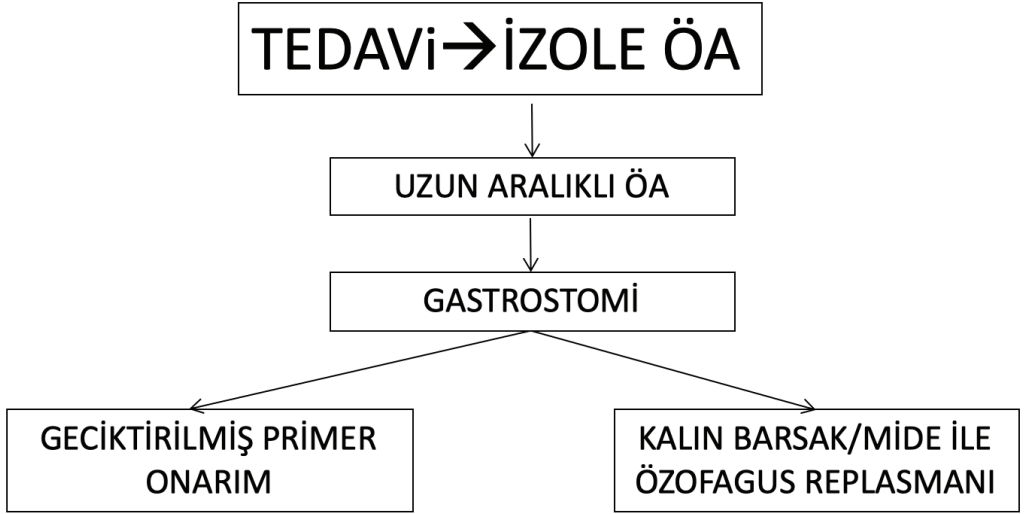
Figür 1: Özofagus Atrezisi Tipleri a- Özofagus atrezisi(ÖA)-Distal trakeaözofageal fistül (TEF) b-izole ÖA c-izole TEF d-ÖA-proksimal ve distal TEF e-ÖA-proksimal TEF



Figür 2: Direk grafi ile üst poşun görüntülenmesi a) Fistülsüz ÖA b) Distal fistüllü ÖA



Figür 3: ÖA ve distal TEF tedavi yaklaşımı



Figür 4: İzole ÖA tedavi yaklaşımı

ÖA cerrahi tedavisi sonrası erken ve geç dönemde karşılan bazı problemler mevcuttur:

a) Erken dönem sorunlar:

- Anastomoz kaçağı (%10)
- Anastomoz darlığı (%15)
- Aspirasyon
- Fistül nüksü (%6-10)

b) Geç dönem sorunlar:

- Gastroözofageal reflü (%50)
- Trakeomalazi (%10-20)
- Özofagus motilite bozuklukları-katı gıdaları yutmada zorluk
- Solunum sistemi sorunları
- Göğüs duvarı yapısal sorunları

ÖA'nin uzun dönem, multidisipliner yaklaşım ile izlemi gereken bir hastalık olduğu aileye prenatal ve postnatal dönemde ayrıntılı olarak anlatılmalıdır.²⁵

Konjenital Diyafram Hernisi

Konjenital diyafram hernisi (KDH), diyafragmanın kısmi veya tam agenezisi sonucunda göğüs ve karın boşlukları arasında devamlılık olması ve karın içi organların göğüs boşluğuna herniyasyonu olarak tanımlanmaktadır. KDH 10.000 canlı doğumun yaklaşık

1-5'inde görülür.²⁶ Bochdalek (posterolateral herni-%70-75) ve Morgagni (anteromedial-%25-30) hernisi olmak üzere 2 tipi vardır. Bochdalek hernisinin sol tarafta görülme sıklığı %85-90 iken, sağ diyafragmanın daha erken kapanması nedeniyle sağda görülme sıklığı %10-15'tir. KDH'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, 10. gebelik haftasından önce meydana gelen, kusurlu retinoid sinyallenmesine sekonder olduğu düşünülmektedir.²⁷ İntratorasik abdominal organlar, normal akciğer gelişimini engelleyen ve normal fetal solunum hareketlerini bozan artmış intratorasik basınç oluşturur. Bunların sonucunda ortaya çıkan en önemli gelişimsel ve fizyolojik bozukluklar, pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyondur.²⁸

Diyafragma, fetal gelişimin sekizinci haftasında dört yapının birleşmesinden gelişir: septum transversum (eğimli bileşen), pleuroperitoneal kıvrımlar (kas bileşeni), torasik vücut duvarı mezenşimi ve özofagus mezenteri (diyafragmatik kruva). Bu yapıların eksik kaynaşması, diyafragmadaki defekte neden olur.²⁹ KDH'nin etiyojisi büyük olasılıkla çok faktörlü olmasına rağmen, yaş, pregestasyonel diyabet, pregestasyonel hipertansiyon, düşük BMI, tütün kullanımı ve alkol tüketimi gibi faktörler potansiyel risklerdir.

KDH'nin neden olduğu pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyonun derecesi, yenidoğan dönemde sağkalımın ana belirleyicileridir. KDH'nin pulmoner gelişimi bozduğu süreç tam olarak anlaşılamamıştır.²⁸ Klasik hipotez, fıtıklaşan karın iç organlarının göğüs boşluğunda yer kaplaması, gelişmekte olan akciğerlere bası yapması ve fetal solunum hareketlerine müdahale etmesidir. Keijzer ve arkadaşlarının 'dual hit' hipotezine göre fetal gelişimin erken dönemlerinde genetik veya çevresel bir etki diyaframın kapanmasını önler ve ayrıca bilateral pulmoner dallanma morfogenezini bozarak KDH patogenezi oluşturur.³⁰ KDH'de gözlenen malformasyonlar, pleuroperitoneal kıvrımlardan gelen düz kas hücresi sinyalinin pulmoner hipoplazi, pulmoner vasküler hastalık ve sol ventrikül gelişimi dahil olmak üzere çok sayıda kusura yol açtığı bir embriyopatinin parçasıdır. En önemlisi, KDH'de anormal akciğer gelişimi, diyafragma kusurundan bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve akciğer büyümesini ve pulmoner vasküler düz kas gelişimini etkileyen epitelyal-mezenkimal etkileşimlerin hücreye özgü bozulmasından kaynaklanabilir.²⁹

Prenatal Tanı

KDH'li olguların yaklaşık 2/3'ü 24.gestasyonel hafta civarında fetal ultrasonografi ile tanınabilir.²⁷ Fetal USG, KDH tanısı için standart yöntemdir. Fetal USG ile %45-75 oranında KDH tanısı konulabildiğini belirten yayınlar mevcuttur.^{31,32} Bu değişik oranlar uygulanan USG yöntemi ve raporlama, operatör bağımlılığı ve teknik nedenlerle oluşmaktadır. Fetal USG ile akciğer boyutu, karaciğer ve midenin pozisyonu, akciğer-kafa oranı (Lung-to-head ratio-LHR) ve eşlik eden konjenital anomaliler gibi prognozu etkileyen faktörler değerlendirilebilir. Fetal MRG, KDH'nin doğum öncesi değerlendirmesi için ek bir modalite olarak ortaya çıkmıştır. Fetal MRG ile diyafragmadaki defekt, fıtık yerleşimi, fıtık içeriği

ve çevre yapılar üzerindeki etkisi daha ayrıntılı olarak değerlendirilmektedir. MRG'nin avantajı önemli bir prognostik belirleyici olan karaciğer pozisyonunun daha doğru bir şekilde saptanmasıdır.³³ Fetal akciğer esas olarak su olduğu için, fetal MRG akciğer hacimlerini çok hassas bir şekilde ölçebilir ve akciğer parankimini kalp ve herniye karaciğerden ayırt edebilir. Fetal MRG'nin anatomik özgüllüğü KDH'nin doğum öncesi değerlendirmesinde üstün olmakla birlikte, KDH'nin birincil teşhisi için yeni bir yöntemdir ve uzun dönemde kullanımı yaygınlaşacaktır.³⁴ USG ve MRG'nin kombinasyonu ile ortaya konan bazı prenatal özellikler prognozun belirlenmesinde yardımcıdır.

Tanı konulduktan sonra, prognoz ve doğum planlaması, kapsamlı fetal ultrasonografi, MRI ve ekokardiyografik bulgulara bağlıdır. Altta yatan bir kromozom anomalisini ekarte etmek için doğum öncesi genetik test de önerilir. İlk trimesterde koryon villus örnekleme bir seçenek olmasına rağmen, ikinci trimesterde amniyosentez genetik test için fetal hücreler elde etmek için daha yaygın prosedürdür. KDH'nin anatomik tanısı yapıldıktan sonra, genetik testler, ilişkili klinik özellikleri ve prognozu netleştirebilecek bir etiyolojiyi belirlemeye yardımcı olabilir ve tedaviye rehberlik edebilir.²⁹

Prenatal Prognostik Faktörler

KDH'de morbidite ve mortalite, daha büyük diyafram defektleri, daha küçük akciğerler ve eşlik eden kardiyak ve genetik anomalilerin varlığı ile ilişkilidir. Risk tahmini, tanı aşamasında başlar, doğum planlamasını şekillendirir, doğum öncesi ve doğum sonrası klinik karar vermede etkilidir ve zamanında müdahale ve optimal sonuçlara ulaşılmasını sağlar.

a) Akciğer/Kafa Oranı

KDH'de akciğer hipoplazinin derecesi ve buna bağlı gelişen solunum yetmezliği perinatal sağkalımı etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle, akciğer hipoplazisinin derecesi, doğum öncesi görüntüleme yöntemleri kullanılarak perinatal sonuçların tahmin edilmesinde ana odak noktası olmuştur. Fetal akciğer hacminin en geçerli ve yaygın olarak kullanılan değerlendirmesi akciğer/kafa oranı (AKO) hesaplanarak yapılmaktadır.^{28,29} AKO, diyafragma defektinin kontralateralindeki akciğer alanının baş çevresine bölünmesi olarak tanımlanır. AKO'nun 24. gebelik haftasında <1.0 olması, yüksek bir perinatal mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, AKO fetal gelişim sırasında değişiklik gösterdiğinden gestasyonel yaşa göre beklenen AKO oranı (O/E AKO kullanılarak hesaplama yapılmaktadır. O/E AKO < %25 ise yüksek oranda perinatal mortalite beklenmektedir ve uzun dönemde morbidite olasılığı artmıştır. O/E AKO > %35 ve üzerinde olan olguların sağ kalım oranlarının %85 civarında olduğu bildirilmektedir. O/E AKO, sağkalım için bir tahmin aracı olarak geçerliliği kabul etmiş olsa da, eğitim ve ölçüm protokolü standardizasyonunu garanti eden ileri merkezlerde değerlendirilmelidir.²⁹⁻³¹

b) Total Fetal Akciğer Volümü

Total fetal akciğer volümünün (TFAV) ölçümü, akciğer hipoplazisinin başka bir göstergesidir. MRG ile yapılan TFAV ölçümleri daha güvenilirdir. Gestasyonel yaşa göre belirlenen O/E TFAV $< \%25$ ise $\%25$ 'ten daha az sağkalım ile ilişkilendirilirken, O/E TFAV'nün $> \%35$ olması $\%75-89$ sağkalım ile ilişkilidir.³⁵ Perinatal prognozu belirlemede O/E AKO ve TFAV değerleri birlikte kullanılmaktadır.

c) Karaciğer Pozisyonu

Doğum sonrası sağkalımın bir diğer önemli belirleyicisi, hem ultrason hem de MRG ile değerlendirilebilen karaciğer herniasyonudur.³⁶ Geleneksel olarak 'karaciğer yukarı' veya 'karaciğer aşağı' olarak kategorize edilirken, günümüzde, göğüs boşluğuna herniye olan karaciğer hacminin göğüs boşluğu boyutuna (LiTR) oranı veya herniye olan karaciğerin oranı hesaplanarak prognostik faktör olarak kullanılabilir.³⁷

KDH ve Fetal Girişimler

KDH için fetal girişimlerle ilgili ilk çalışmalar yaklaşık 30 yıl kadar önce San Francisco California Üniversitesi'nde Dr. Michael Harrison ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. Deneysel çalışmalarla intrauterine herni onarımı yapıldıktan sonra 1990'da KDH için ilk fetal cerrahi girişim yapılmıştır.²⁷ Bu yaklaşımın fetusta stabilizasyonu bozması, uterin kontraksiyonlara yol açması, erken doğumu tetiklemesi ve mortalite riski nedeniyle daha az invaziv girişimlere yönelim olmuştur. Fetal trakeal oklüzyonun pulmoner hiperplaziye yol açtığının gösterilmesi KDH için de bu tekniğin kullanılmasını düşündürmüştür. Yine Harrison ve arkadaşları kuzu modelinde "PLUG(Plug the Lung Until it Grows)" tekniğini uygulamıştır.³⁸ Böylece artan trakeobronşiyal basıncın akciğer dallanmasını artırarak KDH'nin düzeltilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. İnsan üzerindeki ilk uygulamalar 1996'da açık histerotomi ve trakea içine tıkaç yerleştirilerek yapılmış ve sonra tıkaçlar doğumda ex utero intrapartum terapi (EXIT) prosedürü ile çıkarılmıştır.³⁹ Sağ kalım oranları yüksek olmamasına rağmen ilk olgularda akciğer büyümesinin olduğu saptanmıştır. Daha sonraları bu işlem endoskopik yöntemle yapılmaya başlanmış ve "FETENDO (fetal endoscopic surgery)" olarak isimlendirilen bu yöntemde trakeaya bir balon yerleştirilerek oklüzyon sağlanmıştır. Bu uygulamalar günümüzde Fetal Endoskopik Trakeal Oklüzyon (FETO) tekniğine dönüşmüştür.⁴⁰ FETO 27-30. gebelik haftalarında uygulanmaktadır. Bu teknikte gebeye kombine spinal-epidural anestezi ve lokal anestezi uygulanır. İlk aşama fetusun pozisyonunun belirlenmesidir. Orofarenkse rahat erişim için fetus uterusun üst yarısında olmalıdır. Fetal anestezi indüksiyonunu takiben, anne karnının anestezi uygulanmış kısmında küçük bir insizyon yapılır ve cilt insizyonundan dikkatli bir şekilde kanüllü 10 FR trokardan 1.2 mm fetoskop uterus boşluğuna yerleşti-

rilerek fetoskopi yapılır. USG ve fetoskop kılavuzluğunda orofarinkse girilerek trakeaya ilerlenir. Trakea içine yerleştirilen balon şişirilir, USG ile kontrol edilir ve işlem sonlandırılır.^{40,41} Balon yerleştirildikten sonra akciğer gelişimini izlemek için, diğer rutin obstetrik ölçümlerle birlikte seri O/E AKO ölçümleri alınır. Planlı balon çıkarma genellikle yerleştirmeden 5-7 hafta sonra gerçekleşir. Çıkarma, tekrar fetoskopi veya ultrason kılavuzluğunda balon ponksiyonu ile gerçekleştirilir.^{27,40,41}

Balon fetal trakeadayken, ani doğum olması durumunda, balon neonatal hava yolu obstrüksiyonuna yol açabileceği için perinatoloji, çocuk cerrahisi, KBB, anestezi ve hemşirelerden oluşan multidisipliner bir ekibin her an hazır bulunması gerekir.²⁷ Doğumdan önce bir uyarı olduğunda, doğumdan önce trakea tıkanıklığını gidermek için acil ultrason kılavuzluğunda balonun iğne ile delinmesi veya tekrar fetoskopi yapılabilir.

Olgu sayıları arttıkça FETO ile ilgili deneyimler ve sonuçlar yayınlanmaya başlamıştır. Avrupa ve Amerika deneyimlerinden sonra FETO sonuçlarını değerlendirmek ve standardizasyonu sağlamak için 2011’de “TOTAL (Tracheal Occlusion to Accelerate Lung growth) trial” başlatıldı. Bu çalışmada fetal girişim için seçim kriterleri belirlendi ve FETO tekniği standardize edildi. Seçim kriterleri orta ve şiddetli akciğer hipoplazisine göre yapıldı. Orta derecede akciğer hipoplazisi grubu için kriterler, O/E AKO %25-34,9 (karaciğer pozisyonundan bağımsız) veya O/A AKO %35-44.9 ve karaciğerin yukarıda olmasıydı. Şiddetli akciğer hipoplazisi kriterleri, karaciğer pozisyonundan bağımsız olarak O/E AKO < %25’i idi.⁴²

KDH’de pulmoner hipoplaziyi önlemek için çalışmalar devam etmektedir. Girişimsel tedavilerin yanında akciğer hasarını önleyebilen ve hatta oluşan hasarı onaran bazı medikal tedavi çalışmaları mevcuttur. Bu amaçla kullanılan ajanlar kortikosteroid, retinoid, fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir. Çalışmalarda fetal akciğer olgunlaşmasının zamanlamasının dolaşımdaki kortikosteroidlerde fizyolojik bir artışla ilişkili olduğu ve doğum öncesi ekzojen kortikosteroidlerin uygulanmasının akciğer gelişimini hızlandırdığını gösterilmiştir.^{44,45} Yine prenatal dönemde yapılan çalışmalar antenatal sildenafil ve trakeal oklüzyonun vasküler ve parankimal akciğer gelişimi üzerinde sinerjik etkileri olabileceğini göstermektedir.⁴⁶

Perinatal ve Postnatal Yaklaşım

KDH’de mortalite ve morbiditenin önemli belirleyicilerinin hipoplazik akciğer ile birlikte pulmoner hipertansiyon(PHT) ve sol-sağ kalp yetmezliği olduğu bilinmektedir. Doğum sonrası ortaya çıkan fizyolojik adaptasyonlar KDH’li hastalarda uzun dönemde sonuçları etkileyebilir.⁴⁸ Bu nedenle bu bebeklerde doğum sırasında ilk önlemler alınmaya başlanmalı ve tedavi düzenlenmelidir (Tablo 2).

**Tablo 2: Konjenital diyafragma hernisinde tedavi yaklaşımı****PREOPERATİF YÖNETİM (DOĞUMHANE)**

- Amaç → Kardiyorespiratuvar ve metabolik stabilizasyon
- Solunumsal kapasite ve pulmoner hipertansiyonun yönetimi

İlk değerlendirme-Resüsitasyon

- Monitorizasyon: Kutanöz SpO₂ probu (sağ el)
- Entübasyon: Profektik entübasyon önerilmez. 1-5 dk O₂ altında gözlem.
- OGS
- Damar yolu → Sedasyon (midazolam, fentanil, morfin)
- EXIT?

PREOPERATİF YÖNETİM (YBÜ)

- Minimal temas – minimal gürültü – minimal stres
- Monitörizasyon: Preduktal-Postduktal
- İdrar sondası: Yakın AÇT
- Arteriyel yol: Sağ radyal arter (mümkünse).
- Umblikal ven katateri
- IV sıvı: Dinamik yönetim, pulmoner ödem/asidoz (TPN?)
- Antibiyotik: Gr -/+
- Pozisyon → Semifowler
- Babygram – AKG – üriner US – EKO (6-24 saat)

VENTİLASYON

“Gentle ventilasyon” “Permisif hiperkapni”

Hedef: SpO₂>%85 PaCO₂<70 pH>7.2

- Solunum sayısı 40-60/dk, PIP 0-25 cmH₂O, PEEP 0-5 cmH₂O, I/E:1/1.5-2
 - Başlangıç FiO₂: %50 / Preduktal SpO₂:80-95
 - Spontan solunum. Ventilator ile çıkışma!
 - Alkaloz! Önce FiO₂.
 - Frekans:60-70/dk PIP:30 cmH₂O üzerine çıkılmasına rağmen PaCO₂>70mmHg → HFOV
- HFOV → MAP: 16 cmH₂O Delta P: 40 cmH₂O üzerine çıkılması gerekiyorsa → ECMO

Bebeğe ilk müdahaleler yapıp gerekli solunum desteği ve medikal tedavilerin başlanması sırasında plasentofetal dolaşımın devamının sağlanması önerilmektedir. Doğum sırasında fizyolojik temelli kordon klemlemeye odaklanan iki deneme vardır: PinC denemesi (NCT04373902) ve CHIC denemesi. Bu iki çalışma da ekokardiyografik erken değerlendirme ve bunun sonucu olarak PHT’a erken müdahaleyi benimsemektedir.⁴⁹

Resüsitasyon sırasında göbek kordonunun geç klemplemesi;

- Plasentadan bebeğe kan transferini kolaylaştırabilir.
- Venöz dönüş kaybından ve sol ventrikül dolusunda azalmadan kaçınılmasını sağlar.
- Doğumdan sonra kordon sağlamken sürekli uteroplental gaz değişimi nedeniyle başlangıçtaki hipoksemiye önlenmiş olur.²⁹

Doğum sonrası diyafragma hernisi tanısının kesinleştirilmesi direk akciğer grafisinde intestinal ansların toraks kavitesi içinde görülmesiyle ile mümkündür. Mide de toraks içinde görüntülenebilir (Figür 5) Erken dönemde yapılan ekokardiyografi PHT'nun tespiti için önemlidir. Akciğerlerin etkili gaz değişimi ve sistemik oksijen iletimi sağlama yeteneği ile doğrudan ilişkili olan ölçümler (kan gazı parametreleri, Apgar skoru, oksijenasyon indeksi (OI)) kullanılarak risk belirlenebilir. Doğumdan hemen sonraki bakım, "gentle" mekanik ventilasyon, pulmoner hipertansiyon yönetimi ve ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) desteği ile uzman neonatologlar ve pediatrik cerrahların işbirliği ile gerçekleştirilir.⁵⁰



Figür 5: Sol konjenital diyafragma hernisi

Cerrahi onarım için optimal zamanlama kesin olmamakla birlikte kabul edilen görüş stabilizasyonun sağlanması ve elektif cerrahi yapılmasıdır. Diyafragma defektinin primer onarımı ilk cerrahi seçenektir. Defekt geniş ve primer onarım mümkün değilse sentetik materyaller ya da karın duvarı kas flepleri ile onarım mümkündür. Onarım karın ya da toraks yoluyla açık(laparotomi/torakotomi) veya minimal invaziv tekniklerle (torakoskopi/laparoskopi) ile gerçekleştirilebilir.^{51,52} Uzun dönemde yaşayan olgularda en sık kardiyak, pulmoner, kas-iskelet sistemi ve nörolojik sorunlarla karşılaşmaktadır. İlerleyici pulmoner yetmezlik, PHT ve GİS komplikasyonlarına ait mortalite oranları 1 yıl ve üzerinde %13 civarında bildirilmektedir. Gastroözofagial reflü (GER) insidansı artmıştır ve olguların %50'sinde saptanmaktadır. GER ve beslenme problemlerine bağlı büyüme-gelişme geriliği bu olgularda sıktır.⁵³ Konjenital diyafragma hernili olguların yaşam boyu multidisipliner bir ekip tarafından takip ve tedavisi yapılmalıdır.

Konjenital Bronkopulmoner Malformasyonlar

Konjenital Pulmoner Havayolu Malformasyonu (CPAM)

Konjenital pulmoner havayolu malformasyonu ya da eski adıyla akciğerin konjenital kistik adenomatoid malformasyonu (CCAM) nadir görülen bir durumdur. Kesin patogenezi hala bilinmemektedir. Akciğer dallanması sırasında (psödoglandüler evrede), gebeliğin ilk 6 haftasında meydana gelen anormal bir hava yolu paterni ile sonucu gelişir ve kistik ve/veya adenomatöz pulmoner alanlara ortaya çıkar.⁵⁴ CPAM, trakeobronşiyal ağaç ile iletişim kurar ve pulmoner arterlerden normal kan beslemesine sahiptir.⁵⁵ Daha iyi ultrason kullanımı ve çözünürlüğü ile doğum öncesi teşhis edilen lezyonların insidansı artmıştır. Doğum öncesi tanı alan olguların yaklaşık %95'i canlı doğar.

CPAM prenatal dönemde genellikle 3.trimesterde (18-24.hafta) taramasında tespit edilir, akciğer dokusu içinde bir kitle olarak akciğerin herhangi bir lobunu etkileyebilir ve genellikle tek taraflıdır.^{26,55} Stocker bu lezyonları 5 gruba ayırmıştır: Tip I makrokistik (%25) ve 10 cm'ye kadar değişen büyüklükte 1 veya daha fazla kist ile karakterizedir, Tip II (%25) ultrasonda komşu ekojenite alanı artmış kistlerle karışmıştır ve Tip III (%50) mikrokistik (<5 mm).) ve fetal akciğerlerde ekojenik bir alan olarak görünür. Bronkopulmoner sekestrasyonla birlikte hibrid lezyonlar olarak da görülebilirler.⁵⁶

Büyük ve toraksta daha geniş yer kaplayan lezyonlar gelişmekte olan akciğer dokusuna baskı yaparak akciğer hipoplazisine neden olur. Ayrıca mediastinal şifte, kalp ve vena cava basısına bağlı hidropsa neden olabilir.^{57,58} Polihidramnios, özofagus kompresyonu ve akciğer lezyonu tarafından aşırı sıvı üretimi nedeniyle ortaya çıkabilir, ancak hidrops olmadıkça nadiren şiddetlidir. Fetusun 2 veya daha fazla kısmında sıvı birikmesi olan non-immun hidrops, üçüncü basamak bir merkeze sevk edilen antenatal tanıli lezyonların yaklaşık %5'inde meydana geldiği bildirilmektedir.⁵⁴

Prenatal USG'de CPAM volüm oranının (CVR) belirlenmesi önemli prognostik değere sahiptir. CVR, lezyonun uzunluğu, yüksekliği ve genişliğinin 0,523 faktörü ile çarpılmasıyla formülüyle hesaplanır. CVR'nin > 1.6 olması, hidrops gelişimi, fetal cerrahi müdahale ihtiyacı ve yenidoğan solunum sıkıntısı için artmış riski gösterir. CVR'nin < 0.91 olması ise iyi prognozla ilişkilidir.⁵⁹ Lezyonun makro/mikrokistik yapıda olup olmaması ve ölçümün yapıldığı zaman da CVR sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle lezyon tipi ve yaşa göre eşik değeri belirlenmesi gerektiğini bildiren yayınlar mevcuttur.⁶⁰ CVR > 1.6 ve hidrops gelişme riski yüksek olan CPAM'larda birinci basamak tedavi steroid uygulanmasıdır. Steroid uygulanması daha çok mikrokistik tip CPAM olgularında kullanılır.⁶¹ Bu lezyonlar drenaj veya torakoamniyotik şant yerleştirilmesi gibi diğer minimal invaziv tedaviler için uygun değildir, ancak steroid uygulaması lezyon boyutlarını küçültme ve hidropsun gerilemesinde etkilidir.⁶²

Kalp yetmezliği ve hidrops bulguları gerilemeyen fetuslar için gebelik yaşı 32 hafta veya üzerinde ise, olası EXIT ile doğum düşünülmelidir. Gebelik yaşı 32 haftadan küçükse, fetal girişim (drenaj, torakoamniyotik şant) gerekliliği vardır. Drenaj sonrası CVR'de görülen değişiklik prognozu tespitinde önemlidir. Tekrarlayan drenaj gereksinimi mevcutsa torakoamniyotik şant yerleştirilmesi düşünülebilir.⁶³ Açık fetal cerrahi; tekrarlayan steroid tedavisine yanıt vermeyen ve hidrops gelişim riski yüksek, büyük mikrokistik lezyonları olan 32 haftadan küçük fetuslarda uygulanabilir. Başka major fetal anomali olmayan ve normal fetal karyotipi olan hastalarda açık fetal cerrahi ile in-utero eksizyon düşünülebilir. Erken doğum öyküsü olan ya da erken doğum için risk faktörleri olan gebelerde açık fetal cerrahi önerilmez. Eksizyon sonrası fetus sorunsuz seyrederse, doğum sezaryen ile 37. Haftada gerçekleştirilir.⁶⁴ Özellikle makrokistik yapıda, büyük lezyona sahip, mediastinal şifti olan, ancak hidrops gelişmeyen fetuslar doğum sırasında ciddi solunum sıkıntısı ile karşılaşma potansiyeline sahiptir. Bu olgularda EXIT düşünülebilir.⁶⁵ EXIT yaklaşımı ile, plasental dolaşım devam ederken göbek kordonunun kesilmesinden önce kitlenin rezeksiyonu sağlanır.

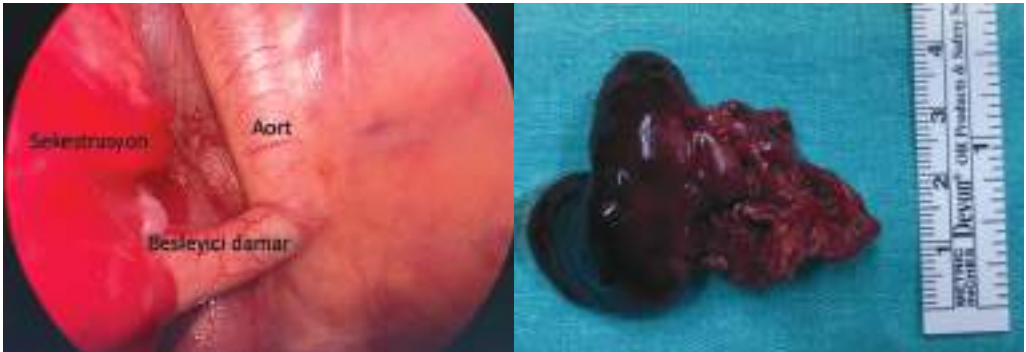
Doğum sonrası yönetim, doğumdaki klinik duruma göre belirlenir. Semptomatik olgularda acil radyolojik değerlendirme ve ardından cerrahi eksizyon yapılır. Asemptomatik olgularda, doğum öncesi taramada gerileme veya düzelme görülse bile doğum sonrası inceleme, doğumdan sonraki 1 ay içinde tercihen BT incelemesi ile yapılmalıdır. Asemptomatik olgularda cerrahi zamanlaması tartışmalıdır.^{66,67} Erken dönemde cerrahi tekrarlayan enfeksiyon ve malignite riskini azaltır. Ayrıca geç dönemde ameliyat edilen olgularda pnömotoraks, uzun süreli hava kaçakları, sepsis ve bronkoplevral fistül görülme sıklığı daha fazla bildirilmiştir. Bu lezyonların elektif cerrahilerinin 6-12 aylık dönemde yapılması uygundur.⁶⁸ Cerrahi teknikle açık torakotomi ya da minimal invaziv video yardımlı torakoskopik yaklaşım ile lobektomi ya da segmentektomi önerilmektedir. Erken postoperatif komplikasyonlar arasında pnömotoraks, uzun süreli hava kaçakları, sepsis ve bronkoplevral fistül yer alır.

Bronkopulmoner Sekestrasyon

Bronkopulmoner sekestrasyon (BPS), sistemik arteriyel dolaşımdan aberran bir damar aracılığıyla kanlanan, akciğerin nadir görülen solid bir lezyonudur. Genellikle majör bir problem oluşturmaz. Ancak, mediastinal şift, kalp yetmezliği, hidrops ortaya çıkarsa hayatı riski mevcuttur. CPAM ile birlikte akciğer kitlesi içinde “hibrid” bir lezyon olarak birlikte bulunabilir. Lezyonun makroskopik görünümü hiperekojen akciğer kitlesi görünümündedir. BPS’nin iki alt tipi vardır: intralobar ve ekstralobar.⁶⁹ Ekstralobar BPS’nun venöz drenajı vena kava, azigos vene ve sağ atriyumuna doğrudur. İntralobar BPS’nun drenajı ise, pulmoner damarlar yoluyla sol atriyumadır. Arteriyel kanlanma genellikle infradiyafagmatik aorttan sağlanır. Büyük lezyonlarda bu sol-sağ şant nedeni ile kalp yetmezliği tablosu ortaya çıkabilir.^{70,71}

Hidrops ve kalp yetmezliğine neden olan olgularda, fetal girişimler söz konusudur. Torako-amiyotik şant, besleyici damarın lazer ablasyonu, sekestre segmente sklerozan madde enjeksiyonu bu girişimlerdenidir. Fetal girişimlerle riskli olgularda başarılı sonuçlar elde edildiği, kalp yetmezliği bulgularının ortadan kalktığı ve gebeliğin güvenle devam ettirildiği bildirilmiştir.^{55,71}

Doğum sonrası dönemde tedavi yaklaşımı ve hastanın klinik bulgularına göre değişir. Semptomatik olgularda (tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, solunum sıkıntısı, kalp yetmezliği vb) lezyonun rezeksiyonu gerektiği konusunda genel bir fikir birliği vardır. Bazı ekstralobar ve asemptomatik lezyonların takipte küçüldüğü izlendiği için takip önerenler de bulunmaktadır. Ancak genellikle CPAM ile birlikte hibrid lezyonlar olduğu için rezeksiyon önerilmektedir. Besleyici damarın embolizasyonu cerrahi rezeksiyona alternatif olarak kullanılmıştır. Ancak günümüzde torakoskopik yaklaşım ile bu lezyonlar güvenle rezeke edilebilmektedir (Figür 6).⁷⁰



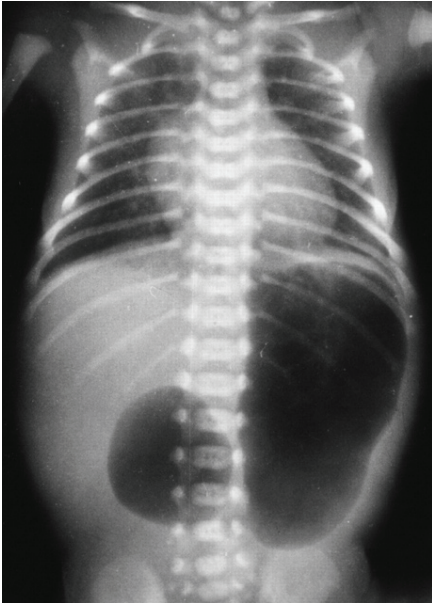
Figür 6: Ekstralobar sekestrasyon torakoskopi görüntüsü

Abdominal Anomaliler

Duodenal ve Jejunoileal Atreziler

Duodenal obstrüksiyonlar(DO), gastrointestinal sistemin en sık görülen konjenital anomalileridir. Obstrüksiyon intrensek ya da ekstresek nedenlere bağlı olabilir. İnsidansı 1/2500–1/10.000 olarak bildirilmiştir.⁷² DO tanısını prenatal dönemde koymak mümkündür. Prenatal tanı olguların,postnatal tanı alan olgulara göre daha kısa sürede enteral beslenmeye başladığı, daha az hastanede kalış süresi olduğu saptanmıştır.⁷³ Prenatal dönemde DO'nun %30-75 oranında polihidramniyosla birlikte olduğu saptanmıştır. Gebeliğin 20.haftasından sonra yapılan fetal USG'de "double-bouble sign" görülmesi DO düşündürmektedir.⁷⁴ DO'lu olguların %33-46'sı trizomi 21 ile ilişkilidir. Bu nedenle şüpheli olgularda mutlaka karyotip analizi yapılmalıdır.^{73,75} Yine konjenital kalp defektleri sıklığı da %30 civarında olduğu için fetal ekokardiyografide prenatal değerlendirmede unutulmamalıdır.⁷⁶

Doğum sonrası en belirgin bulgu epigastrik distansiyon ve safralı kusmadır. ADBG'de "double-bouble sign" tipik bulgudur (Figür 7). İlk müdahale nazogastrik sonda ile mide dekompresyonu ve IV sıvı replasmanı olmalıdır. Midgut volvulus yok ise DO cerrahisi acil değildir. Hastanın stabilizasyonu sonrası günler içinde cerrahi tedavi gerçekleştirilebilir. "Diamond-shape duodenoduodenostomi" önerilen cerrahi tekniktir. DO'lu olguların uzun dönem takiplerinde normal popülasyona göre yaşam kalitesinde belirgin etkilenme saptanmamaktadır.⁷⁵



Figür 7: Duodenal obstrüksiyonda "double-bouble sign"

Jejunoileal atrezinin insidansı 10.000 canlı doğumda 0.57-6.6'dır. Patofizyolojisi tam aydınlatılamamış olsa da, en geçerli hipotez "vasküler kaza" sonucu bağırsakta iskemi ve obstrüksiyondur. Prenatal incelemede üçüncü trimesterde bağırsak dilatasyonu ve polihidramnios, jejunal ve ileal atrezi için bildirilen en iyi belirteçlerdir ancak bu bulgular sensitif ve spesifik değildir.^{76,77} Jejunoileal atrezi ile tespit edildiğinde, aile, genellikle bağırsak yetmezliği ile ilişkili karaciğer hastalığının birlikte olabilecek kısa bağırsak sendromu hakkında bilgilendirilmelidir.

Doğum sonrası safralı kusma, abdominal distansiyon, sarılık ve yaşamın ilk gününde mekonyum çıkaramama ilk bulgulardandır. ADBG çoğunlukla bağırsak tıkanıklığının varlığını gösterir. Genişlemiş bağırsak ansları ve hava-sıvı seviyeleri, bağırsak tıkanıklığını düşündüren bulgulardır. Kontrastlı kolon grafisinde "kullanılmamış kolon" bulgusu saptanır.

Jejunoileal atrezili her hasta için kullanılan ameliyat tekniği olguya özeldir ve atrezinin tipine bağlıdır. Malrotasyon, volvulus, mekonyum ileusu veya mekonyum peritonit varlığı gibi durumlar gerçekleştirilen ameliyatı değiştirebilir. Ayrıca karın duvarı defekti varsa (yani gastrosizis veya omfalosel), bağırsağın durumu ve hastanın stabilitesi yapılan işlemi etkiler. Cerrahide ana amaç yeterli bağırsak uzunluğunu korumak ve olası kısa bağırsak ve bunun komplikasyonlarından kaçınmaktır. Primer anastomoz tercih edilen tedavi yöntemi olmasına rağmen nekroz ya da ciddi mekonyum peritonit varlığında enterostomi tercih edilmesi daha uygun bir seçenektir. Uzun dönem takiplerde yeterli bağırsak uzunluğu korunabilen olguların sonuçlarının daha iyi olduğu bilinmektedir.⁷⁸

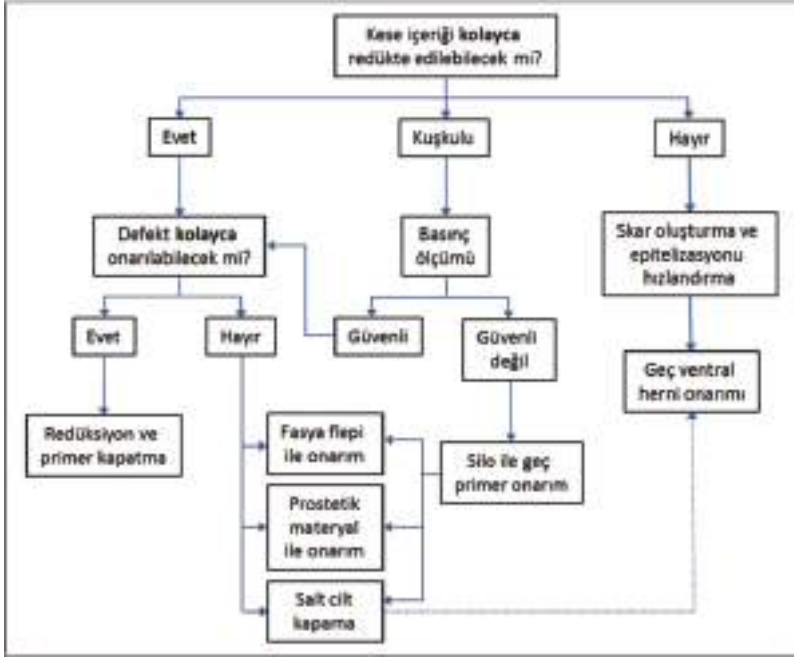
Karın Ön Duvarı Defektleri (Omfalosel ve Gastrosizis)

Omfalosel

Omfalosel karın duvarının konjenital bir defektidir ve bu defekten bir kese içerisinde karın içi organlar herniye olur. Omfalosel kesesi 3 katmandan (dışta amnion zarı, iç kısımda periton ve arasında wharton jeli) oluşur, Defekt çapının 4 cm'den küçük olduğu omfaloseller "umbilikal kord hernisi", defekt çapı 8-10 cm'den daha büyük ya da 4 cm'den büyük ve kese içinde karaciğer varsa "dev omfalosel" olarak adlandırılır.⁷⁹ Bu bebeklerde abdominal kavite az gelişmiştir, toraks anomalileri ile birlikte akciğer hipoplazisi de görülebilir.

Prenatal tanı ve takip bölüm 14'de ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Omfaloselli bebeğin doğum sonrası takip ve tedavisi çocuk cerrahisi ve yenidoğan yoğun bakım ekipleri tarafından yapılmaktadır. Doğum sonrası değerlendirmede kardiyopulmoner değerlendirme ilk sırada yer almalıdır. Bebeğin stabilizasyonu sonrası ekokardiyografi, abdominal/renal ultrasonografi, tüm vücut grafisi ve genetik konsültasyon planlanmalıdır.⁸⁰ Omfalosel kesesi intakt ise kesenin üstü steril ılık SF'li tamponlarla kapatılarak travmatize olması engellenir.

Hastanın ve defektin durumuna göre cerrahi yaklaşım algoritması şekilde gösterildiği gibidir (Figür 8).⁷⁹ Hastalığın prognozunu belirleyen ana faktörler kromozom anomalileri ve ek anomalilerdir. İzole omfalosel olgularında prognoz mükemmeldir.^{81,82} Cerrahi onarım geçiren bebeklerin çoğu, uzun vadede iyi bir sonuca sahiptir (Figür 9).



Figür 8: Omfaloselli hastaya cerrahi yaklaşım



Figür 9: Omfaloselli olgu ve primer kapatma sonrası görünüm

Gastroşizis

Gastroşizis karın ön duvarında normal yerleşmiş bir göbek kordonunun sağında tam kat bir karın duvarı defektidir. Bu defekten karın içi organlar (sıklıkla bağırsaklar) karın dışına herniyedir ve bağırsakların üzerini kaplayan bir kese yoktur. Gastroşizis insidansı 10.000 canlı doğumda 3-4'tür.

Gastroşizis ile birlikte ek anomali görülme sıklığı %10-20'dir. En sık GİS anomalileri eşlik eder. Sıklıkla görülen intestinal atreziler vasküler yetmezlik yada gastroşizis gelişiminin başlangıcında veya daha sonra oluşan volvulus ve mezenterik vasküler pedikülün abdominal duvara sıkışması sonucu ortaya çıkabilir.⁸⁴

Gastroşizisli fetusları olan anneler için doğum zamanlaması ve şekli tartışmalıdır, ancak obstetrik endikasyonların yokluğunda rutin erken doğum veya elektif sezaryen doğumu destekleyen ikna edici kanıt yoktur. Gastroşizisli bir bebekte prognozu belirleyen parametreler doğum yaşı ve bağırsakta görülen anomalilerdir. Bağırsak problemleri ödem, fibrozis, eşlik eden intestinal atreziler ve bağırsak perforasyonu ve nekrozu olarak karşımıza çıkabilir. Antenatal dönemde amniotik sıvı ile sürekli temasta kalan fetus bağırsağında etkilenmeler olmaktadır. Bu durum peristaltizmde azalmaya ve motilite bozlukluklarına neden olmaktadır.^{83,84}

Doğum sonrası cerrahi tedavi, bağırsağın ve karın bölgesinin durumuna göre belirlenir. Cerrahi seçenekler arasında primer redüksiyon ve kapatma ya da bir silonun yerleştirilmesi ve ardından gecikmeli kapatma ile aşamalı redüksiyon yer alır.⁸⁵ Hem sağkalım hem de uzun dönem sonuçlar açısından gastroşizisli bebekler için genel prognoz mükemmeldir. Bununla birlikte, özellikle kısa bağırsak sendromu (SBS) geliştiren karmaşık gastroşizisli bebeklerin yönetimi ve sonuçları zorlu olmaya devam etmektedir.

Hepatobiliyer Anomaliler

Koledok Kistleri

Koledok kistleri, ekstrahepatik veya intrahepatik safra yollarının tek veya çoklu kistik dilatasyonları ile karakterize safra yollarının konjenital anomalileridir. İnsidansı, Batı ülkelerinde 1:100.000 canlı doğumdan Japonya'da 1:1000'e kadar çıkmaktadır.⁸⁶ Prenatal takibin yaygınlaşması koledok kistlerinin de prenatal dönemde tanınabilmesine olanak sağlamıştır. Koledok kistlerinin patogenezi açıklayan birçok teori vardır. En popüler teori, pankreas kanalının ana safra kanalına anormal bir açıyla birleşmesidir. Bu durum, duktal duvarda hasara ve kistik dilatasyona neden olan pankreas enzimlerinin geri akışına neden olmaktadır.⁸⁷

En sık görülen klinik bulgu sarılıktır. Karın ağrısı, sağ üst kadranda kitle semptomları da sık görülür. Prenatal tanı, postnatal dönemde de hızlı tanı ve tedaviye olanak sağlar.

Manyetik rezonans koledokopankreatografi (MRCP) ile tanı doğrulanabilir.⁸⁸ Koledok kisti kolanjit ve biliyer siroza neden olabileceğinden hızlı tanı ve tedavisi önemlidir. Bu patolojiler ortaya çıkmadan yaşamın ilk 6 ayında cerrahi tedavi önerilmektedir. Roux-en-Y hepatikojejunostomi yoluyla enterik drenaj ile kistin cerrahi rezeksiyonu en etkili tedavidir.⁸⁹ Bu hastalığın prognozu büyük ölçüde cerrahi rezeksiyon öncesi siroz veya portal hipertansiyon varlığına bağlıdır.

Safra Yolu Atrezisi

Safra yolu atrezisi(SYA), ekstrahepatik safra yollarının fibröz tıkanıklığıdır. İnsidansı 14-16 bin canlı doğumda 1'dir.⁹⁰ Olguların çoğu doğum sonrası tanı almaktadır. Ancak son yıllarda prenatal tanı konulan safra yolu atrezisi olgu sayıları da artmaktadır. Prenatal USG'de ikinci trimesterde safra kesesinin görüntülenememesi biliyer atrezi için şüphe uyandırmalıdır. Doğum sonrası en belirgin bulgular uzamış sarılık ve akolik gaytadır.⁹¹ Altı saatlik açlık sonrası yapılan USG'de safra kesesi varlığı, triangular kord bulgusu, karaciğerin yapısı, asit, ve ek anomaliler incelenmelidir. Safra kesesi mevcut ve beslenmeyi takiben kontrakte oluyorsa SYA tanısı dışlanır. Şüpheli olgularda laparoskopi ve laparoskopi yardımcı kolanjiografi ayırıcı tanıda yardımcıdır.⁹²

Cerrahi tedavi başarısını erken tanı ve erken müdahale etkilemektedir. Cerrahi teknik hepatopartoenterostomi-KASAİ operasyonudur.^{91,92} Uzun dönem sonuçları etkileyen en önemli faktör karaciğerde meydana gelen sirotik değişikliklerdir.

Üriner Sistem Anomalileri

Obstrüktif Üropatiler

Obstrüktif üropatiler, üriner sistemin en sık tanı konan patolojileridir. Birçoğu geçici veya fizyolojiktir ve doğumdan sonra kendiliğinden düzelir, birkaçında ise altta yatan ciddi üriner patolojiler vardır. En sık görülen obstrüktif üropatiler, üreteropelvik bileşke(UPJ) darlığı ve infravezikal obstrüksiyondur.

- a) **UPJ darlığı** ya da hidronefroz antenatal dönemde %1-5 insidans ile en sık tanı konulan üriner patolojidir.⁹³ Antenatal USG bu anomalilerin tanı ve takibinde önemlidir. Normalde antenatal USG'de pelvikalisiyel sistem ve üreter belirgin ve görünür halde değildir. Toplayıcı sistemin görüntülenebiliyor olması hidronefroz ve olası UPJ darlığını düşündürmelidir.⁹⁴

Prenatal dönemde USG ile amniyon sıvısı değerlendirilemesi ve böbrek boyutlarındaki değişiklikler yakından izlenmelidir. Tek taraflı UPJ darlığında amniyon sıvı miktarı ve fetal idrarda belirgin değişiklik saptanmaz. Prenatal izlemde hidronefroz tek taraflı ise 3. trimesterde USG yapılmalıdır. Bilateral hidronefrozlu fetuslarda 4-5 haftada bir seri

USG kontrolü yapılmalıdır. Antenatal hidronefroz için birçok sınıflama sistemi mevcuttur. Fetal böbrek anteriorposterior (AP) çapına göre hafif, orta ve ileri derecede sınıflama mevcuttur. Fetal Üroloji Topluluğu 0-4 arasında olmak üzere 5 evrede hidronefrozu sınıflandırmıştır. Önen sınıflamasında ise böbrek parankim kalınlığı da dikkate alınmıştır.⁹⁵

Postnatal dönemde ilk günlerde fizyolojik oligüri olduğu için yapılan USG'de hidronefroz bulgusu saptanamayabilir. Bu nedenle ilk USG kontrolü 3-5.günlerde yapılmalıdır.⁹⁶

USG'ye göre;

- Hidronefroz tanısı yok ise (Fetal Üroloji Topluluğu'na göre evre 0, AP çapı 7 mm küçük durumlar) ayaktan takip edilmelidir.
- Üreter dilatasyonu olmayan hafif hidronefroz görüldüğünde (Fetal Üroloji Topluluğu'na göre evre 1-2, AP çapı 7-10 mm arasındaki durumlarda) 3-6 ayda bir USG tekrarı ile takip edilmelidir.
- Üreter dilatasyonu olan hafif hidronefroz veya orta veya ciddi hidronefroz görüldüğünde (Fetal Üroloji Topluluğu'na göre evre 3-4, AP çapı 10 mm üzerindeki durumlarda) VCUG yapılmalıdır.

Semptomatik UPJ darlığı cerrahi düzeltme gerektirir. Tek taraflı ve asemptomatik olgularda obstrüksiyonun derecesine ve renal fonksiyonlara göre karar verilmelidir. Dinamik sintigrafide renal fonksiyon %40'ın altında ise cerrahi (piyeloplasti) yapılmalıdır. Renal fonksiyon %40'ın üzerinde ise 3-6 ayda bir USG ve bir yıl sonra sintigrafi tekrarlanır.⁹⁷ Semptomatik (İYE, HT, yan ağrısı) olgularda, USG'de parankim incelenmesi olan ve renal fonksiyonda %10'dan fazla kayıp olan olgular cerrahi adaydır. Piyeloplasti işlemi açık, laparoskopik ve robotik olarak uygulanabilmektedir.

- b) İnfravezikal obstrüksiyonun en sık nedeni erkeklerde görülen posterior üretral valv (PUV)'dir. PUV sıklığı 8000-25.000 canlı doğumda birdir. PUV sınıflaması 1919'da Dr. Young tarafından yapılmıştır.⁹⁸ Tip I, II ve III olarak sınıflandırılmaktadır. PUV ve obstrüksiyon, mesane duvarında yapısal bozulma, kollajen bileşiminde artma ve renal displaziye neden olmaktadır. Mesane çıkışı obstrüksiyonu nedeni ile detrusor kasında hipertrofi ve hiperplazi olur. İnfravezikal obstrüksiyona karşı kasılan detrusor kası tam idrar boşalmasını sağlayamaz. Sonuçta "Valv Mesanesi" adı verilen tablo ortaya çıkar.⁹⁹ PUV olgularının %65'i prenatal dönemde tanınabilmektedir. Prenatal tanısı olmayan çocukların %25-50' si yenidoğan döneminde, 2/3 ü de 1 yaşından önce belirtir verir.¹⁰⁰ Doğum sonrası İYE ve sepsis görülebilir. Olguların büyük kısmında kesik kesik ve ince işeme şikayeti mevcuttur. Antenatal dönemde ciddi oligohidroamnios, pulmoner hipoplazi olan olgularda doğum sonrası solunum sıkıntısı görülebilir.

Prenatal USG'de bilateral hidroüreteronefroz ve kalın duvarlı, iyi boşalmayan mesane ve genişlemiş posterior üretra (key hole belirtisi) varsa posterior üretral valv düşünülür. Renal displazi bulguları, oligohidroamnios görülebilir. Postnatal erken dönemde böbrek yetmezliği, oligohidramniosla bağlı olarak ortaya çıkan pulmoner hipoplazi mortalite nedeni olabilir. Prenatal tanı genellikle 18. haftadan sonra konulabilir. PUV'da prenatal dönemde kötü pronoz kriterleri;

- 24. haftadan önce tanı,
- Fetal idrar incelemesinde; sodyum miktarının 100mEq/Lt; klorun 90mEq/Lt ve idrar ozmolaritesinin 210 mOsm/Lt'nin üstünde olması, beta-2 mikroglobulin düzeyinin yüksek olmasıdır.¹⁰¹

Postnatal dönemde tedavi ve takip sürecinde USG, VCUG, sintigrafi ve videoürodinami kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Böbrek fonksiyonlarının takibi açısından serum kreatinin seviyesi önemli bir göstergedir. Özellikle ilk ölçülen kreatinin değeri 1 mg/dl'nin üzerinde olması kötü prognoz göstergesidir. PUV'da ilk tedavi aşaması en erken zamanda mesanenin drenajının sağlanmasıdır.¹⁰² Bunun için mesaneye üretral ya da suprapubik yolla bir kateter yerleştirilir. Daha sonra uygun zamanda sistoskopi ve valv ablasyonu yapılarak obstrüksiyon ortadan kaldırılır. Takipte olguların %25-51'inde uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. Ek cerrahi girişim (üriner diversiyon, kateterize edilebilir kontinan stoma, mesane augmentasyonu vb) gereksinimi olabilir.

Fetal Tümörler

Fetal tümörlerin insidansı 100.000 canlı doğumda 2-14 aralığındadır, ancak gerçek ölü doğum ve kürtaj olan vakalar da dahil edildiğinde insidansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.¹⁰³ Prenatal tümörler fetal yaşam sırasında hücre farklılaşması ve olgunlaşmasındaki hatalar sonucu ortaya çıkmaktadır. Genellikle benign karakterde olmalarına rağmen bulundukları yere ve boyutlarına bağlı olarak yaşamsal risk oluşturabilirler. En sık görülen kistik ve/veya solid kitleler teratomlar, nöroblastomlar ve lenfatik/vasküler malformasyonlardır.

Teratom

Tanım olarak teratomlar, üç ilkel hücre katmanının (endoderm, mezoderm ve ektoderm) türevlerini içeren bulunduğu bölgeye yabancı doku barındıran, germ hücre kökenli tümörlerdir. Primordiyal germ hücresi, embriyonik yolk kesesi endoderminin allantoisinden köken alır ve gebeliğin 4-5 haftasında genital sırta göç ederler.^{104,105} Anormal göç bölgelerinde anormal birikim, merkezi sinir sistemi, boyun, mediasten, retroperitonum ve sakrokoksigeal bölge olmak üzere ekstragonadal lokalizasyonlarda tümörlere neden olabilir.¹⁰⁶ İntrauterin dönemde ve yenidoğanda en sık görüldüğü alanlar, sakrokoksigeal ve servikal bölgedir.

Sakrokoksigeal Teratom

Sakrokoksigeal teratom(SKT), 35-40 bin canlı doğumda bir görülür ve erkek/kız oranı 1/4'tür.⁽¹⁰⁷⁾ Neonatal dönemde sakrokoksigeal bölgede, büyük, genellikle benign matür/immatür şeklindedir.

Altman ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflamaya göre sakrokoksigeal teratomlar 4 gruba ayrılmıştır.⁸

Tip 1: En sık (%46,7) görülen tiptir. Tümör koksiks kemiği ile ilişkilidir ve tamamen eksternal yerleşimlidir. Üzeri normal cilt ile kaplıdır. Oldukça vasküler tümörler olmaları nedeniyle cilt üzerinde kanama ve kitle basısı nedeniyle nekroz, ülsere alanlar görülebilir.

Tip 2: İkinci sıklıkta (%34,7) görülen tiptir. Tümörün intrapelvik uzanımı olmakla birlikte eksternal komponenti de bulunmaktadır.

Tip 3: %8,8 sıklığında görülür. Tümörün çoğu intrapelvik ve intraabdominal yerleşimli, daha az kısmı eksternal yerleşimlidir.

Tip 4: Tümör tamamen presakral yerleşimlidir ve %9,8 sıklığında görülür.

Makroskopik olarak SKT'lar, iyi sınırlı, kapsüllü, kesit yüzeyleri alacalı görünümde, yumuşak ve kıvamlı alanlar içeren, kistik komponent içinde keratin, saç, mukoid materyalle dolu kitlelerdir. Bazen kist içinde diş ya da kemik yapılar da izlenebilir.¹⁰⁹ Histolojik incelemelerinde düzensiz bir dağılımı olan, çeşitli olgunlaşma derecelerine sahip somatik dokulardan oluşur. Teratomlar, içerdiği komponentlerin fetal ve yetişkin dokulara benzerliğine göre matür ve immatür olarak adlandırılır. Matür teratomlarda bazen organ benzeri iyi farklılaşmış dokular bulunabilir.⁽¹¹⁰⁾ İmmatür teratomlar ise nöroepitelyal dokular içerir.

Sakrokoksigeal teratomlar prenatal dönemde rahatlıkla tanınabilir. Prenatal dönemde tanı alan sakrokoksigeal teratomların mortalitesi %30-50 arasındadır. Fetal SKT'ların seyri değişkendir. Özellikle hızlı büyüme eğilimde olan, solid, vasküler komponenti yaygın olan SKT'larda morbidite ve mortalite oranları yüksektir. Oldukça vasküler tümörler oldukları için plesantadan tümöre yoğun kan akımına, yüksek debili kalp yetmezliğine, plasentomegali, hidrops fetalis ve erken doğuma neden olabilirler.¹¹¹ Gerektiğinde fetal girişim yapılabilmesi için USG ve ekokardiyografi ile yakın takibi önerilir. Rüptür ve kanama riski nedeniyle özellikle 5 cm'den büyük SKT'larda sezaryen ile doğum önerilmektedir.

Doğum sonrası tanı direk inspeksiyon ve fizik muayene ile rahatlıkla konulur. Tip 1,2 ve 3 SKT'ları inspeksiyonla tanımak kolaydır. Tip 4 SKT rektal muayene ile değerlendirilebilir. İntrapelvik ve intraabdominal yerleşimli tip 4'de tanı zamanı gecikebilir ve daha malign olma potansiyelleri vardır.

Tanıda ilk kullanılacak görüntüleme yöntemi anterior ve lateral pelvis grafileridir. Kitlerde kalsifikasyon, kemik, diş gibi yapılar ve sakral anomaliler direk grafi ile görülebilir.

Sakrokoksigeal teratomun tipini, pelvik ve intraabdominal organlarla ilişkisini değerlendirmek için USG, BT ve MR incelemesi yapılmalıdır.¹¹² SKT'da spesifik tümör markerları alfa-feto protein (AFP) ve human koryonik gonadotropin (hCG)'dir. Tanı anında yüksek saptanmaları malignite göstergesidir.^{113,114}

Prenatal dönemde özellikle erken hidrops fetalis ve kardiyovasküler yetmezliğe neden olan, büyük SKT'larda fetal girişim uygulanabilir. Ancak fetal girişimlerin erken doğum riskini tetiklediği için işlem sonrası mutlaka gebenin yakın izlemi ve tokolitik tedavi uygulanmalıdır. EXIT yöntemi ile doğumun gerçekleştirilmesi ve kitlenin küçültülmesi de mümkündür.¹¹⁵

Doğum sonrası bebek hemodinamik olarak stabil ve tümör rüptürü ya da kanama yoksa cerrahi işlem yenidoğan döneminde elektif olarak yapılmalıdır. Tip 1 ve 2 SCT'lerde standart cerrahi posterior yaklaşım ile yapılır. Tip 3 ve bazı tip 4 tümörlerde ise öncelikle abdominal yaklaşım ile önce batın içindeki tümör komponenti serbestlenir, daha sonra posterior yaklaşımla kitle eksize edilir.¹¹⁶ Tip 4'de presakral alana posterior sagittal yaklaşımla da ulaşılabilir. Cerrahinin amacı; koksiks ile birlikte kitlenin tam eksizyonu, anal kontinans için pelvik kasların rekonstrüksiyonunun sağlanması, perine ve gluteal bölgeye normale yakın görünümünün sağlanmasıdır. Koksiksin yerinde bırakılmasının %37 oranında nükse neden olduğu bildirilmektedir.¹¹⁷ Bu olgularda prognoz ve uzun dönem yaşam kaliteleri oldukça iyidir. En önemli prognostik faktör tanı anındaki yaştır. İntrauterin 30.haftadan önce tanı alan olgularda prognoz daha kötüdür. Doğum sonrası 2 ay ve üzerinde tanı alanlarda ise malignite olasılığı artar.¹¹⁸

Nöroblastom

Nöroblastom, nöral krest orijinli tümörlerdir ve sempatik zincir boyunca herhangi bir yerde ortaya çıkabilirler, en yaygın bölge adrenal bezdir. Doğum öncesi tespit edildiğinde, en sık üçüncü trimesterde adrenal kitleler olarak görülür.¹¹⁹ Nöroblastom olgularının beşte biri prenatal dönemde ya da yaşamın ilk 3 ayında tanı alır.¹²⁰ Bu tümörlerin yüksek spontan gerileme oranı ve yenidoğanlarda cerrahinin riskleri düşünülerek ameliyatsız izlem yapılması yönünde bir eğilim vardır.

Prenatal tanıli adrenal nöroblastomda ameliyatsız takip kriterleri tanımlanmıştır:¹²¹

- Tanı yaşı 3 aydan küçük asemptomatik infantlar
- Orta hattı geçmeyen tek taraflı kitle
- Kistik adrenal kitle (kistik komponent oranı en az %25), hacmi < 65 ml
- Solid adrenal kitle hacmi <16 ml
- İntraspinal tümör invazyonu yok
- Büyük damarlarda tümör invazyonu yok
- Daha önce operasyon veya kemoterapi öyküsü yok

- Etik kurul onayı
- Ebeveynlerin bilgilendirilmiş onamı

Bu vakaların büyük çoğunluğunda 4 yıllık sağ kalım %95'in üzerindedir. Takipte tümör boyutunda büyüme, VMA düzeylerinde artış, spinal kanala doğru büyüme ya da ailenin cerrahi tedavi isteme gib durumlarda kitlenin cerrahi rezeksiyonu söz konusudur.

Lenfatik Malformasyonlar

Lenfatik malformasyonlar, Uluslararası Vasküler Anomaliler Çalışması Derneği'nin (International Society for the Study of Vascular Anomalies- ISSVA) sınıflandırmasına göre düşük akışlı vasküler malformasyonlar olarak kategorize edilen lezyonlardır. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilir, ancak %75-80'i baş ve boyunda yerleşmektedir.¹²² Prenatal görüntülemelerde saptanabilen lezyonlardır. Lenfatik malformasyonlar mikrokistik, makrokistik veya kombine makro ve mikrokistik lezyonlar olarak sınıflandırılır. olarak genellikle iki santimetre kullanılır.

Öykü ve fizik muayene, lenfatik malformasyonları teşhis etmek için genellikle yeterlidir. USG ve MRG ile lezyonun boyutu, derinliği ve anatomik yapılarla ilişkisi değerlendirilir. Prenatal dönemde özellikle boyun bölgesinde yerleşimli lenfatik malformasyonlarda hava yoluna bası yapıp yapmadığının belirlenmesi için ayrıntılı fetal MRG yapılmalıdır. Hava yolu obstrüksiyonu bekleniyorsa, EXIT prosedürünü gerçekleştirebilecek ekip hazır olmalıdır. EXIT prosedürü entübasyon, trakeostomi vb. girişimler için vakit kazanılmasını ve güvenli hava yolu sağlanmasına olanak tanır.¹²³

Lenfatik malformasyonların tedavi seçenekleri konservatif, medikal, cerrahi ve skleroterapidir. Lezyonun boyutu, yerleşim yeri, ailenin tercihi gibi faktörler tedavi seçimini etkilemektedir. Günümüzde en sık tercih edilen tedavi yöntemi skleroterapidir.¹²⁴ Skleroterapide, lezyon içine endotelyal enflamasyon ve hasarla sonuçlanan bir sklerozan enjekte edilmektedir. Bu enflamasyon ve fibrozis lenfatik malformasyonun lümenini oblitere ederek lezyonun küçülmesini sağlamaktadır. Son yıllarda skleroterapi için doksisisiklin ve bleomisin en çok kullanılan ajanlardır.^{125,126} Skleroterapi işlemi uzun dönem kozmetik sonuçları en iyi olan, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir.

Kaynaklar

- 1- Fung ACH, Kan ASY, Chung PH, et al. (2021) Antenatal counselling of congenital surgical anomalies: A decade of experience in a local tertiary centre. J Paediatr Child Health, 57(5):710-714.
- 2- Caniano DA, Baylis F. (1999) Ethical considerations in prenatal surgical consultation. Pediatr Surg Int, 15(5-6):303-309.
- 3- Raboei EH. (2008) The role of the pediatric surgeon in the perinatal multidisciplinary team. Eur J Pediatr Surg, 18(5):313-317.
- 4- Kuroda T, Kitano Y, Honna T, et al. (2004) Prenatal diagnosis and management of abdominal diseases in pediatric surgery. J Pediatr Surg, 39(12):1819-1822.

- 5- Deeney S, Somme S. (2016) Prenatal consultation for foetal anomalies requiring surgery. *Women Birth*, 29(1):e1-7.
- 6- Crombleholme TM, D'Alton M, Cendron M, et al. (1996) Prenatal diagnosis and the pediatric surgeon: the impact of prenatal consultation on perinatal management. *J Pediatr Surg*, 31(1):156-162; discussion 162-163.
- 7- Gagnon A. (2009) GENETICS COMMITTEE. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*, 31(9):875-881.
- 8- Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, et al. (2017) Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet. Gynecol*, 50: 429-441.
- 9- Nakayama DK. (2020) The history of surgery for esophageal atresia. *J Pediatr Surg*, 55(7):1414-1419.
- 10- Edwards NA, Shacham-Silverberg V, Weitz L, et al. (2021) Developmental basis of trachea-esophageal birth defects. *Dev Biol. Sep*;477:85-97.
- 11- Soyer T. (2015) Özofagus Atrezisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Surg-Special Topics*;5(2):54-56
- 12- Harmon CM, Coran AG. (2006) Congenital anomalies of the esophagus. In: Grosfeld JL, O'Neil JA, Fonkalsrud EW, Coran AG, eds. *Pediatric Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier;. p.1051-1081.
- 13- Cozzi F, Myers NA, Piacenti S, et al. (1993) Maturational dysautonomia and facial anomalies associated with esophageal atresia: Support for neural crest involvement. *J Pediatr Surg*, 28(6):798- 801.
- 14- Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E; EUROCAT Working group. (2012) Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child*, 97(3):227-232.
- 15- Kassif E, Weissbach T, Kushnir A, et al. (2021) Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: prenatal sonographic manifestation from early to late pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 58(1):92-98.
- 16- Feng W. (2021) Diagnostic Value of Prenatal Ultrasound Parameters and Esophageal Signs in Pouch and Lower Thoracic Segment in Fetuses with Esophageal Atresia. *Comput Math Methods Med*. 22;2021:8107461.
- 17- Bradshaw CJ, Thakkar H, Knutzen L, et al. (2016) Accuracy of prenatal detection of tracheoesophageal fistula and oesophageal atresia. *J Pediatr Surg*, 51(8):1268-72.
- 18- Kassif E, Elkan Miller T, Tsur A, et al. (2021) Dynamic esophageal patency assessment: an effective method for prenatally diagnosing esophageal atresia. *Am J Obstet Gynecol*, 225(6):674.e1-674.e12.
- 19- Houfflin-Debarge V, Bigot J. (2011) Ultrasound and MRI prenatal diagnosis of esophageal atresia: effect on management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 52 Suppl 1:S9-11.
- 20- Castro P, Werner H, Matos APP, et al. (2020) Dynamic study by magnetic resonance imaging in evaluation of fetal esophageal atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56(6):949-951.
- 21- Weissbach T, Kushnir A, Haber Kaptsenel E, et al. (2022) Oesophageal atresia: sonographic signs may prenatally predict surgical complexity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 107(2):206-210.
- 22- Garabedian C, Sfeir R, Langlois C, et al. (2015) French Network on Esophageal Atresia. Does prenatal diagnosis modify neonatal treatment and early outcome of children with esophageal atresia? *Am J Obstet Gynecol*, 212(3):340.e1-7.
- 23- Kunisaki SM, Bruch SW, Hirschl RB, et al. (2014) The diagnosis of fetal esophageal atresia and its implications on perinatal outcome. *Pediatr Surg Int*, 30(10):971-7.
- 24- de Jong EM, de Haan MA, Gischler SJ, et al. (2010) Pre- and postnatal diagnosis and outcome of fetuses and neonates with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Prenat Diagn*, 30(3):274-9.

- 25- Friedmacher F, Kroneis B, Huber-Zeyringer A, et al. (2017) Postoperative Complications and Functional Outcome after Esophageal Atresia Repair: Results from Longitudinal Single-Center Follow-Up. *J Gastrointest Surg*, 21(6):927-935.
- 26- Yamamoto M, Ville Y, Bravo FJR, et al. Fetal Surgery. (2022) In: Fonseca EB, de Sá AR eds. *Perinatology*. Switzerland, Springer. p.333-374
- 27- Kovler ML, Jelin EB. (2019) Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*, 28(4):150818.
- 28- Kashyap A, DeKoninck P, Crossley K, et al. (2018) Antenatal Medical Therapies to Improve Lung Development in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Perinatol*, 35(9):823-836.
- 29- Zani A, Chung WK, Deprest J, et al. (2022) Congenital diaphragmatic hernia. *Nat Rev Dis Primers*, 8(1):37.
- 30- Keijzer, R., Liu, J., Deimling, J., et al. (2000) Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Pathol*, 156, 1299–1306
- 31- Perrone EE, Deprest JA. (2021) Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of the history, current practice, and future directions. *Transl Pediatr*, 10(5):1448-1460.
- 32- Russo FM, Debeer A, De Coppi P, et al. (2022) What should we tell parents? Congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*, 42(3):398-407.
- 33- Dütemeyer V, Cordier AG, Cannie MM, et al. (2022) Prenatal prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia using MRI: lung volume measurement, signal intensity ratio, and effect of experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 35(6):1036-1044.
- 34- Neştianu EG, Brădeanu CG, Alexandru DO, et al. (2022) The Necessity of Magnetic Resonance Imaging in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Diagnostics (Basel)*, 17;12(7):1733.
- 35- Mehollin-Ray AR. (2022) Prenatal lung volumes in congenital diaphragmatic hernia and their effect on postnatal outcomes. *Pediatr Radiol*, 52(4):637-642.
- 36- Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, et al. (1998) Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*, 18(11):1138-1142.
- 37- Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, et al. (2005) Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg*, 40(12):1827-32.
- 38- Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, et al. (1994) Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg*, 29(5):612-617.
- 39- Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, et al. (1996) Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg*, 31(10):1339-48.
- 40- Li Q, Liu S, Ma X, et al. (2022) Fetal endoscopic tracheal occlusion for moderate and severe congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Surg Int*. Jul 15. doi: 10.1007/s00383-022-05170-7. Epub ahead of print.
- 41- Tsao K, Johnson A. (2020) Fetal tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*, 44(1):151164.
- 42- Deprest J, Brady P, Nicolaides K, et al. (2014) Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Semin Fetal Neonatal Med*, 19(6):338-348.
- 43- Bendixen C, Brosens E, Chung WK. (2021) Genetic Diagnostic Strategies and Counseling for Families Affected by Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg*, 31(6):472-481.
- 44- Gonçalves FL, Figueira RL, Simões AL, et al. (2014) Effect of corticosteroids and lung ventilation in the VEGF and NO pathways in congenital diaphragmatic hernia in rats. *Pediatr Surg Int*, 30(12):1207-1215.

- 45- Burgos CM, Pearson EG, Davey M, et al. (2016) Improved pulmonary function in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia following prenatal maternal dexamethasone and/or sildenafil. *Pediatr Res*, 80(4):577-585.
- 46- Russo FM, Da Cunha MGMCM, Jimenez J, et al. (2022) Complementary Effect of Maternal Sildenafil and Fetal Tracheal Occlusion Improves Lung Development in the Rabbit Model of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Ann Surg*, 275(3):e586-e595.
- 47- Cochius-den Otter S, Deprest JA, Storme L, et al. (2022) Challenges and Pitfalls: Performing Clinical Trials in Patients With Congenital Diaphragmatic Hernia. *Front Pediatr*, 15;10:852843.
- 48- DeKoninck PLJ, Horn-Oudshoorn EJJ, Knol R, et al. (2021) Knowledge Gaps in the Fetal to Neonatal Transition of Infants With a Congenital Diaphragmatic Hernia. *Front Pediatr*, 14;9:784810.
- 49- Horn-Oudshoorn EJJ, Knol R, Te Pas AB, et al. (2020) Perinatal stabilisation of infants born with congenital diaphragmatic hernia: a review of current concepts. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 105(4):449-454.
- 50- Stolar JHC, Dillon PW. (2006). Congenital Diaphragmatic Hernia and Eventration. In: Grosfeld JL, O'Neil JA, Fonkalsrud EW, Coran AG, eds. *Pediatric Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier;. p.809-824.
- 51- Kirby E, Keijzer R. (2020) Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. *Pediatr Surg Int*, 36(4):415-429.
- 52- Yamoto M, Ohfui S, Urushihara N, et al; Japanese Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. (2021) Optimal timing of surgery in infants with prenatally diagnosed isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia: a multicenter, cohort study in Japan. *Surg Today*, 51(6):880-890.
- 53- Hollinger LE, Buchmiller TL. (2020) Long term follow-up in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*, 44(1):151171.
- 54- Leblanc C, Baron M, Desselas E, et al. (2017) Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur J Pediatr*, 176(12):1559-1571.
- 55- Gajewska-Knapik K, Impey L. (2015) Congenital lung lesions: Prenatal diagnosis and intervention. *Semin Pediatr Surg*, 24(4):156-159.
- 56- Stocker JT. (2009) Cystic lung disease in infants and children. *Fetal Pediatr Pathol*, 28(4):155-184.
- 57- Annunziata F, Bush A, Borgia F, et al. (2019) Congenital Lung Malformations: Unresolved Issues and Unanswered Questions. *Front Pediatr*, 13;7:239.
- 58- Vu L, Tsao K, Lee H, et al. (2007) Characteristics of congenital cystic adenomatoid malformations associated with nonimmune hydrops and outcome. *J Pediatr Surg*, 42(8):1351-1356.
- 59- Kane SC, Ancona E, Reidy KL, et al. (2020) The Utility of the Congenital Pulmonary Airway Malformation-Volume Ratio in the Assessment of Fetal Echogenic Lung Lesions: A Systematic Review. *Fetal Diagn Ther*, 47(3):171-181.
- 60- Jeong BD, An SA, Lee MY, et al. (2020) Comparison of the Prognostic Factors of Fetuses With Congenital Pulmonary Airway Malformations According to Type. *J Ultrasound Med*, 39(11):2243-2252.
- 61- Yamashita A, Hidaka N, Yamamoto R, et al. (2015) In utero resolution of microcystic congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal betamethasone therapy: A report of three cases and a literature review. *J Clin Ultrasound*, 43(7):451-457.
- 62- Tsao K, Hawgood S, Vu L, et al. (2003) Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. *J Pediatr Surg*, 38(3):508-510.
- 63- Rosenblat O, Furman Y, Kimhi G, et al. (2022) In-utero treatment of prenatal thoracic abnormalities by thoraco-amniotic shunts, short and long term neuro developmental outcome: A single center experience. *J Pediatr Surg*, 57(3):364-368.

- 64- Adzick NS. (2003) Management of fetal lung lesions. *Clin Perinatol*, 30(3):481-492.
- 65- Steiner H, Boemers T, Forstner R, et al. (2007) Ex-Utero Intrapartum Treatment (EXIT) in a giant case of Congenital Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM) of the lung. *Ultraschall Med. Dec*;28(6):626-628.
- 66- Lakhoo K. (2009) Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 94(1):F73-76.
- 67- Duron V, Zenilman A, Griggs C, et al. (2020) Asymptomatic Congenital Lung Malformations: Timing of Resection Does Not Affect Adverse Surgical Outcomes. *Front Pediatr*, 14;8:35.
- 68- Jelin EB, O'Hare EM, Jancelewicz T, et al. (2018) Optimal timing for elective resection of asymptomatic congenital pulmonary airway malformations. *J Pediatr Surg*, 53(5):1001-1005.
- 69- Zobel M, Gologorsky R, Lee H, et al. (2019) Congenital lung lesions. *Semin Pediatr Surg*, 28(4):150821.
- 70- Rothenberg SS. (2009) Pulmonary Sequestration. In D.H. Parikh et al. (eds.), *Pediatric Thoracic Surgery*, Springer, London, 399-405
- 71- Litwinska M, Litwinska E, Szaflik K, et al. (2022) Management Options for Fetal Bronchopulmonary Sequestration. *J Clin Med*, 20;11(6):1724.
- 72- Yin C, Tong L, Ma M, et al. (2020) The application of prenatal ultrasound in the diagnosis of congenital duodenal obstruction. *BMC Pregnancy Childbirth*, 3;20(1):387.
- 73- Patterson KN, Cruz S, Nwomeh BC, et al. (2022) Congenital duodenal obstruction - Advances in diagnosis, surgical management, and associated controversies. *Semin Pediatr Surg*, 31(1):151140.
- 74- Zaputović S, Medić N. (2016) Surgically Correctable Congenital Fetal Anomalies: Ultrasound Diagnosis and Management. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol*, 10(3):338-349.
- 75- Vinycomb T, Browning A, Jones MLM, et al. (2020) Quality of life outcomes in children born with duodenal atresia. *J Pediatr Surg*, 55(10):2111-2114.
- 76- Thakkar RJ, Luks FI. (2012) Surgical Conditions Presenting During Fetal Development. In: Elzouki AY, et al.(eds). *Textbook of Clinical Pediatrics*, 2nd ed, Springer Berlin, 3989-4001
- 77- John R, D'Antonio F, Khalil A, Bradley S, et al. (2015) Diagnostic Accuracy of Prenatal Ultrasound in Identifying Jejunal and Ileal Atresia. *Fetal Diagn Ther*, 38(2):142-146.
- 78- Calisti A, Olivieri C, Coletta R, et al. (2012) Jejunoileal Atresia: Factors Affecting the Outcome and Long-term Sequelae. *J Clin Neonatol*, 1(1):38-41.
- 79- Bonevak C. (2016) Omfalosel. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Surg-Special Topics*, 6(3), 26-33
- 80- Kelly KB, Ponsky TA. (2013) Pediatric abdominal wall defects. *Surg Clin North Am*, 93(5):1255-67.
- 81- Adams AD, Stover S, Rac MW. (2021) Omphalocele-What should we tell the prospective parents? *Prenat Diagn*, 41(4):486-496.
- 82- Baerg JE, Munoz AN. (2019) Long term complications and outcomes in omphalocele. *Semin Pediatr Surg*, 28(2):118-121.
- 83- Bhat V, Moront M, Bhandari V. (2020) Gastroschisis: A State-of-the-Art Review. *Children (Basel)*, 17;7(12):302.
- 84- Erdem AO, Yazıcı M. (2019) Karın duvarı defektleri: Omfalosel ve gastroşizis. Yazıcı M, editör. *Yenidoğanın Cerrahi Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, p.31-36.
- 85- Bianchi A, Dickson AP, Alizai NK. (2002) Elective delayed midgut reduction-No anesthesia for gastroschisis: Selection and conversion criteria. *J Pediatr Surg*. Sep;37(9):1334-1336.
- 86- Soares KC, Goldstein SD, Ghaseb MA, et al. (2017) Pediatric choledochal cysts: diagnosis and current management. *Pediatr Surg Int*, 33(6):637-650.

- 87- Makin E, Davenport M. (2012) Understanding choledochal malformation. *Arch Dis Child*, 97(1):69-72.
- 88- Anglade E, Aubé C, Lebigot J, et al. (2000) Preoperative evaluation of choledochal cyst with MR cholangiopancreatography. *Arch Pediatr*, 7(1):49-53.
- 89- Jones RE, Zagory JA, Clark RA, et al. (2021) A narrative review of the modern surgical management of pediatric choledochal cysts. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 25;6:37.
- 90- Shen O, Sela HY, Nagar H, Rabinowitz R, Jacobovich E, Chen D, Granot E. Prenatal diagnosis of biliary atresia: A case series. *Early Hum Dev*. 2017 Aug;111:16-19.
- 91- Morel B, Kolanska K, Dhombres F, et al. (2015) Prenatal ultrasound diagnosis of cystic biliary atresia. *Clin Case Rep*. Nov 6;3(12):1050-1.
- 92- Senyüz OFŞ. (2010) Uzamış sarılık. *Türk Ped Arş*, 45 Özel Sayı: 42-45
- 93- Liu DB, Armstrong WR 3rd, Maizels M. (2014) Hydronephrosis: prenatal and postnatal evaluation and management. *Clin Perinatol*. Sep;41(3):661-78.
- 94- Bahadır K , Göllü G. (2021) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 74(Suppl 1):17-21
- 95- Onen A. (2007) Treatment and outcome of prenatally detected newborn hydronephrosis. *J Pediatr Urol*, 3:469-476.
- 96- Emir H, Cenk Büyükcünal SN. (2006) Evaluation of antenatally detected hydronephrosis Review. *Türk Pediatri Ars.*;41:18-23
- 97- Vemulakonda V, Yiee J, Wilcox DT. (2014) Prenatal hydronephrosis: postnatal evaluation and management. *Curr Urol Rep*. Aug;15(8):430.
- 98- Young HH, Frontz RH, Baldwin TC: (1919) Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol*, 3:289
- 99- Polak-Jonkisz D, Rehan LR, Fornalczyk K, et al. (2017) Valve bladder syndrome in children: On the trail of the best strategies to prevent chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med*, 26(8):1293-1300.
- 100- Vasconcelos MA, Simões E Silva AC, Dias CS, et al. (2019) Posterior urethral valves: comparison of clinical outcomes between postnatal and antenatal cohorts. *J Pediatr Urol*, 15(2):167.e1-167.e8.
- 101- Spaggiari E, Dreux S, Czerkiewicz I, et al. (2013) Fetal obstructive uropathy complicated by urinary ascites: outcome and prognostic value of fetal serum β -2-microglobulin. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Feb;41(2):185-189.
- 102- Kibar Y, Ashley RA, Roth CC, et al. (2011) Timing of posterior urethral valve diagnosis and its impact on clinical outcome. *J Pediatr Urol*. Oct;7(5):538-42.
- 103- Victoria T, Johnson AM, Moldenhauer JS, et al. (2020) Imaging of fetal tumors and other dysplastic lesions: A review with emphasis on MR imaging. *Prenat Diagn*. Jan;40(1):84-99.
- 104- Rescorla FJ.(2012) Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg*. Feb;21(1):51-60.
- 105- Murray MJ, Schönberger S. (2014) Biology of Germ Cell Tumors. In Frazier AL, Amatruda JF(Eds), *Pediatric Germ Cell Tumors*, 1st ed, Heidelberg, Springer-Verlag, 1-15
- 106- Mosbech CH, Rechnitzer C, Brok JS, et al. (2014) Recent advances in understanding the etiology and pathogenesis of pediatric germ cell tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 36(4):263-270
- 107- Barksdale EM Jr, Obokhare I. (2009) Teratomas in infants and children. *Curr Opin Pediatr*, 21(3):344-349.
- 108- Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. (1974) Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr Surg*, 9(3):389-398.
- 109- Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, et al. (2019) Extragonadal germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features. *Cancer Med*, 8(16):6832-6840.

- 110- Aslan A, Karagüzel G, Gelen T, Melikoğlu M. (2003) Sacrococcygeal teratoma showing organoid differentiation: report of a case. *Surg Today*, 33(7):560-563.
- 111- Hambraeus M, Arnbjörnsson E, Börjesson A, et al. (2016) Sacrococcygeal teratoma: A population-based study of incidence and prenatal prognostic factors. *J Pediatr Surg*, 51(3):481-485.
- 112- Yoon HM, Byeon SJ, Hwang JY, et al. (2018) Sacrococcygeal teratomas in newborns: a comprehensive review for the radiologists. *Acta Radiol*, 59(2):236-246.
- 113- Barreto MW, Silva LV, Barini R, et al. (2006) Alpha-fetoprotein following neonatal resection of sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Hematol Oncol*, 23(4):287-291.
- 114- Nam SH, Cho MJ, Kim DY, et al. (2018) Half-life of alpha-fetoprotein in neonatal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg*, 53(12):2470-2474.
- 115- Gebb JS, Khalek N, Qamar H, et al. (2019) High Tumor Volume to Fetal Weight Ratio Is Associated with Worse Fetal Outcomes and Increased Maternal Risk in Fetuses with Sacrococcygeal Teratoma. *Fetal Diagn Ther*, 45(2):94-101.
- 116- Wessell A, Hersh DS, Ho CY, et al. (2018) Surgical treatment of a type IV cystic sacrococcygeal teratoma with intraspinal extension utilizing a posterior-anterior-posterior approach: a case report. *Childs Nerv Syst*, 34(5):977-982.
- 117- Graves CE, Idowu O, Zovickian J, et al. (2017) Use of intraoperative lateral pelvic X-ray to localize and ensure coccyx removal during sacrococcygeal teratoma resection. *Pediatr Surg Int*, 33(3):389-392.
- 118- Graves CE, Idowu O, Zovickian J, et al. (2017) Use of intraoperative lateral pelvic X-ray to localize and ensure coccyx removal during sacrococcygeal teratoma resection. *Pediatr Surg Int*, 33(3):389-392.
- 119- Nuchtern JG. (2006) Perinatal neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg*, 15(1):10-6.
- 120- Chow EJ, Friedman DL, Mueller BA. (2007) Maternal and perinatal characteristics in relation to neuroblastoma. *Cancer*, 1;109(5):983-992.
- 121- Cozzi DA, Mele E, Ceccanti S, et al. (2013) Long-term follow-up of the “wait and see” approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma. *World J Surg*. 2013, 37(2):459-465.
- 122- Kulungowski AM, Patel M. (2020) Lymphatic malformations. *Semin Pediatr Surg*, 29(5):150971.
- 123- Mota R, Ramalho C, Monteiro J, et al. (2007) Evolving indications for the EXIT procedure: the usefulness of combining ultrasound and fetal MRI. *Fetal Diagn Ther*, 22(2):107-11.
- 124- Bawazir OA, Bawazir R, Bawazir A, et al. (2021) Efficacy and Clinical Outcomes of Bleomycin in the Treatment of Lymphangiomas: A Multicenter Experience. *Dermatol Surg*, 1;47(7):948-952.
- 125- Tiwari P, Pandey V, Bera RN, et al. (2021) Bleomycin sclerotherapy in lymphangiomas of the head and neck region: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 50(5):619-626.
- 126- Cheng J. (2015) Doxycycline sclerotherapy in children with head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg*, 50(12):2143-2146.

Bölüm 22 | Gebelik Tahliyesi ve Postmortem İnceleme

Verda Alpay • Rıza Madazlı

Gebeliklerin yaklaşık 150'de 1'inde kromozom anomalisi, %3'ünde ise majör yapısal anomali vardır.^{1,2} Fetal anomaliler perinatal ölümlerin ana nedenlerinden biridir ve kalıcı fonksiyon kaybı ve hastane yatışlarına yol açarak da ciddi sağlık yüküne neden olurlar.³ Gelişen tıp teknolojileri ile fetal anomalilerin önemli bir kısmının anne karnında tanısı mümkün olmaktadır.⁴ Prenatal dönemde saptanan anomalilerin bir kısmı doğum sonrası tedavi edilebilir ve yaşamla bağdaşırken, önemli bir kısmı yaşamla bağdaşmaz, tedavi edilemez, ağır mental veya fiziksel engel yaratır. Yaşamla bağdaşmayan veya ağır morbiditelere yol açan anomalilerde aile gebeliğin sonlandırılmasını tercih edebilir.⁵

Gebelik sonlandırılması yasalar ile düzenlenmektedir. Gebelik sonlandırması ile ilgili yasalar ülkeler arasında farklılık gösterir. Bazı ülkelerde fetal anomaliler için üst sınır olmaksızın herhangi bir gebelik haftasında gebelik sonlandırması yapılabilirken, bazılarında belirlenmiş bir gebelik haftasından sonra fetal anomali nedeniyle gebelik sonlandırması yapılmamakta, bazılarında ise hiçbir nedenle gebelik sonlandırmasına izin verilmemektedir.⁶ İngiltere'de *Abortion Act* ve *Human Fertilisation and Embryology Act* yasaları, fetusta ağır fiziksel veya mental engel ile sonuçlanacak bir anomali varlığında, 2 uzman hekimin onayıyla gebeliğin herhangi bir döneminde sonlandırma yapılmasına izin vermektedir.⁷ Fransa'da *L2213-1* kodlu halk sağlığı yasasına göre, annenin yaşamını tehlikeye sokan bir durum varlığında veya fetusta tedavi edilemeyecek ve ciddi bir fiziksel veya mental engel ile sonuçlanabilecek bir anomali varlığında gebeliğin herhangi bir döneminde sonlandırma işlemi yapılabilir.⁸ Almanya'da annenin yaşamını ve sağlığını tehdit eden tıbbi bir durum varlığında veya fetusta ağır bir engel ile sonuçlanacak anomali varlığında hafta kısıtlaması olmaksızın gebelik sonlandırılabilir.⁹ İrlanda'da 2019 yılına kadar fetal anomali nedeniyle gebelik terminasyonu suç olarak kabul edilirken, 2019 yılında yasada yapılan düzenleme ile (*Health Act 2018*) gebelik sürecinde veya doğum sonrası ilk 28 günde ölüm ile sonuçlanacak bir fetal anomali saptanması durumunda 1 tanesi kadın hastalıkları ve doğum uzmanı olmak şartıyla iki hekim raporu ile gebelik sonlandırmasına izin verilmiştir.¹⁰ Belçika'da, Finlandiya'da, kimi kısıtlamalar dahilinde Norveç'te ve Ulusal Sağlık Komisyonu'nun onayıyla İsveç'te de letal veya ağır fetal anomalilerin varlığında terme kadar gebelik terminasyonu yapılabilir.¹¹ Hollanda'da

kötü prognozlu olacağı öngörülen fetal anomali olgularında 24. gebelik haftasına kadar terminasyona izin verilirken, 24. gebelik haftasından sonra gebelik terminasyonuna izin verilmemektedir.¹¹ Danimarka'da ağır konjenital anomali varlığında 24 haftaya kadar, sağ kalım olasılığı çok düşükse 28 haftaya kadar gebelik terminasyonu mümkündür.¹¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde eyaletler arasında uygulama farkları olmakla birlikte, federal mahkeme, fetusta letal anomali bulunması halinde anneye ve doktora, gebelik haftasına ve viabilite sınırına bakılmaksızın gebeliği sonlandırma hakkını vermiştir.¹² İsrail'de *Act of Abortions*'da belirtilen kimi durumlarda, gebeliğin herhangi bir haftasında fetal anomaliye bağlı gebelik sonlandırması yapılabilir, ancak 24 hafta üzeri geç gebelik terminasyonlarında üst bölge mahkemesinin onayı gerekmektedir.¹³ Japonya'da ise gebeliğin devam etmesinin annenin sağlığına ciddi biçimde zarar vereceği durumlarda ve ekonomik nedenlerle gebelik terminasyonuna 22. gebelik haftasına kadar izin verilirken, fetal anomali nedeniyle gebelik terminasyonuna hiçbir haftada izin verilmemektedir.¹⁴ Türkiye'de 24 Mayıs 1983'te yürürlüğe koyulan 2827 sayılı "Aile Planlaması Kanunu"na göre, gebeliğin 10. haftası doluncaya kadar istek üzerine gebelik tahliye edilebilir. Gebelik süresi 10 haftadan fazla ise, annenin hayatını tehdit eden veya edecek ya da doğacak çocuk ile onu takip edecek nesiller için ağır maluliyete neden olacak hallerde, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile ilgili daldan bir uzmanın objektif bulgulara dayanan gerekçeli raporları ile, gebelik haftası sınırlaması olmaksızın gebelik tahliye edilebilir.

Son yıllarda fetal yapısal ve kromozom anomali taramasındaki gelişmeler ve uygulayıcıların artan tecrübeleri, fetal anomalilere daha erken gebelik haftalarında tanı konulmasına olanak sağlamaktadır.¹⁵ Bu amaçla pek çok ülkede prenatal tarama ve tanı testleri ile ilgili çeşitli ulusal politikalar ve kılavuzlar geliştirilmiştir.¹⁵ Başta trizomi 21 olmak üzere kromozom anomalileri ve nöral tüp defekti gibi majör yapısal anomalilerin prenatal tarama programları ve ultrason taraması ile erken gebelik haftalarında saptanması ve aileye genetik danışmanlık verilerek, gebelik sonlandırma seçeneği sunulması mümkündür.^{15,16} Fetal anomalilerin prenatal tanısı, gebelik terminasyonu seçeneği sunulmasına, intrauterin tedavi uygulanmasına veya doğumun planlanarak, doğum sonrası uygun koşulların oluşturulmasına olanak sağlamaktadır.¹⁶ Fetal anomali taramasında, ultrasonun prenatal tanı gücü anomalinin cinsine göre değişmektedir, yaşamla bağdaşmayan anomalilerin yaklaşık %83'ü, ciddi anomalilerin %50'si, doğum sonrası acil müdahale gerektiren anomalilerin ise %16'sı ultrasonografi ile belirlenebilmektedir.¹⁷ Maternal fetal tıp uzmanı tarafından yapılan ve tüm sistemlerin değerlendirilmesini içeren detaylı bir ultrason incelemesi ile bu oranlar yükselmektedir.¹⁶ Yaşamla bağdaşmayan anomalilerde aileye kesin bir prognoz bilgisi vermek kolayken, mortaliteden çok morbidite ile ilişkili olgularda tablonun ciddiyeti ve prognoz hakkında kesin bilgi vermek zordur. Bazı konjenital anomalilerde prognoz bilgisi verebilmek için ilerleyen gebelik haftalarında problemin seyrinin takibi gerekebilir.^{6,16}

Tıbbi tahliyelerin yaklaşık 1/3'ünden fazlası fetal kromozom anomalisi nedeniyle olmaktadır, en sık gerekçe olan trizomi 21 kabaca tüm gebelik terminasyonlarının %20'sini oluşturur.¹⁸ Gebelik terminasyonlarının yaklaşık yarısı ise ultrasonografide yapısal anormali saptanması nedeniyle gerçekleştirilmektedir.¹⁹ Fetal anomalie bağlı gebelik sonlandırmaları çoğunlukla 2. trimesterde yapılır, terminasyonların %53'ü 13-19. gebelik haftaları arasında gerçekleşirken yalnızca %14'ü 13. haftadan önce gerçekleştirilmektedir.^{16,20} Yirmi iki-yirmi dört hafta olarak belirlenen viabilite sınırının öncesinde yapılan gebelik sonlandırmaları erken terminasyon olarak adlandırılmaktadır ve %70'i genetik ve kromozomal anomalilere bağlıdır.¹³ Yirmi dördüncü gebelik haftasından sonra uygulanan geç terminasyonlarda en sık neden ise yapısal fetal anomalilerdir ve merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri ilk sırada yer alırken (%30), kas-iskelet sistemi ve kardiyak anomaliler MSS anomalilerini takip etmektedir.^{11,13,18}

Gebelik sonlandırma kararı zorlu bir süreçtir. Yaşamla bağdaşmayan anomalilerde daha rahat karar verilebilir ancak prognoz bilgisi belirsizlik içeren durumlarda karar çok zordur. Prognozun belirsizlik içerdiği durumlarda, anlaşılır ve dengeli bir danışmanlık sunmak, yönlendirici ve yargılayıcı olmadan karar verme sürecini desteklemek için maternal-fetal tıp, pediatri, neonatoloji, çocuk cerrahisi ve genetik uzmanları birlikte gebelik ve doğum sonrası sürece ait prognoz bilgisi vermelidir.¹⁶ Anomali tanısı konulduktan sonra, anne adayının ve ailenin kararını, anomalinin tipi ve ağırlık derecesi, fetus doğarsa bebeğin sahip olacağı yaşam kalitesi, beklenen fiziksel ve mental sağlık düzeyi, bunun aile ve çocuk üzerine etkileri, aile fertlerinin yaşı, etnik kökenleri ve değer yargıları belirler.⁵ Gebelik tahliyesi kararı aileye ait bir karardır. Tahliye kararları kurumların oluşturacağı gebelik tahliyesi kurullarınca onaylanmalıdır. Gebeliğin tahliyesi sonuç olarak bir yaşama son verme karardır, hukuki anlamda sorun yaşamamak için prosedürlere uygun yapılmalıdır. Ebeveynlerin onamları imzalı olarak mutlaka alınmalıdır. Tahliye kurulunu oluşturan hekimlerin (en az 3 hekim) de tahliye gerekçesinin altında imzaları olmalıdır. Gebelik tahliyesi kurullarınca alınan kararlar sağlık müdürlüklerine de bildirilmelidir.

Gebelik Terminasyon Yöntemleri

Gebelik terminasyonu kararı verildiğinde, gebelik haftası ve anomali tipi esas alınarak ve hastanın tercihleri göz önünde bulundurularak terminasyon yöntemi belirlenir. Gebelik sonlandırmasında kullanılan 2 yöntem bulunmaktadır: medikal ve cerrahi yöntem. Medikal yöntem tipik olarak progesteron antagonisti mifepriston ve prostaglandin analogları ile gerçekleştirilir, işlemin tamamlanması 48 saate kadar sürebilir ve kalan dokuların temizlenmesi için ek cerrahi yöntem gerekebilir.¹⁹ Cerrahi yöntemde serviks dilate edilir ve küretaj işlemi uygulanır, anestezi altında yaklaşık 10-15 dakika süren bir işlemdir.^{19,21} Avrupa'da, 13 haftanın altındaki gebelik sonlandırmalarında %55 cerrahi yöntem tercih edilirken, gebelik haftası ilerledikçe bu oran giderek azalmakta ve 20. hafta civarında

%5'in altına düşmektedir.¹⁸ 20-24 haftanın sonrasında pek çok ülkede, medikal terminasyon cerrahi yöntemlere tercih edilir.¹¹ Fetal anomaliye bağlı terminasyonların az bir kısmı ilk trimesterde (7-13 hafta) gerçekleştirilir, bu olgularda cerrahi yöntemlerden vakum aspirasyon ön planda düşünülebilir.^{16,22,23} İşlem için neredeyse her zaman enstrümanlar, osmotik dilatörler veya en sık misoprostol olmak üzere prostaglandin analogları kullanılarak servikal dilatasyon sağlanması gerekir. Yeterli servikal dilatasyon sağlandıktan sonra vakum aspirasyon yöntemi ile kavite içeriği temizlenir.^{22,23} İşlem sonrası hasta 30-60 dakika kanama açısından yakın takip altında tutulur.

Fetal anomaliye bağlı terminasyonların çoğu ikinci trimesterde uygulanır ve bu dönem için her iki yöntem de güvenli kabul edilir, ancak cerrahi yöntemlerden farklı olarak uygulayıcının tecrübesinden bağımsız olduğu ve fetopatolojik muayene için intakt bir fetus elde edilmesini sağladığı için medikal yöntemler ilk sırada tercih edilir.^{23,24,25,26} İkinci trimesterde medikal terminasyon, doğum eyleminin indüksiyonunu sağlamak amacıyla uterotonik ilaçların kullanıldığı ve hastanın hastaneye yatışını gerektiren bir yöntemdir.⁵ Medikal terminasyonda tek başına veya kombinasyon biçiminde kullanılan ilaçlar: prostaglandin analogu misoprostol, progesteron antagonisti mifepriston, osmotik servikal dilatörler, Foley kateter ve oksitosindir.²⁴

Mifepriston, diğer adıyla RU-486, güçlü antiprogestasyonel aktiviteye sahip bir progesteron reseptör modülatörüdür, hafif antiglukokortikoid etkinlik de gösterir.²⁶ Düzensiz kas relaksasyonu sağlayan progesteron etkisini bloke eder, serviksin yumuşamasını ve dilatasyonunu sağlar, desidua vasküler hasar yaratarak endojen prostaglandinlerin salınımını uyarır.^{27,28} Mifepriston, uterusun prostaglandin duyarlılığını artırdığı için medikal terminasyonda prostaglandinler ile birlikte kullanılır.²⁶ Bu duyarlılığın oluşması için zaman gerekir, prostaglandinden 24-48 saat önce uygulamaya başlanması optimum etkinliğe sahiptir.²⁶ Erken gebelik haftalarında (ilk ve ikinci trimester) ve indüksiyon sırasında fetal kardiyak aktivite varlığında mifepriston daha etkiliyken, ilerleyen gebelik haftalarında ve fetal kardiyak aktivite olmaması durumunda etkinliği azalmaktadır.^{26,28} Yirmi sekiz hafta ve öncesinde prostaglandin temelli terminasyon uygulanacak olgularda veya canlı bir fetus varlığında, indüksiyon başlangıcından 24-48 saat önce 200 mg mifepriston uygulanması önerilmektedir.^{26,27,29} Mifepriston uygulamasına hastaneye yatış öncesi, evde başlanabilir. Uterin skar varlığında mifepriston kullanılmasında sakınca yoktur.²⁶ Mifepriston uygulamasını takiben 72 saat içinde doğum eylemi başlamazsa başka bir indüksiyon ajanına geçilmesi önerilir.²⁶

Misoprostol, oda sıcaklığında stabil kalan sentetik bir prostaglandin E1 analogudur, ışık ve havaya duyarlıdır, bu nedenle ilaç paketler içinde muhafaza edilmelidir. Bukkal, sublingual, rektal ve vajinal yollardan hızlıca emilir ve öngörülebilir farmakokinetik yanıtlar verir. Oral alımda ise aktif metabolitine dönüştüğü için yanıt daha belirsizdir ve etkinliği düşer.²⁶ Misoprostol az ve görece minör yan etkilere sahiptir, uterin rüptür gibi ağır komplikasyonlar nadiren görülür.²³ Medikal terminasyonlarda en çok tercih edilen ajan, yüksek etkinlik ve güvenlik profili, kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle

misoprostoldür.^{5,23} Gebelik sonlandırmasında misoprostol dozu gebelik haftasına bağlıdır ve gebelik haftası ilerledikçe uterusun prostaglandinlere duyarlılığı arttığı için misoprostol dozu azaltılmalıdır.^{11,26,27} Fetal ölümün gerçekleştiği olgularda misoprostol duyarlılığı artar, bu nedenle doz hesabında daha dikkatli olunması gerekir.²⁶ Misoprostol tek başına kullanımda etkin bir indüksiyon ajanı olmakla beraber, mifepriston ile kombine edildiğinde etkinliği artmakta, tahliyenin gerçekleşme süresi kısalmaktadır.^{23,29} İkinci trimester medikal terminasyonda misoprostol kullanımı için çeşitli tedavi rejimleri tanımlanmıştır. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanan tedavi rejimine göre, tek doz oral mifepriston (200 mg) uygulamasından 24-48 saat sonra 800 mg vajinal misoprostol verilir, bu ilk dozu takiben maksimum 5 doz olacak şekilde her 3 saatte bir 400 mg sublingual veya vajinal misoprostol uygulanmaya devam edilir.^{22,24,30} Beş doz tamamlandıktan sonra düşük gerçekleşmemişse, yeni bir tedavi siklusuna başlamadan önce hastanın 12 saat dinlenmesine izin verilmelidir.²⁴ 14-24. haftalarda gebelik terminasyonu için optimal rejim, doğum süresini kısaltmak amacıyla 200 mg oral mifepriston uygulamasını takiben, ardından 3 saatte bir vajinal yoldan 400 mg misoprostol verilmesidir.^{26,27,31} 24-28. gebelik haftalarında, önce 200 mg oral mifepriston uygulaması, ardından 3-4 saatte bir vajinal yoldan 400 mg misoprostol verilmesi önerilmektedir.²⁶ Mifepriston bulunmayan durumlarda ise, 400 mg misoprostol vajinal veya sublingual olarak her 3 saatte bir maksimum 5 doz olacak biçimde verilebilir ya da 600-800 mg misoprostol ile vajinal yükleme dozunu takiben her 3 saatte bir vajinal veya sublingual 400 mg misoprostol uygulaması daha etkili olabilir.²⁴ Misoprostol ile taşisistoli ve uterin rüptür riski 28-36. gebelik haftalarında uterus oksitosine daha duyarlı hale geldiği için artar.²⁶ Ancak yine de vajinal doğumun daha hızlı gerçekleşmesini sağladığı için bu haftalarda da misoprostol ilk sırada tercih edilen ajandır.²⁶ Bu haftalarda mifepristonun etkinliği azalmaktadır, ancak yine de indüksiyondan 24 saat önce mifepriston uygulaması düşünülebilir.²⁶ Üçüncü trimester indüksiyonda misoprostol dozları belirgin biçimde azaltılmalıdır, fetus canlı ise 6 saatte bir 100 mg vajinal misoprostol, fetal kalp atımı yoksa 6 saatte bir 25 mg vajinal misoprostol verilmelidir.²⁶ İkinci ve erken üçüncü (30 haftaya kadar) trimesterde uterin skar varlığında, 24 saat süreyle misoprostol kullanılabilir, 24 saatten sonra indüksiyon için oksitosin tercih edilmelidir.²⁶ Gebeliğin herhangi bir haftasında, herhangi bir servikal dilatasyonda, verilen prostaglandin dozundan bağımsız olarak uterin rüptür gerçekleşebileceği için, uterin skar/geçirilmiş sezaryen öyküsü olanlarda gebelik sonlandırmasında misoprostol kullanımı için kesin doz aralıkları belirlenememiştir.²⁶ Yukarıda önerilen dozların alt sınırındaki değerlerin kullanılması, doğum eylemi başlarsa (10 dakika 2 veya daha fazla kontraksiyon) indüksiyonun kesilmesi ve hastanın yakın gözlem altında tutulması önerilir.^{26,27} Nulliparlarda vajinal uygulama oral uygulamadan daha etkilidir.²⁴ 2017 yılında International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) misoprostol kullanımına dair güncellenmiş önerilerini yayınladı.³² Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gebelik sonlandırmada uyguladığımız yöntem Tablo 1'de gösterildi.

Tablo1: Gebelik terminasyonunda misoprostol protokolü (FIGO,2017)

<13. gebelik hafta	13-26. gebelik hafta	>26. gebelik hafta
Gebelik sonlandırmada, 800 µg sublingual 3 saatte 1 veya vajinal/bukkal her 3-12 saatte 1 (2-3 doz)	FETUS CANLI İSE 13-24 hafta arası, 400 µg vajinal/sublingual/buk- kal her 3 saatte 1 25-26 hafta, 200 µg vaji- nal/sublingual/bukkal her 4 saatte 1	FETUS CANLI İSE 27-28 hafta, 200 µg vajinal/sublin- gual/bukkal her 4 saatte 1 >28 hafta, 100 µg vajinal/sublingu- al/bukkal her 6 saatte 1
	FETUS ÖLÜ İSE 200 µg vajinal/sublingual/ bukkal her 4-6 saatte 1	FETUS ÖLÜ İSE 27-28 hafta, 100 µg vajinal/ sublingual/bukkal her 4 saatte 1 >28 hafta, 25 µg vajinal her 6 saatte 1 veya 25 µg oral her 2 saatte 1

Gemeprost, pesser formunda kullanılan bir prostaglandin E1 analogudur. Misoprostol daha düşük maliyetli olması ve daha rahat elde edilmesi nedeniyle genel olarak gemeprostun yerini almıştır.²⁶ İkinci trimesterde, misoprostolden sonra 2. seçenek olarak, 6 saatte 1 vajinal 2.0 mg, üçüncü trimesterde ise 6 saatte 1 vajinal 1.0 mg uygulanabilir.²⁶

Oksitosin, gebelik sonlandırmalarında ikinci sırada tercih edilen ajandır. En sık endikasyonları, prostaglandinlerle 24 saatte doğumun gerçekleşmemiş olması, oksitosinin düşük doz misoprostole tercih edildiği term gebelikler, misoprostol bulunmaması ve uterin skar/geçirilmiş sezaryen doğum öyküsü olmasıdır.²⁶ Üçüncü trimesterde, doğum induksiyonunda kullanılan standart protokoller kullanılabilir, ikinci trimesterde uterusun oksitosine yanıtı düşüktür ve 50 mU/dakika'nın üzerine yüksek dozların kullanılması gerekebilir.²⁶ Misoprostol kullanılmadıysa, 3 saat boyunca intravenöz 20-100 ünite oksitosin infüzyonu verilebilir, ardından 1 saat diürezisi sağlamak için oksitosine ara verilmelidir, sonrasında oksitosin dozu 3 saatte yavaş yavaş 300 üniteye kadar arttırılabilir.²⁴ Ancak ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında uterusun oksitosine yanıtı yetersizdir olduğundan yüksek doz oksitosin çoğunlukla tercih edilmez.²⁴ Bu nedenle, oksitosin, geç gebelik döneminde, ikinci trimesterden sonraki terminasyonlarda daha etkin biçimde kullanılmaktadır.¹¹ Medikal terminasyon uygulamasında, işlem süresince hastaya analjezi uygulanmalıdır, bu amaçla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir, parasetamol etkili olmadığı için önerilmemektedir, gereklilik halinde opiat analjezikler de verilebilir.^{27,30}

İkinci trimester gebelik sonlandırmasında, intraservikal balon kateterle mekanik dilatasyon uygulanabilir, ancak etkinliğinin kısıtlı olduğu gösterilmiştir, tahliye oranlarını artırdığı veya tahliye süresini kısalttığı gösterilememiştir.²⁶ Bu nedenle ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında rutin mekanik veya osmotik dilatör kullanılması önerilmemektedir.²⁶ Ancak servikal olgunlaştırma gereken ve prostaglandin uygulanmasının kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilir, bu durumda da traksiyon uygulanarak intraservikal balon kateter yerleştirilmesi osmotik dilatör uygulamasına tercih edilmelidir.²⁶ Uterin skar varlığı gibi uterin rüptür endişesi taşıyan durumlarda mekanik dilatörlerle uterotonik ajanların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.²⁶

İkinci trimesterde cerrahi yöntemler nadiren uygulanır. 13. gebelik haftasından sonra fetusun ebatları sadece aspirasyon ile işlemin tamamlanmasına engel olur, dilatasyon ve evakuasyon (D&E) yapılması gerekir.¹⁶ D&E işleminden önce servikal travma riskini azaltmak için serviksin hazırlanması, olgunlaştırılması önerilir.²⁴ Serviksin mekanik olarak hazırlanması, en sık misoprostol olmak üzere prostaglandin analoglarının kullanılmasıyla ve laminarya veya poliakrilonitril (Dilapan-S) gibi osmotik dilatörlerle gerçekleştirilir.^{30,33} Servikte yeterli dilatasyon ve yumuşama sağlandığında, analjezi ile sedasyon uygulanarak ya da anestezi altında, vajinal kanal ve serviksten geçilerek uterusu ulaşılır, amniyotik sıvı aspire edilerek ve forseps yardımıyla fetus çıkarılarak D&E işlemi tamamlanır.²⁴ Hekim, forsepsle yakaladığı fetal kısımları serviksten dışarı çekerken de-zartikülasyon gerçekleşebilir. Fetus ve eklerine ilişkin tüm parçalar çıkarıldıktan sonra, uterusun tam olarak boşaldığından emin olmak için son kez aspirasyon küretaj uygulanır.²⁴ Daha ileri düzeyde servikal dilatasyon sağlanarak, fetus parçalara ayrılmadan intakt biçimde çıkarılabilir.³⁴ Bu alternatif yöntem, özellikle fetusun anatomisinin korunması arzu edilen durumlarda tercih edilir.²⁴ Ayrıca, klasik D&E ile karşılaştırıldığında, intakt D&E yönteminde forseps kullanımı minimum düzeye indiği için, enfeksiyon, perforasyon ve fetal doku parçalarının kalma olasılığı daha düşüktür.³⁵ D&E işlemi sırasında profilaktik antibiyotik uygulanması önerilmektedir.²⁴ İkinci trimester medikal ve cerrahi gebelik sonlandırma yöntemlerinde riskler kanama, enfeksiyon, konsepsiyon ürünlerinin kavite içinde kalması, servikal travma, uterin perforasyon ve işlem başarısızlığıdır.^{18,36}

Gebelik sonlandırma işleminde fetusun hayatta kalmaması ve abortus sürecinin bunu sağlaması hedeflenir. Fetusun ölümü, maternal fetal tıp uzmanı tarafından fetosit gerçekleştirilerek veya fetus indüklenmiş doğum eylemini tolere edemediği için doğum öncesi gerçekleşebilir ya da terminasyona neden olan anomalinin ağırlığı nedeniyle ve/veya fetusun ileri derecede prematür olması nedeniyle doğum sonrası gerçekleşebilir.¹⁶ Geç terminasyon nedeni ne olursa olsun, haftası 21+6 üzeri olan tüm gebeliklerde, viabl bir fetusun ölü doğduğundan emin olmak için fetosit yapılması önerilmektedir.^{16,37,38} Bunun tek istisnası, doğumdaki gebelik haftasından bağımsız olarak erken neonatal ölümün kaçınılmaz olduğu ağır anomali varlığı olabilir.¹⁶ Fetosit işleminde, fetusa intrakardiyak veya intraumbilikal potasyum klorid (KCl) enjeksiyonu ile kardiyak asistoli sağlanır.^{11,37}

En çok tercih edilen ve önerilen, fetal intrakardiyak KCl uygulamasıdır.¹⁶ İğnenin doğru yerleştirildiğinden emin olmak için, önce fetal kalpten kan aspire edilir, ardından ventrikül içine 2-3 ml %15 KCl enjekte edilir. 30-60 saniye sonra asistoli izlenmezse, tekrar KCl enjeksiyonu yapılmalıdır. Asistoli en az 2 dakika boyunca izlenmeli ve 30-60 dakika sonra doğrulanmalıdır.^{16,39} KCl, gebelik boyunca genişleyen maternal dağılım hacmi sayesinde, maternal sistemik toksisiteye neden olmaz.¹¹ Potasyum klorid uygulamasına alternatif olarak umbilikal vene lidokain enjeksiyonu ile fetal asistoli sağlanabilir, lidokainin transplasental geçişi toksik dozun altındadır, maternal sistemik etki olasılığı çok düşüktür.¹¹ Fetosit işleminin yapılması tahliye süresinin kısılmasını sağlamaz.³⁸

Üçüncü trimesterde fetal anomali için gebelik terminasyonu çok nadiren uygulanır.¹⁸ Prenatal tanı çok geciktiği zaman veya özellikle santral sinir sistemi anomalilerinde prognoz hakkındaki belirsizliklerden ötürü terminasyon kararı ilerleyen döneme kaldığı takdirde üçüncü trimesterde de terminasyon yapmak gerekebilir. Üçüncü trimesterde gebelik sonlandırması fetosit sonrası doğum indüksiyonu ile sağlanır, başarılı bir doğum indüksiyonu için servikal olgunlaşma esastır ve bu olgunlaşma süreci günler sürebilir.¹⁸ Servikal olgunlaşma sonrası membranlar açılarak veya oksitosin infüzyonu ile doğum gerçekleştirilir. Üçüncü trimester terminasyonlarda, ultrason kılavuzluğunda forseps kullanılarak doğum kontrol edilebilir.¹⁸

Postmortem İnceleme

Postmortem muayene, altta yatan tanının belirlenmesi, prenatal dönemde saptanan bulgulara ilave yeni bilgiler sağlama, prenatal bulguların doğrulanması, aile ve hekimin özgün sorularına yanıt sağlama ve araştırmalarla hastalık mekanizmalarının anlaşılması açısından son derece önemlidir.^{40,41} Olgularda postmortem muayene ile elde edilen veriler sonraki gebelikteki danışmanlığı etkileyebilir.⁴² Gebelik terminasyonu yöntemine karar verirken, aile postmortem muayenenin faydaları hakkında gerçekçi biçimde bilgilendirilmeli, yaptırmaya yönlendirilmeli ve işlem öncesi yazılı onamı alınmalıdır.¹⁸ Terminasyon gerçekleştikten sonra tam ve detaylı bir postmortem muayene için öncelikle fetusun intakt olması gerekir.¹⁸ Fetal ölümden sonra (ister doğal nedenlerle ister fetosit nedeniyle) tahliye gerçekleşene kadar olan süreçte fetusta maserasyon olarak adlandırılan sekonder değişiklikler izlenir. Bu değişiklikler postmortem muayenede fetustaki hafif anomalilerin saptanamamasına yol açabilir. Ayrıca doğumdan postmortem muayeneye kadar geçen süreçte de dejeneratif değişiklikler gelişmeye devam eder. Bu nedenle, postmortem muayeneye kadar fetusun buzdolabında bekletilmesi, fetusta kalan suyu da absorbe edecek herhangi materyale sarılmaması ve postmortem muayenenin olabildiğince erken dönemde gerçekleştirilmesi gerekir.⁴⁰

Fetal postmortem muayenenin en önemli parçası fetal otopsidir ve bu alanda uzmanlaşmış perinatal/pediyatrik patoloğ tarafından yapılması tercih edilir.⁴³ Standart olarak

uygulanan tam otopsi altın standart yaklaşımdır.⁴⁴ Otopsinin ilk adımında eksternal muayene tamamlanır, posterior damak yarığı, genital anomaliler ve bazı yüz anomalileri gibi sonografik olarak saptanması zor veya imkansız olan dismorfik özellikler belirlenir.⁴⁰ Otopsi yaklaşımı sistemattiktir, tüm biyometrik ölçümler yapılır ve gebelik haftası için normal olan değerlerle karşılaştırılır, her organa yönelik kontrol listeleri takip edilmelir.⁴⁴ Otopside tüm normal ve anormal bulgular belgelenir, mümkünse fotoğrafları çekilir, ölçülebilen her yapı ölçülür, tartılabilen her yapı tartılır ve hepsi normal değerlerle karşılaştırılır.⁴⁴ Otopsi raporunda özellikli bir yapının normal veya anormal olduğu belirtilmezse, genetik bir sendromun ayırıcı tanısı yapılamaz.⁴⁴ Fetusun ve eklerinin yüksek kaliteli fotoğraflarının çekilmesi fetal otopsi işleminin önemli bir parçasıdır. Fetusun frontal, lateral ve dorsal fotoğrafları çekilir, temizlenmiş yüzün yakın çekimi alınır, sıradışı tüm bulgular belgelenir, plasentanın maternal ve fetal yüzleri fotoğraflanır.⁴⁴ Deformasyon, disproporsiyon ve malformasyonlar tanımlanır, yüzün detayları, kulaklar, damak yapısı, ekstremiteler, dış genitalya detaylı incelenir.⁴³ Sternum üzerinden pelvise kadar uzanan standart orta hat insizyonla iç organların değerlendirilir.⁴⁰ Tüm torakal ve abdominal organlar hem makroskopik hem mikroskopik olarak incelenir, bulgular not edilir, görüntüler fotoğraflanır.^{43,44} İç organlardan histolojik inceleme için 3-5 mm'lik doku örnekleri alınır.⁴⁰ Fetal anomali olgularında standart radyografi veya bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapılmalıdır.^{43,44} Özellikle iskelet sistemi anomalilerinde, fetusun radyografisi fetal genetik sendromun tanısının konulmasını sağlayabilir.⁴⁴ Merkezi sinir sistemi anomalilerinde, ultrason bulgularının doğrulanması ve daha detaylı tanı elde edebilmek için postmortem nöropatolojik inceleme yapılması önemlidir.⁴⁵ Standart yaklaşım, beynin çıkarılması, disseksiyon ve örnekleme öncesi bir süre fiksasyonda bekletilmesidir, beyin az miyelin içerdiği ve bu nedenle ileri derecede frajil olduğu fetal hayatta fiksasyon işlemi özel önem taşır.⁴⁰ Şüpheli beyin ve spina anomalilerinin doğrulanmasında, postmortem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de giderek önem kazanan değerli bir görüntüleme aracıdır.⁴⁵ Prenatal dönemde yapılan genetik araştırmaların sonuçlarına ve fetusta izlenen anomalilere göre, ilave örneklemler yapmak gerekebilir.⁴³ Gebelik sırasında karyotipleme yapılmamışsa veya biyokimyasal bir hastalıktan şüphe edilen durumlarda, fibroblast kültürü ile ileri laboratuvar çalışmaları ve DNA analizi yapılabilir.^{5,44} Plasentanın incelenmesi de postmortem muayenenin bir parçasıdır, eksternal muayeneyi ve histolojik inceleme için plasental doku örnekleri alınmasını içerir.⁴⁰

Aileler fetusun yeterince acı çektiğini veya yapılan prenatal muayenelerin yeterli olduğunu düşünerek ya da kendilerine postmortem inceleme hakkında kapsamlı bilgi verilmediği için otopsi yaptırmayı reddedebilir.⁴⁴ Bu durumda ailelere hiç değilse kısıtlı otopsi seçeneği sunulmalı ve bu konuda onamları alınmalıdır. Kısıtlı otopside yapılan biyometrik ölçümler, klinik fotoğraf çekimi, plasenta muayenesi, eksternal muayene, radyografi veya bilgisayarlı tomografi çekimi, hedefe yönelik biyopsi çoğunlukla aile tarafından kabul edilir.^{43,44} Otopsiyi reddeden ailelere, imkân dahilindeyse, MRG de önerilebilir,

ancak maserasyon veya otoliz varlığında postmortem MRG'nin katkısı belirsizdir.^{43,44} Otopsi sonuçları ailelerle paylaşılmalı, sonraki gebeliklerin yönetimi ile ilgili planlamalar yapılmalı, ilave testler yapılması gerekiyorsa bilgi verilmeli ve gerektiğinde diğer aile fertlerine genetik danışmanlık sunulmalıdır.⁴⁴

Kaynaklar

- 1- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (2016) Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. In Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (eds). Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Philadelphia, Elsevier Limited pp 57- 74
- 2- Coleman PK. (2015) Diagnosis of fetal anomaly and the increased maternal psychological toll associated with pregnancy termination. *Issues Law Med*, 30:3–23
- 3- Kalter H. (1991) Five-decade international trends in the relation of perinatal mortality and congenital malformations: stillbirth and neonatal death compared. *Int J Epidemiol*, 20:173–179
- 4- Melcer Y, Svirsky R, Vaknin Z et al. (2017) Fetal abnormalities leading to termination of twin pregnancies: the 17-year experience of a single medical center. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30:347-51
- 5- Lyus R, Creed K, Fisher J et al. (2014) Termination of pregnancy for fetal abnormality. *Br J Midwifery*, 22:332-33
- 6- Garne E, Khoshnood B, Loane M et al. (2010) Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation: a European register-based study. *BJOG*, 117:660-6
- 7- Crowe L, Graham RH, Robson SC et al. (2018) A survey of health professionals' views on acceptable gestational age and termination of pregnancy for fetal anomaly. *Eur J Med Genet*, 61:493-498
- 8- Guilbaud L, Maurice P, Dhombres F et al. (2020) Feticide procedures in second and third trimesters terminations of pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 48:687-692
- 9- Dathan-Stumpf A, Kern J, Faber R et al. (2021) Prenatal and obstetric parameters of late terminations: a retrospective analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 81:807-818
- 10- Power S, Meaney S, O'Donoghue K. (2021) Fetal medicine specialist experiences of providing a new service of termination of pregnancy for fatal fetal anomaly: a qualitative study. *BJOG*, 128:676-684
- 11- Ville Y, Cabaret AS (2005) Late termination of pregnancy for fetal anomaly. *Fet Matern Med Review*, 16:265-279
- 12- Jacobs AR, Dean G, Wasenda EJ et al. (2015) Late termination of pregnancy for letal fetal anomalies: a national survey of maternal-fetal medicine specialists. *Contraception*, 91:12-8
- 13- Vaknin Z, Lahat Y, Barel O et al. (2009) Termination of pregnancy due to fetal abnormalities performed after 23 weeks' gestation: analysis of indications in 144 cases from a single medical center. *Fetal Diagn Ther*, 25:291-296
- 14- Kimura M. (2018) Experiences related to prenatal testing among Japanese mothers of children with disabilities. *Women's Reprod Health*, 5:183-203
- 15- Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B et al. (2008) Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG*, 115:689-96
- 16- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, (Great Britain) (2010) Termination of pregnancy for fetal abnormality in England, Scotland and Wales. RCOG press
- 17- National Institute for Clinical Excellence. (2008) Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline CG62. London.

- 18- Speedie J, Lyus R, Robson SC. (2014) Fetal anomaly, Chapter 17. In: Abortion Care, Sam Rowlands editor. Published by Cambridge University Press, p. 153
- 19- Lyus R, Robson S, Parsons J et al. (2013) Second trimester abortion for fetal abnormality. *BMJ*, 347:f4165
- 20- Department of Health. (2013) Abortion Statistics, England and Wales: Statistical Bulletin 2012/1. London, Department of Health, July.
- 21- Jones K, Baird K, Fenwick J. (2017) Women's experiences of labour and birth when having a termination of pregnancy for fetal abnormality in the second trimester of pregnancy: A qualitative meta-synthesis. *Midwifery*, 50:42-54
- 22- World Health Organization. (2014) Clinical practice handbook for safe abortion.
- 23- Wildschut H, Both MI, Medema S et al. (2011) Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005216
- 24- The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013) Practice Bulletin No. 135: Second trimester abortion. *Obstet Gynecol*, 121:1394-1406
- 25- Maistrellis E, Janiak E, Hammel R et al. (2019) Demographic, clinical and counseling factors associated with the selection of pregnancy termination method in the second trimester for fetal and pregnancy anomalies. *Womens Health Issues*, 29:349-355
- 26- Costescu D, Mui C. (2021) When there is only one patient: Induction of labour for termination of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. S1521-6934(21)00144-9
- 27- FIGO Working Group on Prevention of Unsafe Abortion and Its Consequences; International Federation of Gynecology and Obstetrics. (2011) The combination of mifepristone and misoprostol for the termination of pregnancy. *Int J Gynaecol Osbtet*, 115:1-4
- 28- Fyfe R, Murray H. (2017) Comparison of induction of labour regimes for termination of pregnancy, with and without mifepristone, from 20 to 41 weeks gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 57:604-608
- 29- Wu L, Xiong W, Zeng M et al. (2021) Different dosing intervals of mifepristone-misoprostol for second-trimester termination of pregnancy: a meta-analysis and systematic review. *Int J Gynaecol Obstet*, 154:195-203
- 30- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, (Great Britain) (2011) The care of women requesting induced abortion. RCOG press.
- 31- Whitehouse K, Brant A, Fonhus MS et al. (2020) Medical regimens for abortion at 12 weeks and above: a systematic review and meta-analysis. *Contracept X*, 2:100037
- 32- Morris JL, Winikoff B, Dabash R et al. (2017) FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and osbtetrics. 138:363-366
- 33- Fox MC, Hayes JL. (2007) Cervical preparation for second trimester surgical abortion prior to 20 weeks of gestation. *Society of Family Planning. Contraception*, 76:486-95
- 34- Hammond C, Chasen S. Dilation and evacuation. (2009) In: Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L, Grimes DA, Stubblefield PG, Creinin MD, editors. *Management of unintended and abnormal pregnancy: comprehensive abortion care*. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; p. 157-77
- 35- Chasen ST, Kalish RB, Gupta M et al. (2004) Dilation and evacuation at ≥ 20 weeks: comparison of operative techniques. *Am J Obstet Gynecol*, 190:1180-3
- 36- Kelly T, Suddes J, Howel D et al. (2010) Comparing medical versus surgical termination of pregnancy at 13-20 weeks of gestation: a randomised controlled trial. *BJOG*, 117:1512-20
- 37- Govender L, Moodley J. (2012) Late termination of pregnancy by intracardiac potassium chloride injection: 5 years' experience at a tertiary referral centre. *S Afr Med J*, 103:47-51

- 38- Maurice P, Letourneau A, Benachi A et al. (2019) Feticide in second- and third-trimester termination of pregnancy for fetal anomalies: Results of a national survey. *Prenat Diagn*, 39:1269-1272
- 39- Pasquini L, Pontello V, Kumar S. (2008) Intracardiac injection of potassium chloride as method for feticide: experience from a single UK tertiary centre. *BJOG*, 115:528-31
- 40- Sebire NJ. (2016) The Perinatal Postmortem Examination. Kumar B, Alfirevic Z (eds) In: *Fetal Medicine*. Cambridge University Press, London, pp 356-366
- 41- Dickinson JE, Prime DK, Charles AK. (2007) The role of autopsy following pregnancy termination for fetal abnormality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 47:445-9
- 42- Vogt C, Blaas HG, Salvesen K, Eiknes SH. (2012) Comparison between prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetuses and infants with developmental anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39:666 –72
- 43- Williamson L. The Royal College of Pathologists (2017) Guidelines on autopsy practice: fetal autopsy (2nd trimester fetal loss and termination of pregnancy for congenital anomaly).
- 44- Desilets V, Oligny LL. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecology Canada, Family Physicians Advisory Committee, Medico-Legal Committee of the SOGC. (2011) Fetal and perinatal autopsy in prenatally diagnosed fetal abnormalities with normal karyotype. *J Obstet Gynaecol Can*, 33:1047-57
- 45- Struksnaes C, Blaas HGK, Vogt C. (2019). Autopsy findings of central nervous system anomalies in intact fetuses following termination of pregnancy after prenatal ultrasound diagnosis. *Pediatr Dev Pathol*, 22:546-557

Diğer Hastalıklar

Bölüm 23 Fetal Gelişim Kısıtlılığı

Bölüm 24 Fetus ve Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı

Bölüm 25 Fetusta Trombositopeni

Bölüm 26 Fetus Enfeksiyonları

Bölüm 27 Monokoryonik İkiz Gebelikler

Bölüm 28 Amniyon Sıvı Anormallikleri

Bölüm 23 | Fetal Gelişim Kısıtlılığı

Rıza Madazlı

Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) ölü doğum, neonatal mortalite, kısa ve uzun vade neonatal morbiditenin en önde gelen nedenidir.¹ Fetal gelişim kısıtlılığı sıklığı %3-9 dolaylarında bildirilmektedir.¹ FGK kavram olarak fetusun genetik olarak belirlenmiş ideal boyutuna, büyüklüğüne ulaşamaması anlamına gelir.¹ Bu tanımdaki sorun her bir fetusa ait ideal ve genetik olarak belirlenmiş gelişim potansiyelinin bilinemeyecek olmasıdır. Bu sorun fetusun biyometrik ölçümleri ve tahmini kilosunun belirlenmiş populasyon standartları ile kıyaslanması ile çözülmeye çalışılmaktadır. Fetal gelişim kısıtlılığından farklı bir diğer kavram da “gebelik haftası için küçük veya small for gestational age (SGA) fetus” kavramıdır. SGA olan fetus populasyon standartlarına göre küçük olan fetustur. Ancak bu küçüklük yapısaldır, patolojik bir anlamı yoktur ve fetus kendi persantilinde büyümüştür. Doğal olarak FGK ve SGA kavramları birbiri içine girmiş olmakla birlikte, birbirlerinden farklı kavramlardır. Her SGA fetus FGK değildir ve her FGK fetus da SGA olmayabilir. Tahmini fetal ağırlığı (EFW) %10 persantilin altında saptanan fetusların yaklaşık %70'i yapısal olarak küçük SGA fetuslardır, gelişim sorunları yoktur, bir başka deyiş ile ideal genetik gelişim potansiyellerine ulaşmışlardır.¹ Buna karşılık bazı fetuslar populasyon standart eğrilerinde normal persantiller içinde kalmalarına karşın (appreciate for gestational age, AGA) gelişimlerinde sorun vardır ve FGK fetuslardır. American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)², Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)³; Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG)⁴; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC)⁵; New Zealand Maternal Fetal Medicine Network (NZMFMN)⁶; ve French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)⁷ kılavuzlarının önerdiği FGK ve SGA tanımlamaları Tablo 1'de belirtildi. Genel olarak EFW veya karın çevresi (AC) ölçümünün %10 persantilin altında olması FGK olarak tanımlanmaktadır.^{2,3,4,5,6,7}

“Büyüklük veya boyut” ve “gelişim” kavramları birbirinden farklı kavramlardır ve fetal gelişim kısıtlılığı değerlendirilirken mutlaka dikkate alınmalıdır. Büyüklük, fetal biyometrik ölçümlerin veya bunlara dayanılarak hesaplanan tahmini fetal ağırlığın, gelişim eğrisi grafiklerindeki yerini ifade eder. Dolayısıyla istatistiki bir tanımdır, o gebelik haftası ile ilgili tek bir kesiti gösterir ve fonksiyonel bir değerlendirme değildir. Gelişim ise bir süreçtir, kavramın içinde zaman faktörü vardır ve dolayısıyla da fetal biyometrik ölçümlerin gelişim grafiğinde işaretlenerek takibini gerektirir. Gelişimin değerlendirilmesi fonksiyonel bir değerlendirmedir. Gelişim kısıtlılığı varsa buna neden olabilecek sorunların belirlenmesi gerekir ve ayrıca “gelişim” fetusun genel sağlık durumunu gösteren önemli bir belirteçtir.

Tablo1: Kılavuzların önerdiği fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) ve gebelik haftası için küçük fetus (SGA) tanımlamaları

	SGA	FGK	Yüksek risk FGK
ACOG	Doğum kilo<10.pers	EFW<10.pers	Tanımlanmamış
SMFM	Doğum kilo<10.pers	EFW veya AC <10.pers	Tanımlanmamış
RCOG	Doğum kilo<10.pers	EFW veya AC <10.pers	EFW<3.pers
SOGC	EFW<10.pers	EFW veya AC <10.pers	Tanımlanmamış
NZMFMN	Doğum kilo veya EFW<10.pers	EFW <10.pers veya AC <5.pers	EFW<3.pers,anormal UA, UtA,MCA, CPR
CNGOF	Doğum kilo veya EFW<10.pers	EFW <10.pers	Fetal gelişimde duraksama anormal UA,MCA, oligohidramnios

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG); Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC); New Zealand Maternal Fetal Medicine Network (NZMFMN); ve French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF); EFW: Tahmini fetal ağırlık, AC: Abdomen çevresi, UA: Umbilikal arter, UtA: Uterin arter, MCA: Middle cerebral arter, CPR: Cerebroplasental ratio

Fetus Gelişimi

Fetus gelişimi 3 evrede değerlendirilebilir; Birinci evre, ilk 18-20 gebelik haftasını içerir, hücreler mitoz ile çoğalır ve sayıca artar; İkinci fazda (18-28 gebelik haftaları arası) hiperplazi ve hipertrofi bir arada olur, 3. evrede ise (28 gebelik haftası sonrası) hücre büyüklüklerinde artış, yağ, kas ve konnektif doku birikimi vardır.⁸ Dolayısıyla gelişimin erken evrelerinde sayıca artış ön plandayken, özellikle 28-32. gebelik haftasından sonra mevcut hücrelerin hipertrofisi ön plana çıkar.⁹ Fetal gelişim hızları 15. gebelik haftasında yaklaşık 5 gr/gün, 24. gebelik haftasında 15-20 gr/gün ve 34. gebelik haftasında ise 30-35 gr/gün dolaylarındadır.¹⁰

Fetus gelişimi genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Genetik faktörlerin fetal gelişimin %40 ile 80'nini belirlediği düşünülmektedir.¹¹ Fetus gelişimden sorumlu genetik faktörler fetus, ebeveynler ve plasenta kaynaklıdır. Ebeveyn kaynaklı olanlardan maternal olanlar babaninkinden daha baskındır.¹² Dolayısıyla fetusun doğum kilosu ve boyu babaninkinden daha çok annenin fenotipine bağlıdır. Annenin vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ile fetus ağırlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.¹³ Ovum donasyonu olan gebeliklerde, fetus ağırlığının ovumu alan kadının ağırlığı ile değil, transfer edilen gebenin ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.⁹ Bu durum da aslında tabiatın bir koruyucu mekanizmasıdır, çocuğu doğuracak olan annedir. Genetik impirinting, bazı gen dizilerinin seçici olarak bütünüyle maternal veya paternal alelden geçişi olarak tanımlanır. Me-

melilerde pek çok imprinting gen fetus gelişimi ve plasenta fonksiyonu üzerine etkilidir.⁹ Genel anlamda paternal geçişli genler fetusa besin maddeleri geçişini artırarak fetusu geliştirici yönde hareket ederken, maternal kaynaklı genler ise besin maddeleri geçişini azaltarak daha sonraki gebelikler için annenin kaynaklarını korumaya yönelik hareket ederler.¹⁴ IGF-II geni paternal, IGF-II reseptör geni ise maternal olarak ekprese olan genlerdir.¹⁵ IGF-II geninin aşırı ekspresyonu makrozomi ile karakterize Beckwith-Wiedemann sendromuna yol açar.¹⁵ Dolayısıyla genetik imprinting yoluyla anne ve fetus birlikte dik-kate alınarak fetus gelişimi kontrol edilmeye çalışılmaktadır. Epigenetik mekanizmalar ise gen ekspresyonunu DNA dizilimini etkilemeden DNA metilizasyonu veya asetilizasyonu yolu ile düzenleyen mekanizmalardır.¹² Plasentadaki epimutasyonlar, epigenetik mekanizmalarda bozukluklara neden olup, plasentadan besin maddelerinin transferini etkileyerek fetus gelişimi üzerine etkili olabilirler.¹²

Maternal diet, kalori alımı ve metabolik fonksiyonu fetus gelişimi üzerine etkilidir.¹⁵ Altı randomize kontrolü çalışmanın değerlendirildiği Cochrane derlemesinde gebelikte dengeli protein ve enerji desteğinin doğumda SGA oranını %30 azalttığı belirlenmiştir.¹⁶ Ancak bu çalışmaların çoğu yetersiz beslenmenin olduğu ülkelerde yapılmıştır. Yeterli ve dengeli beslenen bireylerde dışardan protein ve enerji takviyesinin fetus ağırlığı üzerine etkisi tartışmalıdır. Fetus cinsiyeti gelişim üzerine etkilidir ve erkek fetusların ortalama doğum kiloları dişilerden daha fazladır.²⁷ Maternal sigara, ilaç kullanımı, hipoksi ve kronik hastalıklar fetus gelişimi üzerine olumsuz etki etmektedir.¹⁵

Plasenta metabolik olarak aktif bir organdır ve uterusu gelen glikoz ve oksijenin yaklaşık %40-60'ını kendisi için kullanır.¹⁸ Fetusa besin maddeleri ve metabolitler pasif, kolaylaştırılmış (glikoz) veya aktif transport (aminoasitler), endositoz ve eksositoz yolları ile geçer. Pasif diffüzyon ile geçiş (oksijen, karbondioksit ve üre, serbest yağ asitleri) plasenta geçiş alanı ve kan akımı ile sınırlıdır.⁹ Aminoasitler sinsiyotrofoblastların plasma membranlarında bulunan aktif transport mekanizmaları ile transfer edilirler.⁹ Aktif transport mekanizmalarından sistem A ve ASC nötral aminoasitleri (alanin, prolin, glisin ve serin), sistem L fenilalanin ve kısa zincirli aminoasitleri, sistem Y ise arginin gibi katyonik amniositlerin transferinde rol alır.¹⁹ Glikoz fetus ve plasenta için temel enerji kaynağıdır ve kolaylaştırılmış diffüzyon ile transfer edilir. Fetusun beyin gelişiminde önemli yeri olan lipidler ise pasif diffüzyon ile geçerler.¹⁵ Plasenta aynı zamanda pek çok hormonu sentezleyen bir endokrin organdır. Plasenta kaynaklı hormonlar da fetus gelişimi üzerine etkilidir. Örneğin plasenta kaynaklı human plasental laktojen, growth hormon ve IGF-I fetus gelişimini uyarırlar.⁹

Fetusun salgıladığı insulin, fetus gelişimi üzerine etkili bir hormondur. Fetal insulin yetersizliği gelişim kısıtlılığına yol açarken, fazlalığı ise makrozomi nedenidir.¹⁵ IGF-I ve IGF-II (insulin like growth faktör) insuline benzer yapıda, mitojenik etkisi olan ve somatik hücrelerde büyüme ve proliferasyona yol açan polipeptidlerdir. IGF'lerin etkileri 6 tane IGFBP (insulin like growth faktör bağlayıcı protein) tarafından kontrol edilir. IGF ve

IGFBP'ler fetus ve plasenta tarafından üretilen proteinlerdir ve IGF aksı fetal gelişimin düzenlenmesinde kritik ve önemli bir rol üstlenmektedir.¹⁵ Fetal serum IGF-I, IGF-II ve IGFBP-3 düzeyleri gebelik haftası ile birlikte artar.²⁰ Fetal serum IGF-I konsantrasyonu başlıca genetik faktörlerce, IGF-II ve IGFBP-1 düzeyleri ise genetik ve çevresel faktörlerce düzenlenmektedir.²¹ IGF-I, IGFBP-1 ve IGFBP-3 fetus gelişimini, IGF-II ise plasenta gelişimini uyarır.¹⁵ IGF aksındaki bozuklukların hayvan deneyleri ve insan çalışmalarında fetal gelişim kısıtlılığına yol açtığı gösterilmiştir.¹⁵

Sınıflandırma

Fetal gelişim kısıtlılığı, fetal biyometrik ölçümlerin birbirleri ile ilişkisine dayanarak simetrik ve asimetrik gelişim kısıtlılığı olarak iki gruba ayrılabilir. Simetrik gelişim kısıtlılığında fetusun bütün biyometrik ölçümleri küçüktür. Simetrik küçüklük bütün organlarda hücresel proliferasyonun kısıtlanması neticesinde ve dolayısıyla da gelişim kısıtlılığına neden olan etkenin erken gebelik haftalarından itibaren (1. ve 2. trimester) etkili olduğu koşullarda ortaya çıkar.⁸ FGK fetusların yaklaşık %20-30'unda simetrik gelişim kısıtlılığı vardır.²² Asimetrik gelişim kısıtlılığında ise fetusların AC'leri, baş çevrelerine (HC) kıyasla daha küçüktür (AC/HC oranı azalır).²² Fetusun baş-koruyucu savunma mekanizması ve daha ileri gebelik haftalarında etkilenim söz konusudur. Asimetrik FGK'nın daha çok plasenta yetmezliğinden, simetrik FGK'nın ise fetusa ait yapısal, kromozom veya enfeksiyöz nedenlerden ortaya çıktığı kabul edilmektedir.^{3,22} Ancak gelişim paternini üzerine etyolojik nedenin kendisinden daha fazla fetusun etkilenme zamanı etkilidir.³ Örneğin çok erken başlayan plasenta yetmezliğinde fetusun bütün biyometrik ölçümleri küçük kalır ve dolayısıyla simetrik FGK gelişir. Günümüzde simetrik ve asimetrik FGK kavramlarının prognoz üzerine etkili olmadığı ve gebeliğin yönetiminde yararlı olmadığı görüşü hakimdir.^{3,22}

Günümüzde fetal gelişim kısıtlılığı klinik olarak tanı konulma ve doğum haftasına göre "erken ve geç başlangıçlı FGK" olarak sınıflandırılmaktadır.^{22,23} FGK olgularının %20-30'u EB-FGK, çoğunluğu GB-FGK'dır. Gordijn ve ark'larının yayınladıkları ve 2016 yılında 56 uzmanın bir araya gelerek oluşturdukları Delphi konsensusunu göre, erken ve geç başlangıçlı FGK kriterleri Tablo 2'de belirtildi.²³ Erken başlangıçlı FGK (EB-FGK) 32 haftadan önce tanı konulan veya 34 haftadan önce doğurtulan olgular, geç başlangıçlı FGK (GB-FGK) ise 32 hafta ve üzerinde tanı konulan veya 34 hafta ve üzerinde doğurtulan olgular olarak tanımlanmaktadır.²³ FGK tanımında EFW veya AC'nin<3.persantil olması, EFW veya AC'si %3 ile %10 arasında olanlarda ise EB-FGK'da umbilikal arter (UA) veya uterin arter (UtA) PI'n>95.persantil; GB-FGK'da ise UA PI>95.persantil veya serebrop-lasental ratio (CPR)<1 olması tanı kriterleri olarak ortaya konulmaktadır. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) FGK tanımı olarak aynı kriterleri önermektedir.²⁴ Erken ve geç başlangıçlı FGK olgularının özellikleri Tablo 3'de sunuldu.

Tablo 2: Erken ve geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığı tanımlamaları

Erken Başlangıçlı-FGK	Geç Başlangıçlı-FGK
Tanı <32 GH Doğum <34 GH	Tanı ≥32 GH Doğum ≥ 34 GH
AC, EFW <3.pers veya UA AED veya AC, EFW <10.pers ve UA PI>95pers UtA PI>95pers	AC, EFW <3.pers veya AC, EFW <10.pers ve CPR<1 UAPI>95pers

Tablo 3: Erken ve geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığı olgularının özellikleri

	Erken FGK	Geç FGK
Tanı hafta	<32 hafta	≥32 weeks
Sıklık	%0.5-1	%5–10
Preeklampsi	%60, Yüksek	%5-15, Düşük
Plasenta patoloji	Yetersiz trofoblastik invazyon	Villöz matürasyon bozukluğu
Uterin ve Umbilikal arter	Patolojik	Çoğunlukla normal
Amnios sıvısı	Oligohidramniyoz	Çoğunlukla normal
Sistemik vasküler uyum	Anormal DV, MCA, Ao	Anormal MCA, CPR
Fetal hipoksi	Ağır, kronik ve akut, sistemik kardiyovasküler uyum	Hafif, akut, santral kardiyovasküler uyum
Perinatal mortalite, morbidite	Yüksek	Düşük
Öngörü	Olası, erken tarama	Zor ve zayıf
Klinik seyir	Hipoksiye yüksek tolerans öngörülebilir seyir	Hipoksiye düşük tolerans klinik seyir öngörü zayıf
Sorun	Yönetim, doğum zamanlaması	Tanı

DV, duktus venosus; MCA, middle serebral arter; Ao, aorta; CPR, serebroplasental ratio ; AED, absent end diastolic flow; EFW, tahmini fetal ağırlık,

Erken ve geç FGK, oluşum mekanizmaları, gebeliklerin yönetimi ve prognozlar açısından birbirinden tamamen farklı durumlardır. Erken başlangıçlı FGK’da plasentasyon patolojisi (yetersiz trofoblastik invazyon) vardır, fetusun hemodinamik uyumu öngörülebilir bir seyir izler, erken doğurtulur, mortalite ve morbiditesi yüksektir. Geç başlangıçlı FGK’da ise plasentasyon normaldir, ancak villus matürasyonunda sorun vardır ve fetusun hipoksiye daha hassas olduğu ileri gebelik haftalarında akut hipoksik sonuçlara yol açabilir.

Fetal Gelişim Kısıtlılığı Nedenleri

Anneye, fetusa ve plasenta ait pek çok etken FGK neden olabilir (Tablo 4). FGK’nın %90’dan fazlasının nedeni “plasenta yetmezliği”dir.²⁵

Tablo 4: Fetal gelişim kısıtlılığı nedenleri

Maternal Nedenler	Fetal Nedenler
Preeklampsi	Kromozom anomalileri
Kronik hipetansiyon	Genetik imprinting
Böbrek hastalıkları	Sendromlar
Diyabet (Vasküler komplikasyonlu)	Yapısal anomaliler
Antifosfolipid sendrom	Enfeksiyonlar
Kalıtsal trombofililer	Çoğul gebelik
Siyanotik kalp hastalıkları	
Astım	Plasental Nedenler
Fenilketonüri	Plasenta yetmezliği
Malnütrisyon	Hemanjiom
Çevresel olumsuz etkiler	Circumvallate plasenta
Sigara, alkol kullanımı	

— Anneye ait nedenler

Maternal nedenler, a- uteroplazental perfüzyonu azaltarak, b-oksijen taşıma kapasitesini azaltarak, c-kan hacmini azaltarak, d-ağır beslenme yetersizliği e-ilaç ve teratojen maruziyeti ile FGK’ya neden olabilir.²⁵ Maternal risk faktörlerinin FGK üzerine etkileri Tablo 5’de belirtildi.⁴ Kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, kronik renal yetmezlik, siyanotik kalp hastalıkları, ağır anemi, damar hasarına neden olmuş diyabet ve antifosfolipid sendromda FGK riski artar.^{25,26}

Tablo 5: Maternal risk faktörlerinin fetal gelişim kısıtlılığı üzerine etkileri

Risk faktör	Risk Tanım	Odds ratio(%95 CI)
Yaş (yıl)	>35	1.4 (1.1–1.8)
	>40	3.2 (1.9–5.4)
Nulliparite BMI	<20	1.9 (1.8–2.0)
		1.2 (1.1–1.3)
Madde kullanım	Sigara (>11) Kokain	2.2 (2.0–2.4)
		3.2 (2.4–4.3)
IVF Obstetrik öykü	SGA bebek Ölü doğum Preeklampsi	1.6 (1.3–2.0)
		3.9 (2.1–7.1)
		6.4 (0.8–52.6)
		1.3 (1.2–1.4)
Parental SGA	Maternal Paternal	2.6 (2.3–3.1)
		3.5 (1.2–10.3)
Medikal hastalık	Hipertansiyon Diyabet vasküler hasar Böbrek yetmezliği Antifosfolipid send	2.5 (2.1–2.9)
		6.0 (1.5–2.3)
		5.3 (2.8–0.0)
		6.2 (2.4–16.0)
Mevcut gebelik	Ağır antenatal kanama Preeklampsi Az kilo alımı	2.6 (1.2–5.6)
		2.3 (1.2–4.2)
		4.9 (1.9–12.6)

Preeklampsi ile FGK özellikle yakından ilişkilidir.²⁵ Preeklampsi ne kadar erken gebelik haftalarında ortaya çıkarsa ve ne kadar ağırsa FGK gelişme sıklığı da o kadar artar.²⁴ Preeklampsi ve FGK etyolojisinde spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon ortak bulgudur.²⁷ Dolayısıyla preeklampside fetal gelişim kısıtlılığının sık gözlenmesi şaşırtıcı bir bulgu değildir. Sigara, alkol ve kokain kullanımı düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır.²⁸ Kullanılan pek çok ilaç, antineoplastikler, antikonvülsanlar, beta blokörler ve steroidler doğum ağırlığında azalmaya neden olabilir.²⁸ Maternal malnütrisyon ve çevresel olumsuz etkiler de fetus gelişimini engelleyebilir.²⁸

— Fetusa ait nedenler

FGK'ya neden olan fetal nedenler genetik hastalıklar, yapısal anomaliler, enfeksiyonlar ve çoğul gebeliktir (Tablo 6).²⁵

Tablo 6: Fetal gelişim kısıtlılığı, fetusa ait nedenler

Yapısal Anomaliler	Enfeksiyonlar	Genetik
Anansefali	Sitomegalovirus	Anöploidi, triploidi
Diyaframa hernisi	Zika	Turner syndrome (45 XO)
Gastroşizis	Sifiliz	Trisomy [9, 13, 18, 21]
İskelet displazisi	Rubella	Wolf–Hirschhorn syndrome
Konjenital kalp anomalileri	Toksoplazma	Cri du chat syndrome
	Tuberküloz	Russell–Silver syndrome
	HIV	Cornelia de Lange
	Konjenital sıtma	Smith–Lemli–Opitz
		Brachmann–de Lange
		Seckel
		Johanson–Blizzard
		Fanconi
		Roberts

FGK olgularında kromozom anomalisi oranı %5-20 arasında bildirilmektedir.^{24,25,26} Yapısal anomalisi olan, amnios sıvı miktarı normal veya artmış ve çok erken gebelik haftalarında başlayan FGK olgularında kromozom anomalisi riski artar.^{25,29} Triploidi, trizomi 18,13,21,9 ve Turner sendromu en sık rastlanan anöploidilerdir.^{25,29} Trizomi 18'li fetüslerin yaklaşık %90'nında ve Down sendromluların %30'unda fetal gelişim kısıtlılığı bulunur.²⁸ Konvansiyonel karyotip analizi normal olan FGK olgularının %1-6'sında mikroyarray analizi ile submikroskopik duplikasyon/delesyon bildirilmektedir.^{30,31} En sık saptanan patojenik copy number varyantlar (CNV) 22q11.2 duplikasyon, Xp22.3 delesyon, 7q11.23 delesyon (Williams-Beuren sendromu), Wolf–Hirschhorn (parsiyel delesyon 4q) ve Cri du chat sendromudur (parsiyel delesyon 5q).^{30,32} Her iki homolog kromozomun aynı ebeveyninden geçişini tanımlayan uniparental disomi (UPD) FGK riskini artırır.²⁸ Maternal 16. kromozomun UPD'si FGK ile en kuvvetli ilişkiye sahiptir.³² Genomik imprinting'deki bozukluklar fetal gelişim sorunlarına yol açar. Paternal alelin 15q11-13'ündeki imprinte genlerin fonksiyon kaybı, fetal gelişim kısıtlılığı ile birlikte diğer dismorfik bozuklukların da gözlemlendiği Prader Willi sendromuna yol açar.^{28,32} FGK ile birlikte olan Silver-Russell sendromlu olguların yaklaşık %10'unda ise 7. kromozomdaki imprinte genlerde maternal UPD saptanır.²⁸ Noonan sendromu, akondroplazi, Seckel, Meier Gorlin ve

Bloom sendromu gibi tek gen hastalıklarına da FGK eşlik eder.³² Ekstraembriyonik dokulara sınırlı (plasentada var, fetusta yok) kromozom bozuklukları plasental mozaizm olarak adlandırılır ve 1. trimester CVS örneklerinin %2'sinde rastlanılır.³³ Plasental mozaizm olgularının bir kısmında neden unipaternal disomidir ve bu olgularda FGK sık rastlanılan bir bulgudur.³

Yapısal anomalisi olan fetuslarda FGK riski artar.² Khoury ve ark'nın çalışmasında konjenital anomalili fetusların %22'sinde FGK saptandığı bildirildi.³⁴ Aynı çalışmada anomali sayısı artıkça FGK olasılığının da arttığı ve kalp, karın ön duvarı anomalileri ve anensefalinin en fazla oranda fetal gelişim kısıtlılığına yol açtığı gösterildi.³⁴ Tek umbilikal arter de ilave yapısal veya kromozom anomalisi olmasa da FGK riskini artırmaktadır.³⁵

Fetal gelişim kısıtlılığı olan olguların yaklaşık %5 ile 10'unda neden fetal viral veya protozoan enfeksiyonudur.² Rubella, sitomegalovirus, HIV, zika ve varicella-zoster enfeksiyonları FGK ile en fazla ilişkili fetal viral enfeksiyonlardır.^{25,36} Malarya ve toksoplazma ise FGK'ya neden olabilecek protozoan enfeksiyonlarıdır.^{25,36}

Çoğul gebeliklerde FGK sıklığı tekillere kıyasla daha fazladır ve fetus sayısı arttıkça artar.²⁵ Koryonisite önemlidir, monokoryoniklerde ikiz eşinden birinde FGK oranı %20, dikoryoniklerde %10 dolayında bildirilmektedir.³⁷ Monokoryonik ikizlerde selektif FGK, ikiz eşlerinin ortak plasentadan farklı paylaşımı ve anormal fetal arteriyel anastomozlara bağlıdır.³⁸

— *Plasentaya ait nedenler*

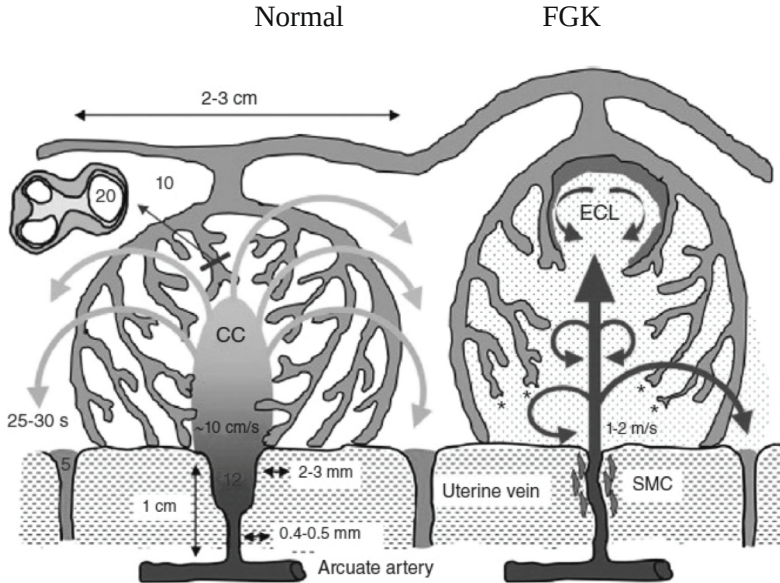
FGK'nın en önde gelen nedeni plasenta oluşum sorunu, plasenta yetmezliğidir.² Bu tip plasentaların çoğu hacim olarak küçüktür ve kordonları eksenterik yerleşimlidir.³⁹ Oksijen ve besin maddelerinin transferi plasentanın aynı yüzey alanında gerçekleşir. Dolaşımıyla plasenta yüzey alanı, fetus gelişimini ve oksijenizasyonu belirleyen temel faktördür.³⁹ Bu açıdan bakıldığında fetusun gelişim kısıtlılığı, yetersiz oksijenizasyonu ve hipoksisi ile birliktedir ve "plasenta yetersizliği" olarak tanımlanır.

İki ayrı plasentadan bahsedebiliriz; biri doğum sonrası çıkarttığımız plasenta, diğeri ise plasentanın uterusu yapıştığı bölge, plasenta yatağı'dır. Plasenta yetersizliği ve FGK ile ilişkili sorunlar her iki kısımda birden saptanır ve özellikle de uteroplasental ve fetoplasental dolaşım ile ilişkilidir. Plasenta yatakta bulunan spiral arterlerde ekstrasvillöz trofoblastların invazyonu ile gebeliğe özgü değişikliklerin oluşması gerekir. Spiral arterlerin desidual ve miyometriyal kısımlarında meydana gelen bu değişiklikler spiral arterleri, direnci düşük, lümeni geniş ve dış uyaranlardan etkilenmeyen uteroplasental damarlar haline dönüştürür.⁴⁰ Bu değişim normal bir gebeliğin gelişimi için gereklidir. Fetal gelişim kısıtlılığı olan olguların plasenta yatak biyopsilerinde, spiral arterlerin desidual ve miyometriyal kısımlarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar içinde akut ateros ve trombus gözlenir.⁴¹

Gaz ve besin maddelerinin transferinin gerçekleştiği terminal villuslardaki kapillerler diğer organlardaki kapillerlere kıyasla daha uzun ve daha az dallanma gösteren damarlardır.⁴⁰ Plasentadaki arter ve arterioller ise nispeten kısa ve prekapiller sifinkter içermeyen

damarladır.⁴⁰ Dolayısıyla fetoplasental direnci oluşturan başlıca faktör terminal villuslardaki kapillerlerdir. Pek çok araştırmacı ağır FGK olgularında gaz değişiminin gerçekleştiği terminal villuslarda belirgin bozuklukların ortaya çıktığını kabul etmektedir.⁴⁰ Terminal villuslarda anjiogenezde duraklama⁴², villöz sitotrofoblast proliferasyonunda azalma ve yaşlanmış apoptotik sinsisyotrofoblastlarda artış saptanır.⁴³ Intervillöz mesafedeki yüksek oksijen seviyeleri (>40 mm Hg) sitotrofoblast proliferasyonunu inhibe eder ve sinsisyotrofoblastlarda apoptozisi hızlandırır.⁴⁴ FGK olgularında terminal villus damarlarında anjiogenez ve trofoblast döngüsündeki duraksama intervillöz mesafedeki “aşırı perfüzyon” ile izah edilebilir.⁴⁰ Bu teoriye göre, gelişim kısıtlılığı olan fetusa intervillöz mesafeden az oksijen geçmekte ve intervillöz mesafede artan pO_2 ise fetoplasental anjiogenezini inhibe etmektedir.⁴⁰ Terminal villuslarda saptanan oluşum bozuklukları erken gebelik haftalarında ortaya çıkan ağır FGK olgularının ortak bulgusudur.⁴⁰

Plasenta yataktaki spiral arterlerdeki sorunlar plasenta villus yapısında bozukluklara neden olur.⁴⁵ Yeterli trofoblastik invazyon sonrası direnci düşen ve dilate olan spiral arterlerden intervillöz mesafeye hızı düşük (10 cm/sn) maternal kan akımı girişi olur.⁴⁵ Ortadan giren maternal kan periferde sprengi şeklinde dökülür ve periferdeki gaz değişiminin olduğu villusların 25-30 saniye süresince perfüzyonuna olanak sağlar.⁴⁵ Yeterli trofoblastik invazyonun olmadığı patolojik durumlarda maternal kan intervillöz mesafeye hızlı (1-2 m/sn) girer, hızlı akım çapalanan villuslarda rüptür ve periferik villuslarda da basınç ve hasara yol açar.⁴⁵ Dallanan villuslarda azalma ve yapısında bozulmaya neden olur (Figür 1).⁴⁵



Figür 1: Plasenta yataktaki spiral arterler ve plasenta villus yapısı

Doppler kan akım hızı grafiğidir. Arterlerin Doppler tetkikinde, diastoldeki akım hızı incelenen damarın direncinin bir göstergesidir. Uterin arter Doppler incelemesi spiral arterlerdeki, umbilikal arter Doppler incelemesi ise terminal villuslardaki damarların direncini gösterir.²⁵ Umbilikal ve uterin arter Doppler tetkiki ile plasenta ve plasenta yatağı histomorfolojisini değerlendirdiğimiz 47 FGK ve 25 AGA fetusu içeren çalışmamızda; anormal UA Doppler bulgusu (yüksek PI ve AED) plasenta villuslarında infarkt, sitotrofoblast proliferasyonu ve bazal membranda kalınlaşma ile; anormal uterin arter Doppler bulgusu (yüksek PI ve çentiklenme) ise spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon, akut ateros ve tromboz ile ilişkili bulundu.⁴¹ Dolayısıyla uterin arter Doppler plasentanın maternal tarafındaki, UA Doppler ise fetus tarafındaki dolaşımların değerlendirildiği tanı metodlarıdır.

Fetal Gelişim Kısıtlılığının Perinatal ve Uzun Vadedeki Sonuçları

FGK fetuslarda perinatal mortalite ve morbidite yüksektir.^{3,46} İn utero stresin kortizol salınımını artırarak organ matürasyonu, özellikle de akciğer gelişimi üzerine olumlu etkisinin olacağı inancı vardır. Bu inancı destekler nitelikte FGK olan olgularda amnios sıvısında kortikotropin relasing hormon düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁴⁷ Ancak epidemiyolojik veriler in utero stresin fetus için yararlı olacağı inancını desteklememektedir. FGK ve AGA fetuslar perinatal sonuçlar açısından kıyaslandığında, aynı gebelik haftalarında perinatal mortalite ve morbiditenin FGK fetuslarda daha yüksek olduğu gösterilmektedir.^{48,49,50} McIntire ve ark.'nın miadında doğan 82 326 yenidoğanda, doğum kiloları %25 ile %75 persantiller arasında ve %3 persantilin altında olanlarda neonatal mortalite oranlarını sırasıyla %0.03 ve %0.3 olarak bildirdiler.⁴⁸ Aynı çalışmada doğum kiloları %3 persantilin altında olan olgularda 5. dakika Apgar skorunun 3'ün altında ve UA pH'ın 7.0'ın altında olma olasılığını 2 kat yüksek saptadılar.⁴⁸ Üç milyon tekil gebeliği içeren retrospektif geniş kapsamlı bir çalışmada doğum ağırlığı 3.persantilin altında olan FGK olgularında ölü doğum riskinin aynı gebelik haftasındaki doğum ağırlığı 3-5 persantil arasında olanlardan 4, 5-10 persantil arasında olanlardan ise 4-7 kat daha yüksek olduğu bildirildi.⁴⁹

Gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda in utero ölüm riski yüksektir (OR 7.0 %95 CI 3.3-15.1) ve gelişim kısıtlılığının ağırlığı arttıkça fetal ölüm riski de artmaktadır.^{51,52} Neonatal mortalite oranları da FGK fetuslarda AGA fetuslara kıyasla daha yüksektir ve gelişim kısıtlılığının ağırlığı ile orantılı olarak neonatal mortalite ve morbidite de artmaktadır.⁴⁶ Boulet ve ark.'nın (2006) çalışmasında 26 gebelik haftasında %10 persantilin altında doğan yenidoğanlarda ilk 28 gün içinde ölüm riski AGA'lara kıyasla 3 kat yüksekken, miadında doğanlarda 1.13 kat yüksektir.⁵³ Pels ve ark.'larının 2895 erken başlangıçlı FGK olgusunu (25 yayın) içeren meta-analizlerinde antenatal ölüm oranı %12 (355/2895), neonatal ölüm oranı da %8 olarak belirlendi.⁵⁴

Gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda neonatal morbidite oranları da yüksektir.⁴⁶ Respiratuar distres sendromu ve kronik akciğer sorunları gelişme olasılığı erken doğan FGK fetuslarda AGA'lara kıyasla daha fazladır.¹ Erken doğan FGK olgularda neonatal dönemde nekrotizan enterokolit (NEC) gelişme riski de artar.⁵⁵ Özellikle fetal aortada diastol sonu akım kaybı olan olgularda, fetal hipoksiye kompanse olarak kan akımının redistri-büyasyonu sonucu mezenterik arter kan akımının azalması NEC gelişimine neden olabilir. Intraventriküler kanama riski de preterm ve ağır FGK olan olgularda AGA'lara kıyasla yükselmiştir.³⁶ Neonatal sepsis, koagülopati, hepatosellüler disfonksiyon ve hipotermi riskleri de FGK yenidoğanlarda artmıştır.⁴⁶ Gelişim kısıtlılığı olan fetuslar uzun vadede nörolojik ve akademik gelişim açısından dezavantajlarını devam ettirmekte ve bazı sistemik hastalıklar açısından da risk taşımaktadır.³⁶ Asidemik doğan FGK fetuslarda ciddi nörolojik gelişim kusurları ortaya çıkabilir. Ancak asidemiye bağlı ciddi neonatal sorun yaşamayan FGK yenidoğanlarda da uzun vadede nörolojik gelişimde geçikmeler bildirilmektedir.⁴⁶ FGK fetusların akademik kariyerleri, öğrenme kapasiteleri ve eğitim düzeylerinin AGA fetuslara kıyasla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁵⁶ Pels ve ark'larının erken başlanıçlı FGK olgularında yaptıkları meta-analizde en sık rastlanan neonatal morbiditeler olarak, respiratuar distres sendromu (RDS), sepsis ve retinopati sırasıyla %34, %30 ve %13 oranlarında saptandı.⁵⁴ Yaşayan 476 çocuğun uzun vade değerlendirilmesinde, %12 oranında kognitif bozukluk ve/veya serebral palsi geliştiği bildirildi.⁵⁴

Intrauterin dönemde gelişim kısıtlılığı olan fetusların, ileri yaşlarda metabolik sendrom olarak adlandırılan obezite, hipertansiyon, hiperkolesteronemi, kardiyovasküler hastalıklar, glikoz intoleransı ve tip 2 diyabet gelişme riskleri genel popülasyondan daha yüksektir.³⁶ FGK'nın uzun vadede ortaya çıkan bu etkilerinin, intrauterin olumsuz koşullara uyum sağlamak amacıyla fetusların endokrin-metabolik adaptasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.⁵⁷ Bu tip fetuslarda olumsuz koşullara uyum amaçlı insulin sekresyonu azalır ve insulin rezistansı artar, ileri yaşlarda obezitenin ve fiziksel aktivite yetersizliğinin eklenmesi ile de metabolik sendrom ortaya çıkabilir.⁵⁷ Newsome ve ark.'nın yaptığı meta-analizde doğum ağırlığı ile açlık kan şekeri, insulin konsantrasyonu, insulin rezistansı ve tip 2 diyabet prevalansı arasında ters bir ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur.⁵⁸ Epidemiyolojik çalışmalar FGK ile kardiyovasküler hastalıklar ve hiperkolestronemi arasında da ilişkinin olduğunu göstermektedir.^{59,60}

Fetal Gelişim Kısıtlılığının Tanısı

Gebelik Haftasının Belirlenmesi; Fetusun gelişiminin değerlendirilebilmesi için öncelikli ön koşul gebelik haftasının doğru olarak bilinmesidir. Obstetrikte gebelik haftası son adet tarihine (SAT) göre belirlenir. Ancak SAT her zaman güvenilir değildir (örneğin geç ovulasyon durumlarında) veya kişi SAT'ı bilmiyor olabilir. Gebelik haftasının belirlenmesin-

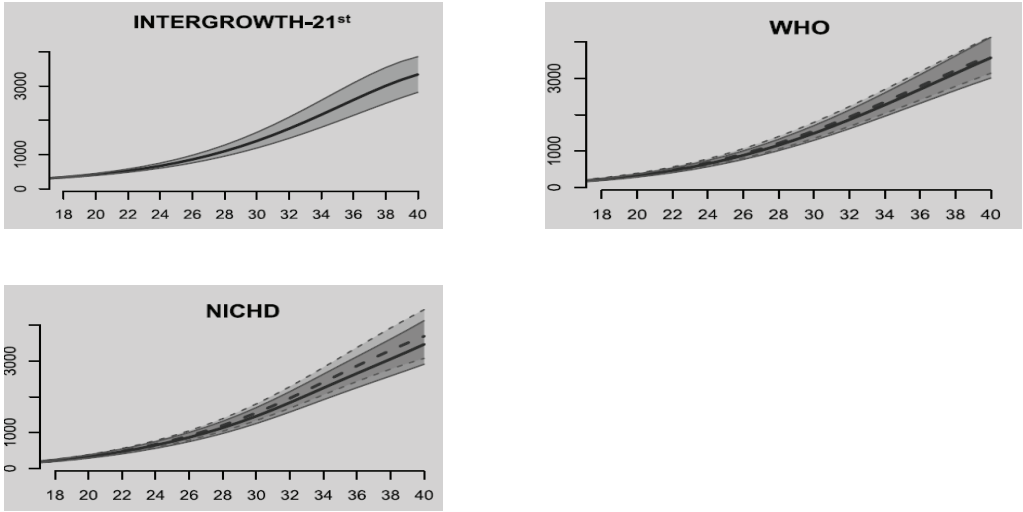
de en etkili metod, 1. trimesterdeki ultrasonografik değerlendirmedir.⁶¹ Birinci trimester baş-makat ölçümü (CRL) ortalama 3-5 gün (%95CI 2.5-11.5 gün) yanılma sınırları içinde gebelik haftasını belirler.⁶² Fetal biyometrik ölçümler de (BPD; bipariyatel çap, HC;kafa çevresi, AC;karın çevresi ve FL;femur uzunluğu) gebelik haftası belirlenmesinde kullanılır. Gebelik haftası ilerledikçe fetal biyometrik ölçümlerin gebelik haftasını belirlemedeki etkinliği azalır. Fetal biyometrik ölçümlerin gebelik haftasını belirlemedeki etkinliği 20 gebelik haftası dolaylarında artı/eksi 5-10 gün; 28. gebelik haftası sonrasında ise 14-28 gündür.⁶¹ Dolayısıyla özellikle 28. gebelik haftasından sonra ultrasonografik ölçümler gebelik haftası belirlenmesinde kullanılmamalıdır. Onbeş ile yirmisekizinci gebelik haftaları arasında gebelik yaşını belirlemede fetal biyometrik ölçümlerin etkinlik sıraları FL, HC, BPD ve AC olarak bildirilmektedir.⁶³ Birinci trimester ölçümleri ile gebelik haftası belirlenmeli ve özellikle 20. gebelik haftasından sonra ultrasonografiye göre şu kadar haftalık gebedir deyimi kullanılmamalıdır.

Simfiz-fundus (SF) Ölçümü; SF ölçümü mesure ile yapılan ucuz basit ve yaygın kullanılan bir yöntemdir. SF mesafesi 24-38 gebelik haftaları arasında cm cinsinden kabaca gebelik haftasına karşılık gelir (28 cm 28 hafta gibi).²⁴ Otuzdört çalışmayı içeren meta-analizde, SF ölçümünün SGA fetusları belirlemedeki sensitivitesi %58, spesifisitesi ise %87 olarak saptandı.⁶⁴ Neilson ve ark.'larının yaptığı Cochrane derlemesinde SF ölçümünün perinatal sonuçlar üzerine anlamlı olumlu bir etkisinin olmadığı ortaya konuldu.⁶⁵ Düşük sensitivite, yüksek yanlış pozitif oranı ve intra ve inter observer değişkenliği nedeniyle SF ölçümü kendi başına FGK tanısı için yeterli değildir.²⁴ Ancak ilave bir maliyet getirmemesi ve kolay uygulanabilir olması nedenleriyle antenatal gebe takibinde bakılmasında yarar vardır. Dolayısıyla SF ölçümü FGK taramasında yararlı bir yöntemdir ve SF ölçümü ile gelişim sorunundan şüphelenilen olguların ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerekir.

Fetal Biyometrik Ölçümler ve Tahmini Fetal Ağırlık (EFW); Tahmini fetus ağırlığının belirlenmesinde BPD, FL, HC ve AC ölçümlerini kullanan değişik formüller bulunmaktadır. Tahmini kilo formüllerinin yanılma payı $\pm\%10$ dolayındadır, makrozemik fetuslarda yanılma payı artar, fetal cinsiyet, prezentasyon ve fetus sayısı (çoğul gebeliklerde artar) da yanılma payı üzerine etkili faktörlerdir.²⁴ Fetus ağırlığı tahmininde kullanılan formüllerden 3-4 biyometrik ölçümü içerenler 1-2 biyometrik ölçümü içerenlerden daha etkilidir.²⁴ Milner ve Arezina yaptığı sistematik derlemede 3 biyometrik ölçüm (HC, AC, FL) içeren Hadlock formülü fetal ağırlığı belirlemede en etkili formül olarak saptandı.⁶⁶

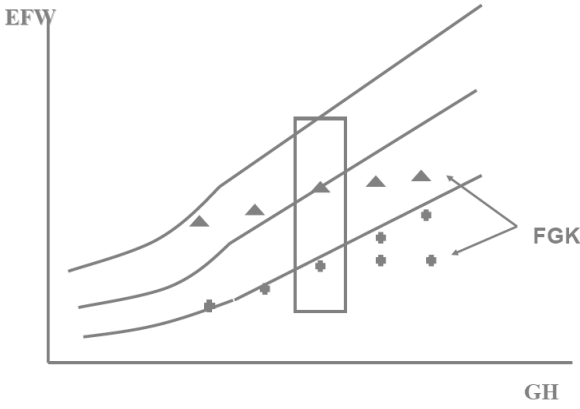
Fetal gelişim geriliği tanısı ve fetal gelişimin değerlendirilmesinde fetal gelişim grafikleri kullanılmaktadır. Hadlock gelişim grafiği (1991) 392 düşük riskli Teksaslı gebenin değerlerinden oluşturulmuştur.⁶⁷ The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) (2014) gelişim grafiği 8 farklı ülkeden 4321 düşük riskli gebenin prospektif takibi ile eldilen grafiklerdir.⁶⁸ National Institute of Child

Health and Human Development chart (NICHD) (2015) Amerika Birleşik Devletlerindeki 12 farklı merkezden 2334 düşük riskli gebenin prospektif takibi ile elde edilen grafiklerdir.⁶⁹ World Health Organization (WHO) (2017) grafiği 10 farklı ülkeden 1387 düşük riskli gebenin prospektif takibi ile elde edilen grafiklerdir.⁷⁰ Bahsi geçen gelişim eğrisi grafikleri Figür 2'de gösterildi.⁷¹ Fetal gelişim eğrisi için lokal grafiklerin kullanılması önerilmektedir, lokal grafikler yoksa evrensel grafikler (INTERGROWTH-21st ve WHO) tercih edilmelidir.²⁴



Figür 2: Fetal gelişim eğrisi grafikleri

Fetus Gelişim Hızının Değerlendirilmesi; Gelişim dinamik bir süreçtir ve tanımın içinde zaman faktörü vardır. Dolayısıyla AC ve EFW'in seri ölçümlerinin gelişim grafiğinde değerlendirilmesi, tek ölçümlerine kıyasla FGK tanısında daha güvenilirdir.⁷² FGK tanısı, fetal biyometrik ölçümlerin (özellikle AC ve EFW) gelişim grafiğinde değerlendirilmesi ile konulmalıdır. Gelişim hızının değerlendirilmesi, ölçümleri normal persantiller içinde olmasına karşın gelişim kısıtlılığı olan fetusları (AGA FGK fetuslar) ve ölçümleri alt sınırdan olmasına karşın kendi persantilinde gelişen ve dolayısıyla FGK olmayan SGA fetusları belirlemede yararlı olur (Figür 3). Bu sebeple FGK düşünülen gebeliklerin mevcut bütün ultrasonografik ölçümlerini gelişim grafiğine işaretleyerek zaman içindeki gelişimlerinin değerlendirilmesi gerekir.



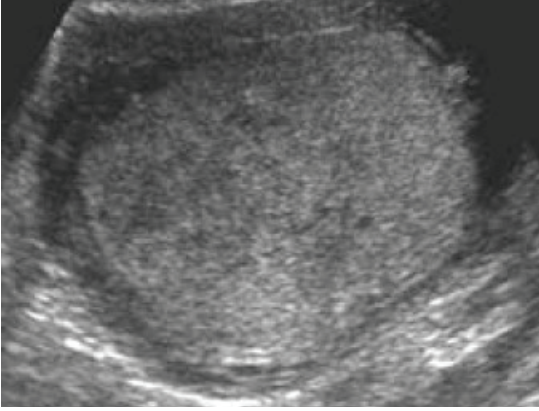
Figür 3: Fetal gelişim kısıtlılığının gelişim eğrisi grafiğinde gösterimi

Amnios Sıvı Miktarı; Amnios sıvısı miktarı fetusun iyilik halini belirleyen bir parametredir. Plasenta yetmezliğinde, fetus dolaşımını kendisi için önemli organlara yönlendirir (dolaşımın redistribüsyon), böbreklere giden kan miktarı azalır ve dolayısıyla da, fetusun idrar miktarını yansıtan amnios sıvısı azalır. Oligohidramnios tanısı, en geniş amnios sıvı cebinin 2 cm'in veya amniotik sıvı indeksinin 5'in altında olması ile konulur.⁷³ Fetal biyometrik ölçümleri normal persantillerin altında saptanan veya gelişim hızı azalmış olarak gözlenen fetuslarda amnios sıvı miktarının değerlendirilmesi önem kazanır. Fetal gelişim kısıtlılığı tanısı konulan olgularda, oligohidramnios, tanıyı destekleyen ve etyolojik neden olarak da plasenta yetmezliğini düşündüren bir bulgudur. Buna karşılık, FGK olup, amnios sıvısı normal veya artmış saptanan olgularda etyolojik neden olarak yapısal veya kromozom anomalileri ön plana çıkar.

Uterin ve Umbilikal arter Doppler Değerlendirilmesi; Uterin arter Doppler plasentanın maternal tarafındaki, UA Doppler ise fetus tarafındaki dolaşımları noninvaziv değerlendirme metodlarıdır. Uterin arter Doppler incelemesinde direnç artışını ifade eden diastol akımın azalması (PI yükselmesi) ve/veya çentiklenmenin saptanması plasentasyonda sorun olduğunu gösterir ve plasenta yetmezliğine bağlı FGK'nı destekler bir bulgudur.⁴¹ UA Doppler ise plasenta içindeki fetal damarlardaki direncin bir göstergesidir ve direnç yüksekliği (PI yükselmesi, distol sonu akım kaybı) fetusun oksijenizasyonunun azaldığını ifade eder.⁴¹ Dolayısıyla FGK olgularında, uterin arter Doppler etyolojik neden olarak plasentanın ortaya konmasında, UA Doppler ise fetal iyilik halinin belirlenmesinde önemli tanısal metodlardır ve mutlaka değerlendirilmelidir.

Plasentanın Morfolojik Değerlendirilmesi; Plasentanın ultrasonografi ile değerlendirilmesinde uzunluğu, kalınlığı, şekli ve kordon insersiyon yerine bakılır. 18-22 gebelik haftalarında plasenta kalınlığı 2 cm, uzunluğu 12 cm ve uzunluk / kalınlık oranı >5 cm dir.⁴⁰

Kordonun plasentaya giriş yeri plasenta kenarından 2 cm'den daha uzaktır ve yapısı granüler homojen yapıdadır. Plasenta yetmezliği ile ilişkili morfolojik özellikler; Maksimum plasenta kalınlığının 4 cm'in üzerinde olması; uzunluk /kalınlık oranının 3'ün altında olması; plasantanın uterusu yapıştığı yerin kısa, uterus kavitesine doğru çıkıntılı, kalın ve silindirik şekil alması ve plasenta kitlesi içinde hiperekojen kenarlı kistik lezyonların gözlenmesidir (Figür 4).⁷⁴



Figür 4: Plasentanın uterusu yapıştığı yerin kısa, uterus kavitesine doğru çıkıntılı, kalın ve silindirik şekil alması

Fetal Gelişim Kısıtlılığı Tanısı Sonrası Değerlendirme

Fetal gelişim kısıtlılığı tanısı konulduktan sonra öncelikle etyolojiye yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Fetus yapısal anomaliler açısından ultrasonografi ile detaylı olarak değerlendirilmelidir. Yapısal anomali, kromozom anomalisi belirteçleri ve polihidramnios tespiti kromozomal, subkromozomal veya tek gen hastalıkları olasılığını arttıran faktörlerdir.²⁴ Ventrikülomegali, periventriküler hiperekojenite, hiperekojen barsak, beyin ve karaciğerde kalsifikasyonlar, hidrops ve plasentomegali özellikle şüpheli öyküsü olan gebelerde fetal enfeksiyonları akla getirmelidir.⁷⁵ Erken başlangıçlı FGK, öykü veya ultrason bulguları ile enfeksiyondan şüphelenilen olgularda maternal sitomegalovirüs, toksoplazma, rubella, varisella ve sifiliz taraması önerilmektedir.²⁴ Doppler incelemesi FGK fetusların değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Umbilikal ve uterin arter Doppler tetkiklerinin patolojik olması ve oligohidramnios etyolojik neden olarak büyük oranda plasenta yetmezliğini düşündürür. Erken başlangıçlı ağır FGK olgularında özellikle ultrason bulguları varsa, amnios sıvısının normal seviyelerde olduğu ve umbilikal ve uterin arter Doppler tetkiklerinin normal sınırlarda saptandığı olgularda aile ile değerlendirilerek karyotip analizi (konvansiyonel veya mikroyarray) önerilmektedir.²⁴

Fetal Gelişim Kısıtlılığının Yönetimi

Fetal gelişim kısıtlılığının yönetimi etyolojik nedene ve erken veya geç başlangıçlı olmasına göre farklılıklar gösterir. Plasenta yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkan erken ve geç başlangıçlı FGK oluşum mekanizmaları, gebeliklerin yönetimi ve prognozlar açısından birbirinden tamamen farklı durumlardır. Erken başlangıçlı FGK'da perinatal mortalite ve morbidite yüksektir.

Erken Başlangıçlı FGK Yönetimi

Plasentanın tedavisi veya yeniden oluşturulması söz konusu değildir. Dolayısıyla gebeliğin yönetiminde ana faktör doğumun zamanlanmasıdır. Doğumun zamanlanmasından kasıt geç kalınmaması, fetus in utero ölmeme veya ağır asfiksiye bağlı ciddi morbidite gelişmemeli ve aynı zamanda erken de davranılmamalıdır. Özellikle erken başlangıçlı ağır FGK olgularında erken doğumun neden olabileceği mortalite ve morbidite dikkate alınmalıdır. Neonatal ölüm olasılığı 24-28 gebelik haftaları arasında kazanılan her gün %2 oranında azalır.²⁴ Aynı zamanda kazanılan her günün bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit gibi neonatal morbiditeler üzerine de olumlu etkisi vardır.²⁴ Günlük neonatal surviv oranlarındaki artış 28 ile 30 gebelik haftaları arasında %0.7 dolayındadır. Otuzuncu gebelik haftasından sonra neonatal surviv oranı %90'ların üzerine çıkar ve majör neonatal komplikasyon oranları da 30. haftada %35 dolaylarında iken 34. haftada %10'ların altına düşer.^{24,76,77} Kliniğimizde 25-26, 29-30 ve 33-34 gebelik haftalarında doğum yapan EB-FGK olgularında surviv oranları sırasıyla %26, %90 ve %100 olarak saptandı.⁷⁸ Otuzuncu gebelik haftasından önce doğan FGK olgularında nörolojik gelişim bozukluğu ve serebral palsy oranlarının sırasıyla yaklaşık 3 ve 8 kat arttığı bildirilmektedir.^{24,79,80} Dolayısıyla fetus için en uygun doğum zamanının belirlenmesi ana amaçtır ve bu da oldukça zor bir karardır. Fetusun iyilik halinin değerlendirilmesi ile doğum zamanlaması yapılır. Doğum zamanının belirlenmesinde annenin durumu da önem kazanır. EB-FGK ile yakından ilişkili olan preeklampsi de maternal endikasyon ile doğum gerekçesi olabilir.

— Fetusun İyilik Halinin Değerlendirilmesi

Plasenta yetmezliğine bağlı besin maddelerinin transferi ve gaz alış-verişindeki kronik yoksunluk fetusta savunma mekanizmalarının gelişmesine yol açar. Bu mekanizmalar, gelişim hızında azalma, enerji harcamasını azaltmak amacıyla fetal hareketlerde azalma, oksijen taşıyıcı kapasitesini artırmak amacıyla eritositozda artış ve kan dolaşımının vital organlara (beyin, kalp ve adrenaller) yönlendirilmesidir.⁸¹ Gelişen savunma mekanizmaları ile fetus mevcut ortama uyum sağlamaya çalışır (kompansasyon), ancak belirli bir aşamadan sonra koruyucu mekanizmalar yetersiz hale gelir ve dekompansasyon gerçekleş-

leşir. Fetal iyilik halini belirlemeye yönelik testler, fetusun ortaya koyduğu savunma mekanizmaları sonucu oluşan değişiklikleri ve son noktada da dekompanasyon sonucu ortaya çıkan belirtileri saptamaya yönelik testlerdir. Bu testlerden başlıcaları; fetal hareketlerin sayımı, kardiyotokografi (nonstres test (NST), kompütarize kardiyotokografi (kKTG), amnios sıvısının değerlendirilmesi, biyofizik profil (BPP), UA Doppler, fetal damarların Doppler tetkiki ve venöz Doppler (Duktus venosus Doppler) değerlendirilmesidir.

Fetal Hareketler

Hareket canlılığın bir belirtisidir ve fetus oluştuğu andan itibaren hareket eder. Ancak annenin çocuk hareketlerini hissetmesi nulliplarlarda 18-20. gebelik haftası, multiparlar da ise 16-18. gebelik haftaları dolaylarında başlar.²⁴ Fetusun anne karnında bir hayatı vardır, uyur ve uyanır. Annelerin çoğu da karınlarındaki çocuklarının günlük davranış biçimlerini bilirler. Gün içinde normal davranışlarını (hareketli dönemleri) yapan fetusların keyifleri yerinde demektir. Dolayısıyla fetal hareketlerin takibi fetusun iyilik halini değerlendirmede doktor ve alete gereksinim göstermeyen basit ve etkili bir yöntemdir. Sıkıntıda olan fetusların hareketlerinde azalma olur. Fetal hareketlerde azalma hisseden gebelerin %25'inde olumsuz perinatal sonuçlar ve intrauterin fetal kayıp olan olgularının %50'sinden fazlasında da fetal hareketlerde azalma hissedildiği bildirilmektedir.²⁴ Fetus hareketlerinde azalma hisseden gebelerde fetusun iyilik halinin mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Fetal hareketlerin değerlendirilmesi sübjektif bir değerlendirmedir. Objektif hale getirmek için fetal hareketlerin sayılması yöntemleri geliştirilmiştir (12 saat boyunca hareket olmaması, 1 gün içinde 10 hareketten az olması vb). İçlerinde en kullanışlı olanı, gebenin akşam çocuğun hareketli olduğu ve dikkatini ona verebileceği dönemde 10 fetal hareketi kaç dakika içinde yaptığını belirlemesidir.⁸² On fetal hareket için geçen ortalama süre 20.9 (± 18.1) dakikadır, ve 2 saat içinde 10 hareketin tamamlanmaması, fetal hareketlerde azalma olarak yorumlanmaktadır.⁸² FGK olgularında annelerin fetus hareketleri konusunda bilgilendirilmesi ve fetal hareketleri takip etmesi önerilmektedir.²⁴

Kardiyotokografi

Fetal kalp atım hızı (FHR) normal koşullarda parasempatik (vagus) inervasyon ile kontrol edilmektedir.¹ Tonik parasempatik uyarı kalp atım hızını azaltır, vagal sinir impulsları ise variabilitayı oluşturur.¹ Fetal hipokside adrenallerden noradrenarjik uyarı olur, ve buna bağlı olarak fetal taşikardi ve variabilitede azalma olur.¹ Hipoksi devam ederse miyokard depresyonuna ve geç deselerasyonlara yol açar.¹ Fetal iyilik halini belirlemede en yaygın olarak kullanılan antenatal test NST'dir. NST'nin reaktif olması fetusun acil doğurtulmasının gerekmediğini gösterir.²⁴ Fetal kalp atım hızı varyabilitesi nicelik olarak kKTG ile belirlenebilir. Yirmi dokuz gebelik haftasından sonra azalmış ve çok azalmış short term variabiliteler (STV) sırasıyla 4.0 milisaniye (ms) ve 3.0 ms; 29 gebelik haftasından önce

ise sırasıyla 3.5 ve 2.6 ms'dir.⁸³ STV'nin 3 ms altında olmasının fetal asidemiye belirlemedeki pozitif belirleyici değeri %77 olarak bildirilmektedir.⁸⁴ FGK olgularda kardiyotokografide variabilite kaybı ve geç deselerasyon saptanması fetal asidemi ile ilişkilidir.¹ Ağır oligohidramnios ve UA indekslerinde patoloji saptanan FGK fetuslarda NST'de spontan deselerasyonların gözlenmesi veya STV'nin 3ms altında olması doğum endikasyonudur.²⁴

Oligohidramnios

Oligohidramnios fetal hipoksi nedeniyle fetal dolaşımın redistribüsyonu sonrası böbreklere giden kanın azalması sonucu idrar miktarının azalmasına bağlı olarak oluşur.²⁴ Oligohidramnios amniyotik sıvı indeksinin 5, en derin vertikal cebin ise 2 cm altında olması olarak tanımlanmaktadır.²⁴ Oligohidramnios intrapartum FHR bozuklukları, düşük 5dk Apgar skoru ve olumsuz obstetrik sonuçlar ile ilişkilidir.²⁴ FGK fetuslarda amnios sıvısı değerlendirilmelidir ve özellikle ağır oligohidramnios olan fetusların iyilik halini belirlemek amacıyla yakın takibi uygundur.

Fetal Biyofizik Profil (FBP)

Fetal Biyofizik Profil, 5 parametrenin değerlendirilmesi ile yapılır; NST, fetal solunum hareketleri, fetal tonus, fetal refleksler ve amnios sıvı miktarı. Her bir parametre 0 veya 2 puan alır; ≥ 8 puan normal, 6 puan şüpheli ve ≤ 4 puan anormal sonuç olarak değerlendirilir. Normal sonucun yüksek negatif belirleyici değeri vardır ve test sonrası bir hafta içinde fetal kayıp oranı çok düşüktür (%0.8).¹ Biyofizik skorlamada 5 parametre yerine NST ve amnios sıvı miktarının değerlendirildiği ve çok daha kısa süre alan modifiye skorlamanın (modifiye FBP) da aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir.¹ Fetal tonus ve reflekslerin kaybı ölüme yakın çok geç ortaya çıkan bulgulardır ve gebeliğin yönetiminde çok anlamlı değişimlerdir. FBP'nin FGK fetusların iyilik halinin belirlenmesinde NST ve Dopplere ilave katkısının olmadığı bildirilmektedir.^{85,86}

Umbilikal Arter Doppler

Umbilikal arter Doppler değerlendirmesi FGK gebeliklerinin takibi ve yönetiminde yaygın olarak önerilmektedir.^{2,24,25} UA Doppler dalga formu plasentadaki damar direncinin göstergesidir. FGK'da spiral arterlerdeki yetersiz trofoblastik invazyon uteroplasental ve dolayısıyla intervillöz mesafedeki kan akımında azalmaya ve bu azalmada plasenta içindeki fetal damarlarda vazokonstriksiyona yol açar.⁸⁷ Vazokonstriksiyon sonucu plasenta damarlarındaki direnç artışı da UA Doppler dalga formunda diastoldeki akımda azalma olarak kendini gösterir. Direnç artışına paralel olarak umbilikal arterde pulsatilite (PI) veya resistans indeks (RI) yükselir, en son aşamasında da diastol sonu akım kaybı (AED) veya ters akım (ARED) ortaya çıkar. Intervillöz mesafede maternal kan akımının azalması ve plasentadaki fetal damarlardaki vazokonstriksiyonun fonksiyonel anlamı, fetusun

oksijenisasyonun azalmasıdır. Gerçekten de umbilikal arterde PI yüksekliği ile fetal kan gazları arasında ilişki mevcuttur. Direnç arttıkça (PI veya RI yükseldikçe) fetal pH ve pO_2 azalmakta, PCO_2 ise artmaktadır.⁸⁸ Özellikle AED veya ARED olgularında fetal hipoksi veya asidemi oranları yüksektir.⁸⁹ UA Dopplerde yüksek PI plasenta fonksiyonunun yaklaşık 3'de 1'nin, AED veya ARED ise %50-70'nin kaybı anlamına gelmektedir.⁹⁰

Pek çok çalışma (bir kısmı randomize olan) yüksek riskli gebeliklerde UA Doppler indeksinin kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.²⁵ UA Doppler indeksleri normal sınırlarda olan fetüsler, özellikle amnios sıvıları da yeterli ise, yapısal olarak küçük olan fetüslardır ve kendi persantilleri içinde gelişimleri takip edilerek miadında doğumları gerçekleştirilebilir.¹ Buna karşılık diastol sonu akım kaybı olan fetüslerin ise %67-80'i hipoksik, %45'i ise asidemiktir ve perinatal mortalite oranları da yüksektir.^{89,91} Caradeux ve ark.'nın 31 çalışmayı içeren meta-analizlerinde UA'de AED ve ARED saptanan FGK fetüslerde fetal kayıp riskinin OR:3.59 (%95CI, 2.3-5.6) ve OR:7.27 (%95CI, 4.6-11.4) kat arttığı belirlendi.⁹² EB-FGK olgularında UA'de AED ve ARED tespiti sırasıyla 32 ve 30 gebelik haftası sonrasında çoğunlukla doğum endikasyonu olarak kabul edilmektedir.²⁵

Fetal Arteriyel Doppler

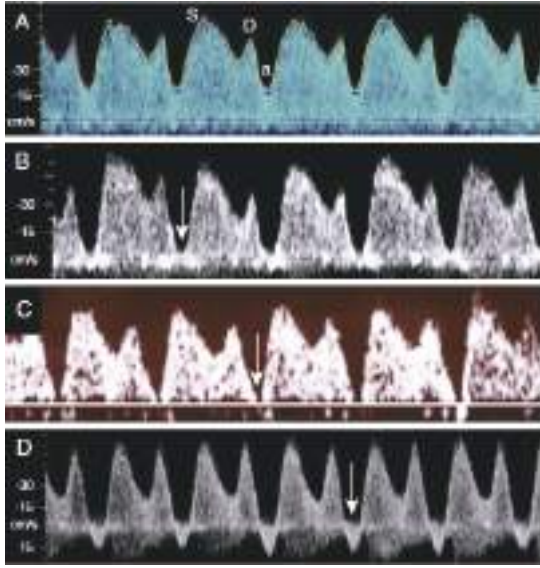
Hipoksi durumunda fetus kan dolaşımını kendisi için hayati önem taşıyan organlara (beyin, kalp ve adrenaller) yönlendirir. Dolaşımın yeniden dağılımı (redistribüsyon) veya "beyin koruyucu mekanizma" olarak adlandırılan bu durum, beyine giden kan akımında artış, alt ekstremitelere giden kan akımında ise azalışa neden olur. Hipoksiye yanıt olarak ortaya çıkan bu dağılımı Dopplerde orta serebral arterde (MCA) direnç azalması (PI veya RI'da azalma), fetal aortada ise direnç artışı (PI veya RI'da yükselme) olarak gösterebiliriz.²⁵ MCA'de direnç azaldıkça (PI veya RI'da yükselme) ve fetal aortada direnç arttıkça (PI veya RI yükseldikçe), fetal pH ve pO_2 azalmakta, PCO_2 ise artmaktadır.⁸⁸ Dolayısıyla fetal arteriyel Doppler incelemesi fetustaki hipoksi ve asidemiye belirlemeye yönelik noninvasif bir tanı yöntemidir.

EB-FGK fetüslerde aort istmus (AoI) Doppler tetkiki ile olumsuz perinatal sonuçlar, intrauterin ölüm ve postnatal nörogelişim bozukluğu arasında anlamlı ilişki mevcuttur.⁹³ AoI Dopplerde AED saptanması ağır fetal hipoksi göstergesidir.⁹³ Longitudinal çalışmalar, EB-FGK fetüslerde AoI bozukluklarının duktus venosus (DV) bozukluklarından yaklaşık 1 hafta önce ortaya çıktığını, ancak fetal ölümü belirlemede DV'dan daha az etkili olduğunu göstermektedir.^{94,95} Buna karşılık AoI Dopplerin EB-FGK fetüslerde nörolojik morbiditeyi belirlemede DV'dan daha etkili olduğu bildirilmektedir.⁹⁴ MCA Doppler EB-FGK olgularının yönetiminde etkili değildir.⁹³ Buna karşılık GB-FGK gebeliklerin yönetiminde etkin ve etkili olarak kullanılmaktadır.⁹³

Fetal Venöz Doppler

Fetal asidoz kalp fonksiyonlarında bozukluklara yol açar.⁹⁶ Fetal kalp yetmezliğinde, kalbe dönen venöz dolaşımda geriye doğru basınç artar (sağ kalp yetmezliği). Sağ kalp yetmezliği, umbilikal vende (UV) pulsasyon, inferior vena kava'da (IVC) atrial kontraksiyonda ters akımda artış ve duktus venosus'da atrial kontraksiyon sırasında ileriye akım kaybı veya ters akım ortaya çıkması ile kendini gösterir.⁹⁷ Dolayısıyla kalp çevresindeki (prekordial) venlerdeki Doppler değişiklikleri fetal asidoza bağlı sağ kalp yetmezliğinin bulgularıdır ve geç ortaya çıkan bulgulardır. Baschat ve ark.'nın yaptıkları çalışmada DV, IVC veya UV Doppler tetkiklerinden herhangi birinde patoloji saptanan FGK olgularının %89'unun doğum pH'ının 7.20'nin altında olduğunu gösterdiler.⁸¹ Fetal venöz Doppler patolojileri ağır fetal asidozu ortaya koyan ve doğumun kısa zamanda gerçekleştirilmesini gerektiren bulgulardır.⁹³

Duktus venosus (DV) intra-abdominal umbilikal ven ile vena cava inferior (VCI) arasında bulunan venöz bir şanttır. Umbilikal vene kıyasla daha dar lumenli olduğundan, DV içine giren kanının hızı artar. DV kan akımı kardiak siklus boyunca ileri doğru ve hızlı bir akımdır (PSV 20 ve 40. haftada sırasıyla 50-80 cm/s ve 60-90cm/s).⁹³ Duktus venosus VCI ile birleşir. VCI'da alt ekstremit ve karaciğerden gelen ve daha az oksijenize kan vardır. Duktus venosusdan gelen kan alt ekstremitelerden gelen kandan daha hızlı olduğundan ona karışmaz. VCI sağ atriuma açıldığında, içinde akım hızı ve oksijen konsantrasyonu yüksek olan DV'dan gelen kan seçici olarak foramen ovaleden geçerek sol atriuma girer. Sol atriumdan, sol ventriküle ve buradan da çıkan aorta yoluyla beyne gönderilir. Böylece oksijen konsantrasyonu yüksek olan kanın seçici olarak vital organlara (beyin ve koronerler) yönlendirilmesi sağlanır. Fetal hipoksi durumunda vital organlar için gerekli olan glikoz ve oksijeni sağlamak amacıyla DV'dan geçen kan akımında artış olur. Duktus venosusdaki kan akımı Doppler ile değerlendirilebilir. Duktus venosus kan akım hızı grafiği trifazikdir. Sistolik (S) (pik sistolik akım hızı 48-71 cm/sn), diastolik (D) (pik distolik akım hızı 31-58 cm/sn) ve atrium kasılmasını ifade eden (a) dalgaları içerir. Plasenta yetmezliği ve hipoksi durumunda a dalgasındaki akım hızı azalır, pik sistolik ve diastolik akım hızları arasında hızlı düşüş gözlenir (kalp kompliansının azalmasından) ve son aşamada da a'da ters akım (kalp yetmezliği) ortaya çıkar ((Figür 5). DV kısa vadede fetal ölümü belirlemede en etkili olan Doppler parametresidir.⁹³ DV a dalgası kaybı veya ters akım saptanması durumunda 2-5 gün içinde fetal kayıp oranı %40-100 arasında bildirilmektedir.^{92,98} Dolayısıyla DV a dalgası AED veya ARED viable fetuslarda (26-28 hafta üzeri) akciğer maturasyonu için tedavisi tamamlandıktan sonra doğum endikasyonu olarak kabul edilmektedir.⁹³ DV Dopplerde PI'nın 95 persantilin üzerinde olması da ağır hipoksemi ve asidemi göstergesidir ve perinatal mortalite ile ilişkilidir.⁹³



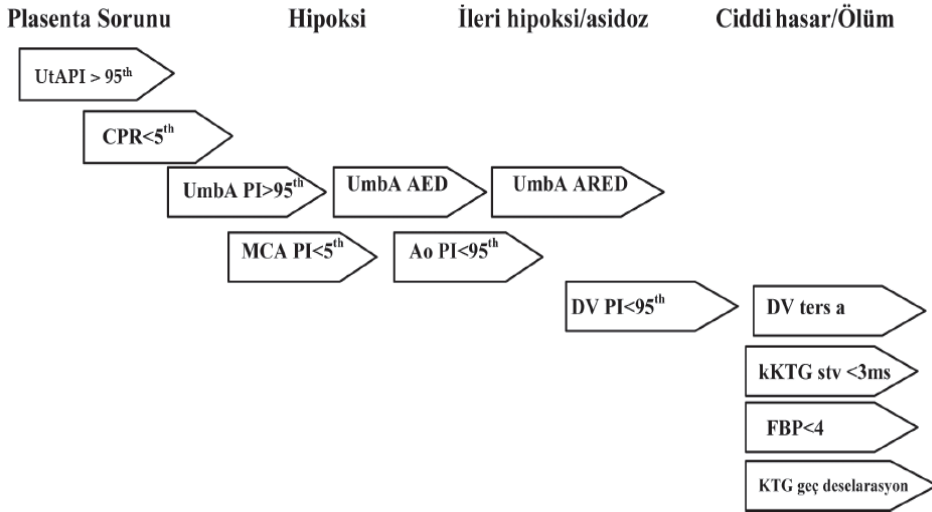
Figür 5: Duktus venosus Doppler değişimleri (a dalgası)¹

— Doğumun Zamanlaması

EB-FGK'da fetusun hemodinamik uyumu ve fetal iyilik halini belirlemede kullanılan testlerde patolojilerin ortaya çıkış sırası öngörülebilir bir seyir izler. Fetal iyilik hali testlerindeki bozulma ile fetus asit-baz dengesindeki ilişkiyi ortaya koyan şema Figür 6'da gösterildi.⁹⁹ Öncelikle UA Dopplerde patoloji ortaya çıkar, MCA ve Ao Doppler bozuklukları bunu izler, son aşamada DV Dopplerde bozukluklar ve KTG'de geç deselerasyonlar ortaya çıkar.²⁴ Fetal gelişim kısıtlılığı olgularında Figueras ve Gratacos'un ortaya koyduğu evreleme Tablo 7'de belirtildi.¹⁰⁰ Evre 1 FGK, Hafif plasental yetmezlik, UtA,UA,MCA veya CPR'dan herhangi biri patolojik; Evre 2 FGK;Ağır plasental yetmezlik UA'de AED ve AoI PI>95 persantil; Evre 3 FGK, ağır hemodinamik adaptasyon, asidoz şüphesi, UA ARED, DV PI>95 persantil; Evre 4 FGK, yüksek asidoz şüphesi ve intrauterin ölüm, DV ters a dalgası, kardiyotokografide geç deselerasyonlar.¹⁰⁰

EB-FGK olgularında doğum zamanlamasına yönelik 2 randomize kontrolü çalışma mevcuttur; Growth Restriction Intervention Trial (GRIT)^{101,102} ve Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE).^{77,103} GRIT çalışması 13 Avrupa ülkesinde 24-36 gebelik haftaları arasındaki 587 FGK gebeliği içeren multisentrik bir çalışmadır. Çalışmada FGK gebeliklerde acil doğum (48 saat içinde) ile yakın fetal monitorizasyon ile takip ve iyilik hali testlerinde patoloji veya maternal endikasyon ile doğuma kadar bekleme yöntemleri kıyaslandı. GRIT çalışmasında perinatal mortalite ve nöromotor morbiditeler açısından iki yöntem arasında anlamlı bir fark ortaya konulmadı. TRUFFLE çalışması 20 Avrupa ülkesinde 26-31 gebelik haftaları arasındaki (AC<%10 persantil ve UA PI>95 per-

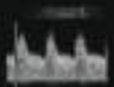
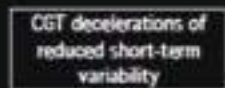
santil) 511 FGK gebeliği içeren multisentrik bir çalışmadır. Gebeler 3 doğum endikasyonuna göre randomize edildiler; a- kompütarize CTG'de anormal STV (kKTG grup, 166 gebelik) (<3.4 ms (26-28 gebelik hf), <4 ms (29-32 gebelik hf)) b- DV Doppler PI >95 persantil (Erken DV grup, 167 gebelik), c- DV a dalgası yok/ters (Geç DV grup, 170 gebelik). Çalışmada, 2 yaşında nörogelişimsel problem olmadan surviv oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.¹⁰³ Geç DV grubunda fetal kayıp oranı bir miktar artmakla birlikte yaşayanların nörolojik sonuçlarının daha iyi olduğu (2 yaşında normal nörolojik gelişim oranları cKTG, erken DV ve geç DV gruplarında sırasıyla %85, %91 ve %95) saptandı. TRUFFLE çalışmasında olguların %30'unda maternal endikasyon veya kardiyotokografide deselerasyonların saptanması sonucu doğum gerçekleştirildi. EB-FGK'da doğumun zamanlanmasında kesin tek bir parametre yoktur. Doppler, KTG, annenin durumu, gebelik haftası ve yenidoğan bakım koşulları birarada değerlendirilerek karar verilmektedir. DV'da a dalgasının kaybı, STV'nin patolojik olması veya geç deselerasyonlar doğum endikasyonudur.²⁵ Umbilikal arter Dopplerde AED varlığında 32-34 gebelik haftası, ARED varlığında ise 30-32 gebelik haftası üzerinde doğum önerilmektedir.^{24,25} EB-FGK gebeliklerinde UA PI >95 persantil ise hafta 2 kere Doppler ve KTG ile takibi, UA Dopplerde AED/ARED olgularının ise hastaneye yatırılarak her gün DV ve günde 2-3 kere KTG ile takibi önerilmektedir.^{25, 104}



KTG: kardiyotokografi, stv: short term variabilite, DV: Duktus venosus, UmbA: Umbilikal arter, MCA: middle serebral arter, Ao: Aorta, FBP: Fetal biyofizik profil, CPR: serebro plasental ratio

Figür 6: Fetal iyilik hali testlerindeki bozulma ile fetus asit-baz dengesindeki ilişki

Tablo 7: Fetal gelişim kısıtlılığında evreleme

I- EFW<p3, Hafif Plasenta Yetmezlik / Redistrübisyon	CPR <p5  Ut A >p95  MCA <p5 
II- Ağır plasenta Yetmezlik /Redistrübisyon	AEDV  Aol >p95 
III- Ağır hemodinamik adaptasyon/ Asidoz şüphesi	DV >p95  REDV 
IV- Yüksek asidoz şüphesi / Ölüm Riski yüksek	 DV (a rev) 

Geç Başlangıçlı FGK Yönetimi

Geç başlangıçlı FGK, miada yakın fetusun büyüme potansiyeline ulaşamaması anlamına gelmektedir. Burada da, problem plasenta kaynaklıdır ve fetal hipoksemi/hipoksi riski söz konusudur. Ancak GB-FGK olgularında plasental yatakta spiral arter yapılanması normaldir (UtA Doppler normal) ve ayrıca plasentadaki villöz fetal damar yüzey alanında da kayıp yoktur (UmbA Doppler normal).¹⁰⁵ Sorun, plasenta villuslarındaki maturasyon bozukluğudur ve bu da gaz ve besin alış-verişinde yetersizliğe yol açar.¹⁰⁵ GB-FGK'ında ileri haftalardaki fetusun hipoksiye daha duyarlı olmasından dolayı fetal mortalite, intrapartum fetal distres ve neonatal asidoz ortaya çıkabilir.²⁵ Geç fetal ölümlerin yaklaşık %50'sinin nedeni GB-FGK'dır.²⁵ GB-FGK tanısı, fetal biyometrik ölçümlerin 3. trimester geniş bir aralık göstemelerinden dolayı zordur. Tanı, 3. trimesterde fetal gelişimin ultrasonografi ile takibi ve fetal gelişim eğrisi grafiğinde EFW ve AC'sinin gelişmemesi ve HC/AC oranının artması ile konabilir. GB-FGK olan fetusların belirlenerek uygun yönetimi, olumlu perinatal sonuçların elde edilebilmesi açısından önemlidir.

LO-FGK'da geç fetal mortalite, fetal distres nedeniyle sezaryen oranı, neonatal hipoksik sonuçlar, düşük Apgar skoru oranları yüksektir.¹⁰⁵ Mendez-Figueroa ve ark. 5416 miadında gebeliği incelediği çalışmasında, doğum ağırlığı <%10 persantil olan yeni doğanlar-

da neonatal mortalite oranı genel popülasyondan yüksek saptandı (OR: 2.56, 1.1 vs 0.4/1000 doğum).¹⁰⁶ Chauhan ve ark, 115 502 gebeliği değerlendirdiği çalışmada GB-FGK ile 5.dak Apgar skoru <5 (prevelans %0.4), hipoksik iskemik ensefalopati (prevelans %0.4), atak (prevelans %0.1) ve neonatal ölüm (prevelans %0.1) ilişkili olduğunu ve hipoksik neonatal morbiditenin GB-FGK'da genel popülasyondan RR 1.4 kat yüksek olduğunu bildirdiler.¹⁰⁷ Serabral palsi oranları da GB-FGK olgularında genel popülasyondan OR 4.8 kat yüksek bildirilmektedir.¹⁰⁸ Arcangeli ve ark'nın yaptıkları meta-analizde GB-FGK bebeklerin nöromotor gelişim skorlarının 0.32 SD düşük olduğu gösterildi.¹⁰⁹ Ayrıca uzun vadede kalp hastalığı ve metabolik sendrom gelişme risklerinin de GB-FGK olgularında arttığı bildirilmektedir.¹⁰⁵

GB-FGK gebeliklerinin yönetiminde öncelikli sorun tanı güçlüğüdür. Tanı 3. trimesterde ultrasonografi ile fetal gelişimin takibi ile konulabilir. Gebeliğin yönetimi açısından da başlıca sorunlar, ileri gebelik haftalarında fetusların hipoksiye duyarlı olması, özellikle beyinin ve frontal lobun (entelektüel fonksiyonlar) hassas olması, fetusun hipoksiye verdiği cevabın öngörülebilir olmaması ve antenatal iyilik hali testlerinin EB-FGK'da olduğu gibi belirli bir seyir izlememesidir. Miada yakın fetusların beyinlerinin oksijen gereksinimi fazladır ve hipoksi durumunda öncelikli olarak serebral vazodilatasyon ile cevap verirler.¹ GB-FGK olgularında fetal hipoksemiye belirlemede en etkili metod MCA PI ve CPR'dır.¹⁰⁵ CPR, MCA ve UmbA Doppler PI'larının (MCA PI:UmbA PI) oranını ifade eder. MCA PI< 5 persantil ve CPR < 1, 1.05, 1.08 veya 5.persantil olan GB-FGK olgularında olumsuz perinatal sonuçların arttığı bildirilmektedir.^{105,110} Meher ve ark'ı 9 çalışma ve 1198 FGK fetusu içeren meta-analizlerinde; miadında SGA olup, MCA Doppler PI'i düşük olan fetusların doğum sonrası ortalama 2 yaşlarında neonatal motor organizasyon, iletişim ve problem çözme yeteneklerinin daha zayıf olduğunu belirlediler.¹¹¹ Yorumlarında da, serebral redistribüsyonu olan SGA fetusların, doğum sonrası nöromotor gelişim problemlerinin daha fazla olabileceğini belirttiler. Yedi çalışma ve 1428 fetusu içeren sistematik derlemede, anormal CPR değeri olan fetusların fetal distres nedeniyle sezaryen (OR = 4.49, %95 CI [1.63, 12.42]), düşük APGAR skoru (OR = 4.01, %95 CI [2.65, 6.08]) ve neonatal komplikasyon oranlarının (OR = 11.00, %95 [3.64, 15.37]) CPR değeri normal olanlardan daha yüksek olduğu bildirildi.¹¹⁰ Miadında (37 gebelik haftası ve üzerinde) SGA fetuslarda saptanan anormal CPR bulgusunun intrapartum fetal distres ve neonatal komplikasyon oranlarında artış ile ilişkili olduğu ve intrapartum fetal distres öngörüsünde yararlı olabileceği bildirilmektedir.¹⁰⁵

Geç başlangıçlı FGK'de doğumun planlanmasında, prematüriteye bağlı neonatal komplikasyonların gelişme olasılığı çok düşük olduğundan, sorun geç fetal mortalite ve intrapartum fetal distres risklerini azaltmaktır. Growth Intervention Study at Term (DIGITAT) çalışması 36-41 gebelik haftaları arasında GB-FGK tanısı alan 650 gebeliğin indüksiyon ile doğurtulmaları ve takip edilmeleri arasındaki farkı araştıran randomize

kontrollü tek çalışmadır.¹¹² Olumsuz neonatal sonuçlar, müdahaleli vaginal doğum ve sezaryen oranları arasında indüksiyon ve bekleme grupları arasında anlamlı farkların olmadığı ve her iki yaklaşımın da uygun olabileceği sonucuna vardılar.¹¹² DIGITAT verilerine göre, Doppler bulguları normal sınırlarda olan GB-FGK olgularında doğum indüksiyonu için en uygun gebelik haftası, 38 olarak belirlendi.¹¹² GB-FGK doğum zamanının belirlenmesinde yaygın yaklaşım, EFW<3 persantil olan olguları 38 gebelik haftasında indüksiyon ile doğurtmak; EFW veya AC %3-10 arasında olanlara Dopplerde sorun varsa (CPR<5 pers, UA PI>95 pers, UtAPI>95 pers) >37 gebelik hafta indüksiyon; Dopplerde sorun yoksa bireyselleşmiş yaklaşım 38+ veya 39+ gebelik haftalarında indüksiyon veya takip şeklindedir.^{104,105} Gebeliklerin takibinde de Doppler bulguları normal ise hafta bir, MCA PI< 5. persantil veya CPR ↓ hafta 2-3 kere fetal iyilik hali takibi önerilmektedir.^{104,105}

Fetal Gelişim Kısıtlılığının Tedavisi

Fetal gelişim kısıtlılığının prenatal tedavisine yönelik pek çok seçenek denenmiş ve ortaya konmuş olmasına karşın, çoğunun kanıta dayalı tıp açısından yararı gösterilememiştir.²⁴ Yatak istirahatinin, maternal oksijen tedavisi, nutrisyonel destek ve plazma hacim genişleticilerinin FGK tedavisinde yararı olduğu kanıtlanamamıştır.²⁵

Yirmibeş ile otuz gebelik haftaları arasında doğan çok düşük doğum ağırlıklı 19 759 yenidoğanı içeren kontrollü-randomize çalışmada maternal prenatal kortikosteroid uygulamasının respiratuvar distres sendromu (OR 0.51, %95 CI 0.44-0.58), intraventriküler kanama (OR 0.67, %95 CI 0.61-0.73) ve perinatal mortalite (OR 0.54, %95 CI 0.48-0.62) oranlarını anlamlı olarak azalttığını gösterildi.¹¹³ Başka bir çalışma da, 26 ile 32 gebelik haftaları arasında doğan FGK fetusların 2 yıllık takiplerinde, antenatal steroid tedavisi alanlarda motor ve mental engellilik oranının anlamlı olarak daha az olduğu (OR 3.2, %95 CI 1.1-11.2) bildirildi.¹¹⁴ Bu verilerden hareketle 34 gebelik haftasından önce doğumu planlanan FGK fetuslara antenatal maternal betametazon uygulaması önerilmektedir.^{25,72} Kortikosteroid uygulanımı NST'de short-term variabilitede geçici bir süre için (1-3 gün) azalmaya neden olabilir.¹¹⁵ Prematürite ve FGK serebral palsy gibi nöromotor gelişim bozuklukları açısından risk oluşturan durumlardır.²⁵ Magnezyum sulfatın preterm gebeliklerde nöroprotektif etkisinin bulunduğu ve serebral palsy riskini azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur.^{25,116} Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan sildenafil nitrik oksid aktivasyonunu artırarak vazodilatasyona neden olur. FGK gebeliklerde sildenafil etkinliğinin araştırıldığı STRIDER çalışmasının sonucuna göre, FGK'de klinik kullanımı önerilmektedir.¹¹⁷ Günümüzde VEGF gen tedavisi, nanopartikül enjeksiyonları, statinler, nitrik oksit, proton pompa inhibitörleri ve melatonin gibi değişik tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.²⁵

Fetal Gelişim Kısıtlılığı Öngörü ve Profleksisi

Uterin arter Doppler bulguları ile spiral arterlerdeki histolojik değişiklikler arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır ve UtA Doppler incelemesi ile uteroplasental dolaşım ve spiral arterlerdeki gebeliğe özgü değişiklikler değerlendirilebilir.⁴¹ Yetersiz trofoblastik invazyon, başka bir deyiş ile plasantasyon sorunu olan olgularda UtA Doppler incelemesinde direnç artışı bulguları saptanır (Lovgren ve ark.,2010).^{25,41} Velauthar ve ark.'nın 55.974 gebeyi içeren, 2013 yılına kadar yayınlanmış 18 çalışmayı (15'i düşük riskli gebe popülasyonu) dahil etikleri meta-analizlerinde 1.trimester UtA Doppler analizinin; FGK belirlemedeki sensitivite, spesifisite, +LR ve -LR'ları sırasıyla %15.4, %93.3, 2.3 ve 0.91, erken başlangıçlı FGK belirlemedeki sensitivite, spesifisite, +LR ve -LR'ları ise sırasıyla %39.2, %93.1, 5.7 ve 0.65 olarak bildirildi.¹¹⁸ Lesmes ve ark.'nın 63 975 tekil gebeliğin 19-24 gebelik haftaları arasında UtA Doppler ile tarandığı ve 3702 (%5.8) gebenin SGA (<%5 persantil) bebek doğurduğu çalışmalarında; ortalama UtA Doppler Pl>1.6 saptanmasının %10 yanlış pozitiflik oranı ile <32, 32-36 ve ≥37 gebelik haftalarında doğum yapan SGA olgularını sırasıyla %90, %68 ve %44 oranlarında belirlediği saptandı.¹¹⁹ Familiari ve ark.'nın 28 894 gebenin 19-24 gebelik haftaları arasında UtA Doppler ile tarandığı çalışmalarında, %10 yanlış pozitiflik oranı ile >37, <37 ve <32 gebelik haftalarında doğum yapan SGA(<%5 persantil) olgularının sırasıyla %25, %60 ve %77 oranlarında belirlendiği gösterildi.¹²⁰ Uterin arter Doppler özellikle EB-FGK olgularının öngörüsünde etkili bir tarama metodu olarak ortaya çıkmaktadır. RCOG ve SCOG FGK öngörüsü amacıyla UtA Doppler taramasını düşük riskli gebe popülasyonda önermezken, yüksek riskli gebe popülasyonda önermektedir.^{4,5}

Çok fazla sayıda biyokimyasal belirteç FGK öngörüsünde kullanılmaktadır. Tek başına hiçbir biyokimyasal belirteç yeterli etkinliğe sahip değildir ve diğer parametreler ile birlikte kullanıldıklarında etkinlikleri artmaktadır.¹²¹ Birinci trimesterde, Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) düzeyinin 0.45 MoM altında olmasının FGK belirlemedeki sensitivite, spesifisite ve Odds ratio'su sırasıyla %10, %95 ve 2.74; serbest b-hCG-düzeyinin 0.45 MoM altında olmasının FGK belirlemedeki sensitivite, spesifisite ve Odds ratio'su ise sırasıyla %5, %96 ve 1.3 olarak bildirilmektedir.¹²² Conde-Agudelo ve ark.'nın yaptıkları meta analizde, plasental growth faktör (PIGF)'ün<5. persantil altında olmasının persantil (<%10 persantil) belirlemedeki sensitivitesi %67 (%95 CI 58-76), genel anlamda da anjiyogenik faktörlerin pozitif ve negatif LHR'ları 1.7 ve 0.8 olarak saptandı.¹²³ Sonuç olarak maternal biyokimyasal belirteçlerin FGK öngörüsündeki etkinlikleri oldukça zayıftır. Daha çok diğer parametrelere ilave olarak kullanılmaları ve özellikle Down sendromu taramasında anormal sonuç elde edilenlere UtA Doppler taraması uygulanması önerilmektedir.¹²¹ UtA Doppler, biyokimyasal belirteçler ve maternal klinik özellikler birlikte değerlendirilerek, FGK öngörüsünün etkinliği artırılmaya çalışılmaktadır. Crovetto ve ark.'ları 11-14 gebelik haftasında multiparametrik (UtA+PLGF+sFlt-1) testlerinin %10 YPO ile FGK, EB ve GB-FGK'yı belirlemedeki sensivitelerini sırasıyla %67. %86 ve %66

olarak belirlidiler.¹²⁴ Önceki gebeliklerinde düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsü olan kadınların daha sonraki gebeliklerinde FGK riskinin arttığı bildirilmektedir.²⁴ Popülasyon bazlı çalışmada, FGK bebek öyküsü olan ve olmayan gebelerde %10 persantil altında doğum oranlarının sırasıyla %24 ve %6 olduğu belirlendi (OR 3.9 %95CI, 3.7-4.0).¹²⁵

Roberge ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, 16 gebelik haftasından önce başlanılan düşük doz aspirin (60-150 mg, 17 çalışma) proflaksisinin FGK riskini anlamlı olarak azalttığını (RR, 0.56 %95 CI 0.44-0.70), buna karşılık 16 gebelik haftası üzerinde başlanan proflaksinin (60-150 mg, 18 çalışma) ise anlamlı etkisinin olmadığını (RR, 0.95 %95 CI 0.86-1.05) gösterdiler.¹²⁶ Dolayısıyla, son yıllarda, özellikle 16 gebelik haftasından önce FGK ve preeklampsi gelişme riski yüksek gebe gruplarının belirlenerek düşük doz aspirin ile profilaksi uygulanması üzerinde durulmaktadır ve bu konuda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Ulusal ve uluslararası kılavuzların çoğunda FGK gelişme riski yüksek gebeliklere 16 gebelik haftasından önce düşük doz aspirin (100-150 mg) proflaksisine başlanması önerilmektedir.⁷²

Kaynaklar

- 1- Su EJ, Galan HL (2020) Fetal Growth and Growth Restriction. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 469- 483
- 2- American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2019) Practice Bulletin Fetal Growth Restriction. Number 204. Obstet Gynecol, 133: e97-109
- 3- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) (2020) Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 23(4):B2-B17.
- 4- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2014). The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31. [https:// www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf)
- 5- Lausman A, Kingdom J(SOGC)(2013) Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis and management. SOGC clinical practice guideline no. 295. J Obstet Gynaecol Can 35:741-8.
- 6- New Zealand Maternal Fetal Medicine Network. (NZMFMN) (2014) Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies and infants after 34 wk' gestation. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network
- 7- Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, et al. (CNGOF) (2015) Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 193:10-18
- 8- Monk D ve Moore GE (2004) Intrauterine growth restriction genetic causes and consequences. Semin Fet Neonat Med, 9: 371-378
- 9- Madazlı R (2017) Plasenta Kaynaklı Fetal Gelişim Kısıtlılığı Öngörüsü ve Yönetimi. In Rıza Madazlı(ed) Gebelikte Tarama ve Öngörü 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitapevleri, İstanbul p. 229-244
- 10- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ (1997) Fetal growth disorders. In: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, editors. Williams obstetrics. 21st ed. New York: Appleton and Lange; p. 743-764.
- 11- Johnston LB, Clark AJL, Savage MO (2002) Genetic factors contributing to birth weight. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 86:2-3

- 12- Maulik D, Evans JF, Rogolia L (2006) Fetal Growth Restriction: Pathogenic Mechanisms, Clin Obstet Gynecol, 49: 219–227
- 13- Gluckman PD, Hanson MA (2004) Maternal constraint of fetal growth and its consequences. Semin Fetal Neonatal Med, 9:419–425
- 14- Constanica M, Kelsey G, Reik W (2004) Resourceful imprinting. Nature, 432:53–57
- 15- Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL (2006) Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus. Endocrine Reviews, 27: 141–169
- 16- Kramer MS ve Kakuma R (2003) Energy and protein intake in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev:CD000032
- 17- Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark RH (2000) A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. Pediatrics 106:E21
- 18- Bauer MK, Harding JE, Bassett NS ve ark (1998) Fetal growth and placental function. Mol Cell Endocrinol, 140:115–120
- 19- Cetin I (2003) Placental transport of amino acids in normal and growth-restricted pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 110(Suppl 1):S50–S54
- 20- Bang P, Westgren M, Schwander J ve ark (1994) Ontogeny of insulin-like growth factor-binding protein-1, -2, and -3: quantitative measurements by radioimmunoassay in human fetal serum. Pediatr Res, 36:528–536
- 21- Verhaeghe J, Loos R, Vlietinck R ve ark (1996) C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in cord serum of twins: genetic versus environmental regulation. Am J Obstet Gynecol, 175:1180–1188
- 22- Helfer TM, Eixarch E, Figueras F, Gratacos E (2019) Classification. In Nardoza LM, Junior EA, Rizzo G, Deter RL(eds) Fetal Growth Restriction Current Evidence and Clinical Practice. Third Edition. London, Springer Nature Switzerland pp 65- 72
- 23- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B et al (2016) Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol, 48: 333–9
- 24- Melamed N, Baschat A, Yinon Y et al (2021) FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction Int J Gynecol Obstet. 152(Suppl. 1):3–57.
- 25- Whitehead CL, McCarthy FP, Kingdom J (2020) Fetal Growth Restriction: Diagnosis and Management. In Kilby MD, Johnson A, Oepkes D (eds) Fetal Therapy Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits Second Edition. Cambridge, Cambridge University Press pp 264- 278
- 26- Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP et al (2017) Fetal growth restriction: current knowledge. Arch Gynecol Obstet, 295:1061–1077
- 27- Madazli R, Budak E, Calay Z, Aksu MF (2000) Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. BJOG, 107: 514–518.
- 28- Maulik D (2006) Fetal Growth Restriction: The Etiology. Clin Obstet Gynecol, 49:228-235
- 29- Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH (1993) Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol, 168:547–55
- 30- Borrell A, Grande M, Pauta M et al (2018) Chromosomal microarray analysis in fetuses with growth restriction and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. Fetal Diagn Ther, 44:1-9.
- 31- Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S.(2017) Risk for chromosomal aberrations in apparently isolated intrauterine growth restriction: a systematic review. Prenat Diagn. 37:1061-1066.
- 32- Meler E, Sisterna S, Borrell A (2020) Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction Prenat Diagn 40:432–446

- 33- Tower C, Baker P (2006) Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice 6: 99–105
- 34- Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. (1998) Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 82(1):83–90
- 35- Gornall AS, Kurinczuk JJ, Konje JC (2003) Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn*, 23: 117–123
- 36- Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A (2005) Intrauterine growth restriction—etiology and consequences: What do we know about the human situation and experimental animal models? *Reproductive Toxicology*, 20: 301–322
- 37- Coutinho Nunes F, Domingues AP, Vide Tavares M, et al. (2016) Monochorionic versus dichorionic twins: are obstetric outcomes always different? *J Obstet Gynaecol*, 36: 598–601
- 38- Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J et al. (2007) Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol*. 197: 587. e1–8
- 39- Salafia CM, Charles AK, Maas EM (2006) Placenta and Fetal Growth Restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 49: 236–256
- 40- Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J (2004) Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*, 9: 357–369
- 41- Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF (2003) Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. *Placenta*, 24: 510–516
- 42- Krebs C, Macara LM, Leiser R, et al. (1996) Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol*, 175: 1534–1542
- 43- Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P et al. (1996) Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta*, 17: 37–48
- 44- Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I et al. (2003) Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*, 24: 181–190
- 45- Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. (2009) Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*, 30: 473–82
- 46- Pallotto EK et al. (2006) Perinatal Outcome and Later Implications of Intrauterine Growth Restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 49: 257–269
- 47- Laatikainen TJ, Raisanen IJ, Salminen KR (1988) Corticotropin-releasing hormone in amniotic fluid during gestation and labor and in relation to fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol*, 159: 891–895
- 48- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234–8
- 49- Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:318. e1–6
- 50- Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*, 2010;157:733–9. e1
- 51- Kady SM et al. (2004) Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18: 397–410
- 52- Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A et al. (2004) Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83: 801–807

- 53- Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA (2006) Fetal growth risk curves: Defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol*, 195:1571-1577
- 54- Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG et al (2020) Early onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity *Acta Obstet Gynecol Scand*, 99:153–166.
- 55- Zaw W, Gagnon R, da Silva O (2003) The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics*, 111:1273–1277
- 56- Strauss RS (2000) Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British birth cohort. *JAMA*, 283:625–632
- 57- Hales CN ve Barker DJ (2001) The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*, 60:5–20
- 58- Newsome CA, Shiell AW, Fall CH et al (2003) Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?—a systematic review. *Diabet Med*, 20:339–348
- 59- Osmond C, Barker DJ, Winter PD, et al (1993) Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Br Med J*, 307:1519–1524
- 60- Huxley R, Owen CG, Whincup PH et al (2004) Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the “fetal origins” hypothesis. *JAMA*, 292:2755 – 2764
- 61- Ott WJ (2006) Sonographic Diagnosis of Fetal Growth Restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 49:295-307
- 62- Wissner J, Drischedl P, Krone S (1994) Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 4:457–462
- 63- Mongelli M, Yuxin NG, Biswas A et al (2003) Accuracy of ultrasound dating formulae in the late second trimester in pregnancies conceived with in-vitro fertilization. *Acta Radiol*, 44:452–455.
- 64- Goto E. (2013) Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 67:999-1005.
- 65- Neilson JP (2000) Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000944.
- 66- Milner J, Arezina J. (2018) The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: a systematic review. *Ultrasound*, 26:32-41.
- 67- Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. (1991) In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 181:129-133
- 68- Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. (2014) International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWT-H-21st Project. *Lancet*. 384(9946):869-879.
- 69- Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al. (2015) Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol*. 213:449.e41-449.e41
- 70- Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. (2017) The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med*. 14(1):e1002220
- 71- Romero R, Tarca AL, (2018) Fetal size standards to diagnose a small- or a large-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 218(2S):S605-S607
- 72- McCowan LM, Figueras F, Anderson NH (2018) Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 218(2S):S855-S868
- 73- Chauhan SP, Doherty DD, Magann EF (2004) Amniotic fluid index vs. single deepest pocket technique during modified biophysical profile: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 191: 661–667

- 74- Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR et al (2018) A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 218(2S):S803-S817
- 75- Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, et al.(2020) ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 56:128-151
- 76- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al.(2007) Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 109(2 Pt 1):253-261
- 77- Lees C, Marlow N, Arabin B, et al.(2013) Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 42:400-408
- 78- Madazli R, Alpay V, Kaymak D, Ozcivit IB.(2022) Perinatal outcomes and prognostic factors in early and late-onset fetal growth restriction. *J Ist Faculty Med,* 85:170-6
- 79- Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A et al (2004) GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 364(9433):513-520.
- 80- Baschat AA. (2011) Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 37:501-51
- 81- Baschat AA (2004) Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG,* 111: 1031-1041
- 82- Moore TR, Piacquadio K.(1989) A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 160(5 Pt 1):1075-1080
- 83- Wolf H, Arabin B, Lees CC, et al.(2017) Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 50:71-78
- 84- Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. (2008) The value of the short term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth retarded fetuses. *BJOG,* 115:1101-1107
- 85- Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D.(2008) Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* CD000038.
- 86- Kaur S, Picconi JL, Chadha R, et al (2008) Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weight <1000 g. *Am J Obstet Gynecol,* 199: 264. e1-4.
- 87- Sebire NJ (2003) Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology of changes in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol,* 21:419-422
- 88- Madazli R, Sen C, Uludag S, Ocak V (2001) Doppler dynamics: their clinical significance and relationship with fetal blood gases and pH measurements. *J Obstet Gynaecol,* 21: 448 - 452
- 89- Madazli R (2002) Prognostic Factors for Survival of Growth Restricted Fetuses with Absent End-diastolic Velocity in Umbilical Artery. *J Perinatol,* 22: 286-290
- 90- Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW.(1989) Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 161:1055-1060
- 91- Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S (1988) Absence of end-diastolic frequencies in the umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *Br Med J,* 297: 1026-1027
- 92- Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR et al (2018) Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol,* 218(2S):S774-S782.e21
- 93- Meler E, Martinez J, Boada D et al (2021) Doppler studies of placental function. *Placenta* 108: 91-96
- 94- Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T et al (2012), Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study, *Fetal Diagn. Ther,* 32: 116-122

- 95- Figueras F, Benavides A, Del Rio M et al (2009) Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 33: 39–43
- 96- Maulik D (2006) Management of Fetal Growth Restriction: An Evidence Based Approach. *Clin Obstet Gynecol*, 49:220-234
- 97- Bilardo MC ve Baschat AA (2005) The role of venous Doppler studies in the monitoring of growth-restricted fetuses. *International Congress Series*, 1279: 302–309
- 98-S avchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R (2012) Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 39: 299–303,
- 99- Baschat AA (2004) Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv*, 59:617–627
- 100- Figueras F, Gratacos E (2017) An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, 38: 48-58
- 101- Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al.(2004) Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 364(9433):513–520.
- 102- Walker DM, Marlow N, Upstone L, et al.(2011) The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 204:34.e31–e39
- 103- Lees CC, Marlow N, van Wassenae-Leemhuis A, et al.(2015) 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 385(9983):2162–2172.
- 104- McCowan LM, Figueras F, Anderson NH (2018) Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy *Am J Obstet Gynecol*, 218(2S):S855-S868
- 105- Figueras F, Caradeux J, Crispi F et al (2018) Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction *Am J Obstet Gynecol* 218(2S):S790-S802
- 106- Mendez-Figueroa H, Truong VT, Pedroza C et al (2016) Small-for-gestational age infants among uncomplicated pregnancies at term: a secondary analysis of 9 Maternal-Fetal Medicine Units Network studies. *Am J Obstet Gynecol*, 215:628.e1-7
- 107- Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, et al.(2017) Neonatal morbidity of small- and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 130:511-9
- 108- Blair EM, Nelson KB.(2015) Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 212:520.e1-7
- 109- Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R et al (2012) Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40:267-75
- 110- Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SAM (2016) Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance *J. Perinat. Med*, 44: 249–256
- 111- Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN (2015) Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46: 398–404

- 112- Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, vander Post JA et al (2010) Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*. 341: c7087
- 113- Haram K, Softeland E, Bukowski R (2006) Intrauterine growth restriction. *Int J Obstet Gynecol Obstet*, 93:5-12
- 114- Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW ve ark (2001) Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol*, 97:954- 60
- 115- Derks JB, Mulder EJ, Visser GH (1995) The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *BJOG*, 102:40-46
- 116- Stockley EL, Ting JY, Kingdom JC (2018) et al. Intrapartum magnesium sulfate is associated with neuroprotection in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 219: 606. e1-e8.
- 117- Groom KM, David AL.(2018) The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 218: S829-40
- 118- Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M et al (2014) First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a metaanalysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43:500-7.
- 119- Lesmes C, Gallo DM, Saidi Y et al (2015) Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 19-24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46: 332-340
- 120- Familiari A, Bhide A, Morlando M et al (2016) Mid-pregnancy fetal biometry, uterine artery Doppler indices and maternal demographic characteristics: role in prediction of small-for-gestational-age birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 95:238-244.
- 121- Blitz MJ, Rochelson B, Vohra N (2016) Maternal Serum Analytes as Predictors of Fetal Growth Restriction with Different Degrees of Placental Vascular Dysfunction. *Clin Lab Med*, 36: 353-367
- 122- Copel JA, Bahtiyar MO (2014) Practical Approach to Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*, 123:1057-69
- 123- Conde-Agudelo A, Papageorgiou A, Kennedy S et al (2013) Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: asystematic review and meta-analysis. *BJOG*, 120:681-694.
- 124- Crovetto F, Triunfo S, Crispi F et al (2016) Differential performance of first trimester screening in predicting small for gestational age neonates or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48:340-348
- 125- Ananth CV, Kaminsky L, Getahun D, et al (2009) Recurrence of fetal growth restriction in singleton and twin gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 22:654-661
- 126- Roberge S, Nicolaides K, Demers S ve ark (2017) The role of aspirin dose on the prevention of pre-eclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 216:110-120.e6.

Bölüm 24 | **Fetus ve Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı**

Rıza Madazlı

Kan Grupları

Kan grupları eritrosit membranında bulunan kan grubu antijenlerine göre belirlenir. Bu antijenler protein, karbonhidrat, glikoprotein veya glikolipid yapısındadır. Kan gruplarını oluşturan antijenik yapılar eritrosit fonksiyonlarında rol alan membran taşıyıcıları, reseptörler, enzimler ve eritrosit iskeletini oluşturan proteinler olarak işlev görmektedir.¹ Kan grubu antijenlerinin önemli bir kısmı eritrosit dışı hücrelerde ve dokularda da bulunur. Tek bir gen lokusu veya iki veya daha fazla yakın ilişkili homolog gen tarafından kodlanan antijenler bir araya getirilerek kan grubu sistemleri oluşturulmuştur.² Eritrositlerde 300 den fazla kan grubu antijeni vardır ve bunlar 33 farklı kan grubu sistemini oluşturur (Tablo 1).^{3,4} Kan grubu antijenlerinin çoğunun genetik lokalizasyonları bilinmekte ve günümüzde DNA analizi ile belirlenebilmektedir.²

ABO kan grubu sistemi; Kan transfüzyonu ve organ transplantasyonunda en etkili olan kan grubu sistemidir.⁵ ABO uyumsuz kan transfüzyonu akut intravasküler hemoliz, böbrek yetmezliği ve ölüme; doku veya organ transplantasyonu ise organ reddine yol açar. ABO kan grubu belirlenmesi ve uyumu kan transfüzyonu için olmazsa olmaz bir koşuldur. Bu sistemde eritrosit yüzeyinde A veya B antijeninin varlığına bağlı olarak 4 temel kan grubu vardır; A, B, AB ve O. A ve B antijenlerine karşı oluşan antikorlar (anti-A ve anti-B) bahsi geçen antijenleri içermeyen bireylerin serumlarında mevcuttur. Örneğin A antijeni içermeyen kişilerin serumunda (B veya O kan grubunda olan) anti-A antikoru mevcuttur. Bu antikorlar doğum sonrası üretilmeye başlar, 5-10 yaşlarında tepe yapar ve 50 yaş sonrasında da azalır.¹ Dolayısıyla kişiler doğuştan itibaren kendilerinde bulunmayan A ve B antijenine karşı antikora sahiptir. Antikorlar çoğunlukla Ig M yapısındadır ve kompleman aktivasyonuna yol açar.¹ ABO kan grubu uyumsuz anne ve fetus söz konusu olduğunda ABO antikorları fetus ve yenidoğanda anlamlı bir hemolize (Fetus ve Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı (FYHH)) neden olmaz.⁵ Bunun nedenleri; antikorların büyük bir çoğunluğunun IgM yapısında olup, plasentadan geçmemesi, fetal eritrositlerde ABO antijenitesinin yeterince gelişmemiş olması ve eritrosit dışındaki fetal dokularda bulunan ABO antijenik yapıların da antikorların hedefi olmasıdır.¹

Tablo 1: Eritrositlerde kan grubu sistemleri ve antijenleri

Sistem İsmi	Sembol	Gen adı	Kromozom
ABO	ABO	ABO	9q34.2
MNS	MNS	GYPA, GYPB, GYPE	4q31.21
P1PK	P1PK	A4GALT	22q13.2
Rh	RH	RHD, RHCE	1p36.11
Lutheran	LU	LU	19q13.32
Kell	KEL	KEL	7q34
Lewis	LE	FUT3	19p13.3
Duffy	FY	DARC	1q23.2
Kidd	JK	SLC14A1	18q12.3
Diego	DI	SLC4A1	17q21.31
Yt	YT	ACHE	7q22.1
Xg	XG	XG, MIC2	Xp22.33
Scianna	SC	ERAMP	1p34.2
Dombrock	Do	ART4	12p12.3
Colton	CO	AQP1	7p14.3
Landsteiner–Wiener	LW	ICAM4	19p13.2
Chido/Rodgers	CH/RG	C4A, C4B	6p21.3
H	H	FUT1	19q13.33
Kx	XK	XK	Xp21.1
Gerbich	GE	GYPC	2q14.3
Cromer	CROM	CD55	1q32.2
Knops	KN	CR1	1q32.2
Indian	IN	CD44	11p13
Ok	OK	GSG 1	9p13.3
Raph	RAPH	CD151	11p15.5
John Milton Hagen	JMH	SEMA7A	15q24.1
I	I	GCNT2	6p24.2

Globoside	GLOB	B3GALT3	3q26.1
Gill	GIL	AQP3	9p13.3
Rh-associated glycoprotein	RHAG	RHAG	6p21-qter
FORS	FORS	GBGT1	9q34.13
JR	JR	ABCG2	4q22
LAN	LAN	ABCB6	2q36

Rh kan grubu sistemi; Rh kan grubu sistemi eritrosit yüzeyinde bulunan 50 farklı antijenik yapıdan oluşan kompleks ve ileri derecede immünojenik bir oluşumdur.³ Başlıca antijenler D,C,c,E ve e dir. D içlerinde açık ara en immünojenik olan antijendir ve bu nedenle çoğunlukla Rh negatiflik, RhD negatiflik anlamında kullanılmaktadır. Antijenik yapılar birinci kromozomda bulunan yakın ilişkili iki gen (RHD ve RHCE genleri) tarafından kodlanmaktadır. RHD, D antijenini, RHCE ise C ve E antijenlerini (cc, Ce, CE) kodlar. RhD antijeni otozomal dominant özellik taşır, homozigot veya heterozigot RhD- pozitif olunabilir. RhD- negatiflik ise homozigot olmayı gerektirir ve sıklığı beyaz ırkta %15-17, siyah ırkta %3-5 ve sarı ırkta %1'den daha azdır.³ D antijeni ileri derecede immünojenik bir protein olduğundan, RhD negatif bir kişi RhD pozitif eritrositler ile karşılaşır çok yüksek oranda (%90 üzeri) Rh D antikorların (anti-D) oluşmasına neden olur.⁶ Rh D negatif bir anne, fetomaternal transfüzyon nedeniyle RhD pozitif eritrositler ile karşılaşır 6 da 1 oranında immünize olur.⁶ Anti-D, FYHH'nın en önde gelen nedenidir.

Kell, Duffy ve MNS Antijenleri; Kell antijen grubu, K, k, Kp(a), Kp(b), Ko, Js(a) ve Js(b) antijenlerinden oluşur.⁷ K antijeni beyaz ırkın yaklaşık %9'unda vardır ve ağır FYHH'na neden olabilir.⁷ Anti-K antikorları, periferdeki matür eritrositlere ilave olarak kemik iliğindeki immatür eritrositlerin de yıkımına neden olarak ağır hemolize yol açar.⁷ Anti-K antikor titresi ile fetal anemi düzeyi çok yakından ilişkili değildir ve hızla fetal hidrops gelişebilir.⁸ K antijenine karşı alloimmünizasyon, çoğunlukla Avustralya ve Hollanda dışında Kell antijeni bakılmadan yapılan kan transfüzyonları sonrası gerçekleşmektedir.⁷ Duffy antijen grubu, Fy(a) ve Fy(b) antijenlerinden oluşur.⁷ Fy(a) hafif veya orta derecede FYHH'na neden olabilir.⁷ MNS antijen grubu, M, N, S, s, U ve 32 diğer nadir antijenleri içerir.⁷ Anti-M ve N doğal antikorlardır, IgM grubundadır ve FYHH'na neden olmaz. Nadiren Ig G grubundan anti-M antikorlar oluşarak ağır FYHH'na neden olabilir.⁷ Anti-S,s ve U hafif ve orta derecede FYHH'na neden olabilir.⁷

Kan Grubu Antikorları: “Doğal antikorlar” eritrositler ile karşılaşma sonrası oluşmazlar. Çeşitli mikroorganizmalar ile özellikle gastrointestinal kanal veya diğer mukozal yüzeylerden temas sonrası ortaya çıkan antikorlardır (anti-A, -B, -M, -N, -P, -Pk, -Pl, -Lea, -Leb, -I, -IH).³ Bu antikorlar doğumdan itibaren doğal olarak kişinin serumunda mevcuttur. Çoğunlukla Ig M tipi olan bu antikorlar 37° C’de direk olarak eritrositlerin aglütinasyonuna yol açabilirler.³ Ig M tipi antikorlar plasentadan geçmediğinden FYHH’na yol açmaz. Buna karşılık eritrositler ile karşılaşma sonrası ortaya çıkan ve Rh, Kell, Kidd, ve Duffy gibi kan grubu sistemleri antijenlerine karşı oluşan antikorlar ise Ig G yapısındadır. ³ Anti-D anikoru, antijen ile karşılaşmadan sonra yaklaşık 5 ile 15 hafta sonra maternal serumda saptanır düzeye gelmektedir.⁹ Ig G yapısında olan kan grubu antikorlarının tamamı plasentadan geçme yeteneğine sahip olduğundan potansiyel olarak FYHH oluşturma riskine sahiptir. Anti-D, -c, -E, -e, -C, -K, -k ve -Fya antikorları FYHH yol açabilen başlıca eritrosit antikorlarıdır.⁶

Sıklık ve Etkili Antikorlar

FYHH, eritrosit antijenlerine karşı IgG grubundan maternal alloantikorların plasentadan geçerek fetal eritrositleri yıkıma uğratması sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Maternal alloimmünizasyon oranı yaklaşık 300-600 doğumda 1 dolayındadır.⁷ FYHH tedavi edilmez ise ciddi perinatal mortalite ve morbidite ve uzun dönemde sekellere neden olabilecek bir sorundur.¹⁰ Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 100.000’de 3-80 oranında FYHH bildirilmektedir.¹¹ FYHH neden olabilen kan grubu antijenleri Tablo 2’de belirtildi. FYHH yol açan 50’den fazla eritrosit alloantikoru mevcuttur.¹² Anti- RhD ağır FYHH yol açan en önde gelen alloantikordur.¹⁰ Yaygın anti-D immünglobulin (Ig) kullanımına rağmen 1000 RhD negatif gebenin 1-3’ünde FYHH oluşmaktadır.¹³ RhD dışında diğer eritrosit antijenlerine karşı ortaya çıkan alloimmünizasyon sonucu FYHH görülme sıklığı ise yaklaşık 500 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir ve fakat bu olguların çoğunda ağır hastalık gelişme riski düşüktür.⁶ İsveçte yapılan ve 1 milyondan fazla gebenin ulusal veri değerlendirilmesinde, anti-D anikoru sıklığı 14.1/10.000 gebelik, anti-D dışındaki antikorların sıklığı ise 76.8/ 10.000 gebelik olarak bildirilmektedir.¹⁴

Fetal hidropsa yol açan, intrauterin transfüzyon gereksinimi gösteren ağır FYHH gelişme riski alloantikoru sınıfına, etkinliğine ve söz konusu kan grubu antijeninin fetal eritrositlerde ve diğer fetal dokularda bulunma oranına bağlıdır.¹⁵ Anti- RhD fetal mortalite ve morbidite riski en yüksek olan antikordur.⁶ Anti-RhD dışında diğer antikorlarda ağır hastalık oluşturabilir. Hollanda’da 298.000 gebenin değerlendirildiği çalışmada, riskli olguların (antijen-pozitif fetusa sahip ve immünize gebelerde) anti-K %26’sında, anti-Rhc %10’unda ve anti-Rhe %2’sinde ağır FYHH yol açtığı saptandı.¹⁶ Literatürde farklı eritrosit antijenlerinin neden olduğu ağır FYHH olgu bildirimleri mevcuttur, ancak bunların genel popülasyondaki önemleri çok sınırlıdır.⁶

Tablo-2: Yenidoğan ve Fetusun Hemolitik Hastalığına neden olabilen kan grubu antijenleri

Kan Grubu	Risk	Ağırlık	Antijen + (%)
ABO	Düşük	Hafif	
Rh			
D	Yüksek	Ağır, orta	85
c	Yüksek	Ağır, orta	80
E	Orta	Nadiren çok ağır, Çoğunlukla orta	29
Diğer Rh Ag	Orta	Nadiren çok ağır, Çoğunlukla orta	
Kell			9
K	Yüksek	Ağır, orta	
Diğer K Ag	Orta	Nadir ağır, Çoğunlukla hafif	
Duffy			
Fya/Fyb	Orta	Hafif	66/83
Kidd			
Jka/Jkb Düşük		Hafif	77/74
MNS			
M, N, S, s	Düşük	Hafif, Nadiren çok ağır	78/70/52/89
Diego			
D1,Di	Düşük	Hafif, Nadiren çok ağır	78/70/52/89
I, Le, P1, Lu, Yt	Risk yok	Fetal eritrositlerde ekspresyon çok düşük	
Diğer antijenler	Çok düşük	Hafif, Nadiren çok ağır	

Ağır; Intrauterin transfüzyon gereksinimi,

Hafif, Orta: Doğum sonrası tedavi, çoğunlukla fototerapi yeterli

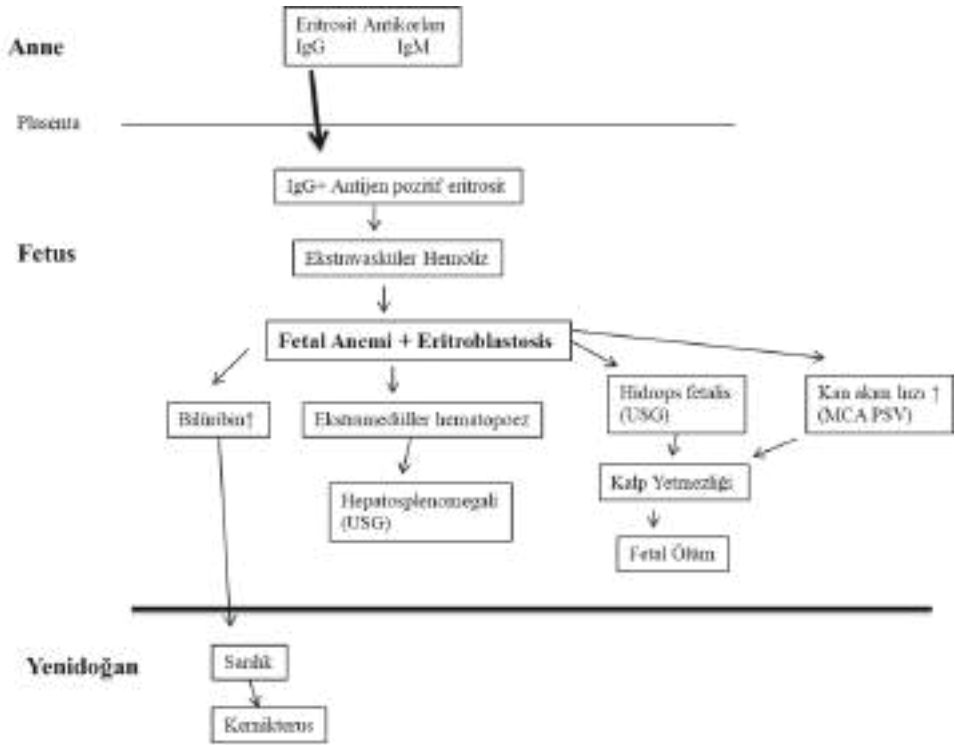
Yüksek risk: >%50, orta risk: >%10–50, düşük risk: %1–10, çok düşük: <%1

Fizyopatoloji

Anne, kendinde mevcut olmayan eritrosit antijeni ile uyumsuz kan transfüzyonu veya devam etmekte olan veya önceki gebeliklerindeki fetomaternal kanama (FMH) sonucu fetal eritrositlerin maternal dolaşıma geçmesi yoluyla karşılaşır. FMH miktarı gebeliklerin %75-80'ninde 0.1ml'den az, %1'inde 2.5ml'den, %0.25'inde ise 30ml'den fazladır.¹⁷ Gebelerin 1.,2. ve 3.trimesterde sırasıyla %7, %16 ve %29'unda fetomaternal kanama saptanmıştır.¹⁸ Annenin yabancı antijene karşı antikor oluşturmaya alloimmünizasyon denir. Anne dolaşımında alloantikor varlığı immünize olduğunu gösterir. RhD- negatif gebelerin yaklaşık %16'sı RhD-pozitif bir bebek doğumu sonrası immünize olur.¹⁷ Spon-tan abortus sonrası %3.5, dış gebelik sonrası ise %1 oranında immünizasyon riski var-

dır.¹⁹ İmmünize olan gebelerin yaklaşık yarısının serumunda doğum sonrası 6 ay içinde anti-D Ig saptanır hale gelir ve ikinci gebelikte antijen ile tekrar karşılaşmaya bağlı hızlı antikor artışı (sekonder cevap) gözlenir.⁷ RhD negatif bir gebenin ikinci gebeliğinde 28. gebelik haftasından önce anti-D saptanması çok büyük olasılıkla ilk gebelik sonrası immünize olduğunun belirtisidir.²⁰ RhD-negatif gebelerin %25-30'u immünize olmazlar (nonresponder).¹⁷

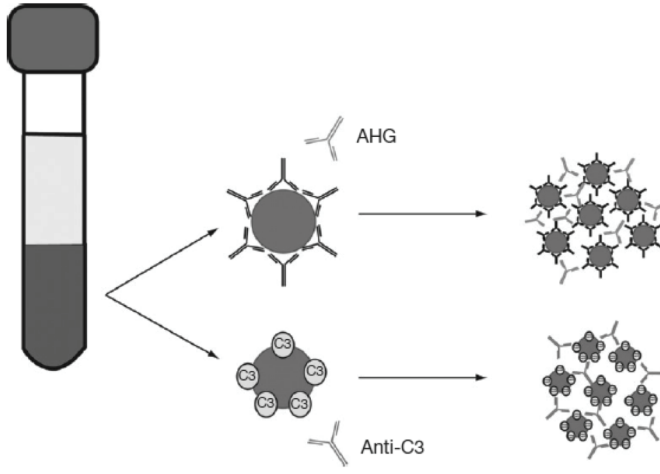
Fetus immünize olunan antijen açısından pozitif ise, anne dolaşımında bulunan Ig G sınıfı antikorlar plasentadan fetusa geçerek fetal eritrositlerde yıkıma ve anemiye neden olur. Ig G tipi antikorlar inkomplet antikorlar olduğundan fetal eritrositleri direk yıkıma uğratabilir ancak işaretlerler. İşaretlenmiş eritrositler de fetusun retikuloendotelial sisteminden, özellikle de dalaktan geçerken sekestre edilir ve hemolize olurlar. Dolayısıyla ortaya çıkan hemoliz ektravasküler hemolizdir. Bunun klinik anlamı da hemolizin oluşabilmesi için fetal dalağın olgunlaşmasının gerekliliği ve dolayısıyla fetal aneminin en erken 16-18 gebelik haftasından önce oluşmasıdır.¹⁹ Ancak, Kell ve MNSs sistemi antijenlerine karşı oluşan alloantikorlar fetal eritrositler dışında eritroid kök hücrelerinde de yıkıma neden olduklarından daha erken ve eritroblastosis oluşmadan fetal anemi oluşturabilir.⁷ Fetus anemiye cevap olarak eritrosit yapımını artırır ve dolaşımı hızlandırır (hiperdinamik dolaşım). Karaciğer eritroid organ haline döner, sinüsoidler eritroid hücreler ile tıkanır, fetal asit gelişir. Hiperdinamik dolaşım fetal kalp yetmezliği ve fetal hidrops gelişimine neden olur. Fetal eritrositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan bilirubin intrauterin yaşamda anne tarafından temizlenir. Ancak doğum sonrası annenin hemodiyaliz etkisi ortadan kalkınca yenidoğan bilirubinini temizleyemez ve ortaya çıkan hiperbilirubinemi, kern ikterus tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir (Figür 1). FYHH olgularının yaklaşık yarısında tablo hafiftir, direk Coombs testi müspettir, yenidoğanda anemi tablosu yoktur. Olguların %25'inde orta derecede hastalık tablosu vardır; yenidoğan anemiktir, hiperbilirubinemi vardır, yenidoğanda fototerapi veya exchange transfüzyon gereksinimi ortaya çıkabilir. Olguların %25'inde ortaya çıkan ağır hastalık tablosunda ise fetal hidrops gelişir ve intrauterin tedavi edilmezler ise fetus kaybedilir.²¹ Hidrops gelişen olguların yaklaşık yarısında 18 ile 34 gebelik haftaları arasında fetal hidrops bulguları ortaya çıkar.¹⁹



Figür 1: Yenidoğan ve Fetusun Hemolitik Hastalığı

Alloimmünizasyon Tespiti – İndirek Coombs Testi

Doğal olarak mevcut anti-A ve anti-B antikorları dışındaki eritrosit antijenlerine karşı oluşan antikorların tamamına “beklenmeyen (unexpected) antikorlar” adı verilir. Bir gebenin eritrosit antijenlerine karşı antikorlara sahip olması alloimmünize olduğunun göstergesidir. RhD dışında anti-Rh (C), anti-Rh (c), anti-Rh (E), anti-Rh (e) anti-Kell, anti-Duffy ve anti-Kidd antikorları da FYHH yol açabilir.²¹ Genel popülasyonda beklenmeyen antikor sıklığı %0.3-2 arasında değişmektedir.²² Gebe popülasyonda eritrosit antikorlarının saptanmasına yönelik araştırmaya “antenatal antikor taraması” adı verilir. İndirek Coombs testi (indirek aglütinasyon test (IAT)) gebe serumunda eritrosit antikorlarının varlığını tespit etmek için kullanılır (Figür 2).



AHG: Antihuman globulin (anti-IgG)

Figür 2: Indirek Coombs testi (indirek aglütinasyon test (IAT) testi

İndirek Coombs testi bir agglütinasyon testidir. Antijen olarak O kan grubundan ve önemli eritrosit antijenlerini içeren tarama hücre süspansiyonları kullanılır. Tarama hücre örneklerinden en az birinde D, C, E, c, e, M N, S, s, P, Lea, Leb, K, k, Fya, Fyb, ve Jkb eritrosit antijenleri mevcuttur.⁷ Tarama hücreleri anne serumu ile karıştırılır. Anne serumu eritrosit antikorunu içeriyorsa, tarama hücresi yüzeyindeki kendisine karşılık gelen eritrosit antijeni ile birleşir. Ig G tipi antikorlar inkomplet antikorlar olduğundan eritrositlerde kendi başlarına agglütinasyona neden olamazlar. Ortama antihumanglobulin (anti-IgG, Coombs reagenti) eklenir, anti Ig-G eritrosit yüzeylerindeki alloantikorlar (Ig-G'ler) arasında köprü kurarak agglütinasyona yol açar. Dolayısıyla agglütinasyon olması annenin eritrosit antikorlarına sahip olduğunu (immunize olduğunu) gösterir. Test pozitif ise, spesifik antikorun tipi farklı antijenleri içeren eritrosit reagentları (genellikle 10 adet) kullanılarak belirlenebilir. IgG antikorları 37 °C'de en etkindir ve negatif elektrik potansiyeline sahiptir.²³ Ortama eklenen ve eritrosit membranının negatif potansiyelini azaltan low ionic strength solution (LISS), albumin polyethylene glycol (PEG), ve proteolitik enzimler agglütinasyonu artırarak testin etkinliğini artırır.²³ İndirek Coombs testi manuel, agglütinasyonun gözle tespiti ve serumu dilüe ederek antikor titrasyonu yapılarak, veya otoanalizer ile uygulanabilir. Genel olarak obstetrik öykü iyi ise manuel olarak titrasyonun $\leq 1:8$ - $1:32$ veya otoanalizer ile < 15 IU/mL olması ağır hemolitik hastalığı dışlar.^{24,25} D dışı alloantikorlar için sınır değeri $> 1:32$ olarak kabul edilmekte ancak anti-K için $\geq 1:4$ titrasyon önerilmektedir.^{6,25,26} Otoanalizer ile antikor düzeyi 4-6 IU/ml üzerinde olan immunize gebeliklerin perinatoloji uzmanlarınca takibi önerilmektedir.^{25,27}

Tarama ve Profilaksi

Tarama

İlk gebelik muayenesinde ABO ve RhD kan grubu taraması rutin olarak yapılmakta ve önerilmektedir.¹⁹ Özellikle gelişmiş ülkelerde çiftlerin tamamına yakını kan grubu bilgilerine gebelik öncesi de sahiptir. RhD uyumsuzluğu olan (anne RhD-negatif, baba RhD-pozitif) çiftlerde Indirekt Coombs testi ile eritrosit antikor taraması rutin olarak uygulanan ve önerilen bir tarama testidir.¹⁹ İlk gebelik muayenesinde Indirek Coombs testi negatif olan ve dolayısıyla immünize olmadığı belirlenen RhD-negatif kan gruplu gebeler, gebelikleri süresince bir (28. gebelik haftası) veya iki kere daha (28 ve 35. gebelik haftası) Indirek Coombs testi ile immünizasyon açısından taranmaktadır.⁶ Tekrarlayan taramalardaki ana amaç, a-gebelik süresince oluşabilecek primer immünizasyonu tespit etmek ve b-gebelik öncesi immünize olmuş ancak 1.trimester taramasında yeterli düzeyde antikor bulunmayan fakat yeniden uyarılma ile oluşan sekonder cevap sonrası ortaya çıkan antikorları tespit etmektir.

RhD-pozitif gebelere de ilk muayenede antikor taranmasını öneren kılavuzlar vardır. Hollanda'da tüm gebelere ilk muayenelerinde antikor taraması ve RhD ve Rhc-negatif gebelere 27. gebelik haftalarında ikinci tarama önerilmektedir.²⁸ İsveç'te tüm gebelere ilk muayenelerinde antikor taraması ve RhD-negatif gebelere 25 ve 35. gebelik haftalarında tekrar taramalar önerilmektedir.¹⁴ Avustralyada tüm gebelere ilk muayenelerinde antikor taraması ve RhD negatif gebelere 28. gebelik haftasında ikinci tarama önerilmektedir.²⁹ SOGC³⁰, ACOG³¹, RCOG³² tüm gebelere ilk muayenelerinde ve 28. gebelik haftasında tekrar antikor taraması önermektedir. Buradaki ana amaç, RhD dışındaki alloimmünizasyonu da tespit etmek ve anti-D dışı antikorlar ile oluşabilecek FYHH'nı önlemektir. D dışı antikorlar ile alloimmünizasyon riski değişik çalışmalarda %0.15 ile % 6.2 arasında değişmekte ve ağır FYHH oranları da 100.000 gebelikte 0 ile 18 arasında bildirilmektedir.⁶ Dolayısıyla RhD pozitif gebeler de dahil olmak üzere tüm gebelere antikor taraması ülkelerin özellikleri ve fayda-maliyet hesabına göre belirlenmelidir.

Profilaksi

RhD antijenine karşı immünizasyonu önlemeye yönelik postpartum anti-D profilaksisi 1960'lardan itibaren yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir ve bu sayede RhD alloimmünizasyonu %15'den %1.6'ya düşürülmüştür.³³ Antenatal anti-D profilaksisinin eklenmesiyle bu oran % 0.1-0.5 oranlarına kadar indirilmiştir.³⁴ Profilaktik olarak uygulanan antikorum aktif immünizasyonu önleme mekanizması tam olarak bilinmemek ve açıklanamamakla birlikte; maternal dolaşıma geçen RhD-pozitif fetal eritrositleri yıkıma uğratması, antijenik sunum ve B lenfosit aktivasyonunu modifiye etmesi gibi mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.⁷

İmmünize olmuş RhD negatif gebeliklerde anti-D profilaksisinin yeri yoktur.³¹ İmmünize olmamış RhD negatif gebelere immünizasyona neden olabilecek koşullar sonrası 72 saat içinde anti-D profilaksisi uygulanmalıdır.³⁵ Dış gebelik, molar gebelik, 12 gebelik haftası öncesi uygulanan küretaj ve düşük tehdidi olup tekrarlayan veya ağır vaginal kanaması olan RhD negatif gebelere 250 IU anti-D profilaksisi uygulanmalıdır.^{35,36} Yirminci gebelik haftasından önce immünizasyona neden olabilecek amniyosentez, koryonvillus biyopsisi, intrauterin girişimler, düşük tehdidi olgularında 250 IU, 20. gebelik haftası sonrasında ise 500 IU anti-D profilaksisi yapılmalıdır.³⁵ RhD pozitif bebek doğumu sonrası veya intrauterin fetal ölüm sonrası da 500 IU anti-D yapılmalıdır.³⁵ 500 IU anti-D maternal dolaşıma geçen 4 ml'ye kadar fetal eritrositleri nötralize etmek için yeterli kabul edilen dozdur.⁷ Fetomaternal kanamanın fazla olduğu durumlarda, ilave doz 125IU/ml fetal hücre olarak hesaplanır.³⁵ Anti-D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 3 haftadır; dolayısıyla profilaktik anti-D uygulaması sonrası kişinin serumunda 8 ile 12 haftaya kadar IAT (İndirek Coombs testi) müspet olarak saptanabilir.³⁵

RhD negatif gebe, RhD pozitif fetusa sahip ise 28. gebelik haftası ile doğum arasında %1.3-2.8 oranlarında immünize olma riski vardır.³⁷ RhD negatif gebelerde antenatal anti-D profilaksisi uygulaması, antenatal immünizasyonu önlemeye yönelik bir uygulamadır. Antenatal profilaksi iki veya tek doz olarak yapılmaktadır. Tek doz uygulamada gebeliğin 28.haftasında bir kere 1500 IU anti-D; diğerinde ise 28 ve 34. gebelik haftalarında iki kere 500 IU anti-D profilaksisi yapılmaktadır.³⁵ Günümüzde Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da pek çok ülkede antenatal anti-D profilaksisi önerilmektedir.^{29,30,31,32} Son yıllarda fetusun kan grubunun hdfdDNA ile belirlenerek, RhD negatif fetuslara gereksiz anti-D kullanılmaması önerilmektedir.⁷ Antenatal profilaksi yaygın olarak uygulanmakta ise de fayda-maliyet konusu tartışmalıdır ve ülkeler kendi özelliklerine göre önerilerde bulunmalıdır. McBain ve ark., yaptıkları Cohchrane derlemesinde antenatal profilaksi uygulamasının RhD immünizasyonunu anlamlı olarak azaltmadığını bildirdiler (RR 0.42, %95CI 0.15-1.17).³⁸ Yorumlarında, postpartum profilaksiye ilave olarak uygulanan antenatal profilaksinin immünizasyon riskinin %1'den %0.2'ye indirdiğini, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve antenatal profilaksi konusunda ülkelerin kendi özelliklerine göre hareket etmeleri gerektiğini düşündüklerini belirtildi.³⁸

İmmünize Gebeliklerin Yönetimi

Fetal Kan Grubunun Belirlenmesi

Maternal kanda hücre dışı fetal DNA (hdfdDNA) teknolojisindeki gelişmeler fetal kan grubunun nonivaziv olarak belirlenmesine olanak sağladı.³⁹ Alshehri ve ark.'nın yaptıkları meta-analiz ile hdfdDNA testinin fetal RhD genotipini belirlemedeki sensitivitesi %99.3 (%95CI,98.6-99.6) ve spesifitesi %98.8 (%95CI,97.6-99.4) olarak saptandı.⁴⁰ Testin çok nadir de olsa yanlış-pozitif ve yanlış-negatif sonuçları mevcuttur.⁴⁰ Yanlış-pozitif sonuçlar, kaybolan ikiz-eşi veya RhD psodogen taşınmasına bağlı oluşabilir.⁷ Yanlış-negatif sonuçlar "riskli gebeliklerin" atlanması sonucunu doğuracağından daha önemlidir. Maternal

kanda yetersiz fetal fraksiyon (11 gebelik haftasından sonra bakılmalıdır) veya dar Rh(D) gen kısmının değerlendirilmesine bağlı olabilir.⁷ Maternal kandan RhD dışında C,c,E,e,K gibi diğer fetal eritrosit antijenleri de çok yüksek etkinlikle (%100'e yaklaşan) belirlenmektedir.^{40,41} Moleküler fetal kan grubu tespiti, FYHH yönetiminde önemli olanaklar sağladı. RhD-negatif gebelere uygulanan antenatal (28 gebelik haftası) anti-D profilaksisinde, RhD negatif fetusları saptayarak gereksiz anti-D kullanımını önledi.⁷ İmmünize RhD negatif gebelerde, 1.trimesterde fetal RhD durumu belirlenerek, RhD-negatif fetusa sahip gebeliklerin rutin gebelik takibine olanak sağlandı. RhD dışındaki eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyonu önlemeye yönelik profilaksi mevcut değildir. Ancak, alloimmünizasyonun gerçekleştiği olgularda (maternal antikör müspet, IAT+) fetal eritrositlerin moleküler genetik yöntemeler ile antijenik durumunun saptanarak, FYHH risklerinin belirlenmesi mümkündür.⁴²

Fetal Aneminin Belirlenmesi

İmmünize gebeliklerin antenatal takibinde ana amaç, intrauterin kan transfüzyonu gereksinimi olan fetusların belirlenerek intrauterin tedavilerinin yapılmasını sağlamaktır. Başka bir deyiş ile ağır fetal aneminin intrauterin saptanmasıdır. Antikor titrasyonları 28 gebelik haftasına kadar 4 hafta, sonrasında da 2 haftada bir tekrarlanmalıdır.³² Genel olarak obstetrik öykü iyi ise, manuel olarak titrasyonun $\leq 1:8$ - $1:32$ veya otoanalizer ile <15 IU/mL olması ağır hemolitik hastalığı dışlar.^{24,25} D dışı alloantikörler için ağır anemi sınırı $>1:32$ olarak kabul edilmekte, ancak anti-K için $\geq 1:4$ titrasyon önerilmektedir.^{6,25,26}

Fetal anemi, fetus hemoglobin seviyesinin mevcut gebelik haftası için -2SD altında olması olarak tanımlanmaktadır.⁴³ Fetusun ortalama hemoglobin düzeyi gebelik haftası ile orantılı olarak artmaktadır (Tablo 3).⁴³ Fetal aneminin şiddeti, hafif (0,83-0,65 MoM), orta (0,64-0,55 MoM) ve ağır ($<0,55$ MoM) olarak sınıflandırılabilir.⁴⁴ Ağır anemi fetal hidrops ve ölüme neden olur. Fetal hemoglobin düzeyi 5g/dl üzerinde ise (18 gebelik haftasında 0,47 MoM, 37 gebelik haftasında 0,36 MoM'a karşılık gelir) hidrops çok nadirdir, başka bir deyişle fetal hidrops varsa fetus ağır anemiktir.⁴³ Nicolaides ve ark., fetal anemi tanımlarken delta Hb (Hb farkı; o gebelik haftası için ortalama Hb - fetusun mevcut Hb değeri) değerini kullanmakta ve orta ve ağır fetal anemi tanısı için sırasıyla Hb farkı 2-7 g/dL ve >7 g/dL'yi önermektedir.⁴⁵

Mari ve ark., Doppler ile middle serebral arter pik sistolik velosite (MCA-PSV) değerlendirmesinin fetal aneminin belirlenmesinde en etkili yöntem olduğunu gösterdiler (Tablo 4).⁴⁴ Mari ve ark.'nın çalışmasında MCA-PSV değerinin gebelik haftasına göre 1,5 MoM üzerinde (kabaca gebelik haftasının 2 katı) saptanmasının, %100 etkinlik ve %12 yanlış pozitiflik oranı ile orta-ağır fetal anemiye belirlediği gösterildi (sensitivite %100, spesifite %88).⁴⁴ Martinez-Portilla ve ark.'nın 696 fetusu içeren 12 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM değerinin orta-ağır fetal anemiye belirlemedeki sensitivitesini %86 (%95 CI, 75-93), spesifitesini %71 (%95 CI, 49-87) olarak belirlediler.⁴⁶ Aynı çalışmada MCA-PSV $\geq 1,5$ MoM değerinin orta-ağır fetal anemiye belirlemede intrauterin transfüzyon yapılmayan, 1, 2 ve 3 intrauterin transfüzyon yapılan fetustaki

sensitiviteleri sırasıyla %86, %73, %75, ve %72 olarak saptandı.⁴⁶ MCA-PSV günümüzde fetal kan örnekleme ile fetal aneminin ve gerektiğinde intrauterin kan taransfüzyonu uygulanacak olguların belirlenmesinde kullanılan birincil öncelikteki nonivaziv metodudur.²⁵ Plasenta kalınlığı, umbilikal ven kalınlığı, fetal karaciğer ve dalak büyüklüğü fetal aneminin belirlenmesinde kullanılabilecek diğer ultrasonografi bulgularıdır.²⁵ Ancak hiçbirisi MCA-PSV kadar etkin değildir ve pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.²⁵ Fetal batin boşluğunda barsakların arasında minimal sıvı toplanmasını ifade eden minimal asit bulgusu fetal anemi açısından önemli bir bulgudur.²⁵ Fetal hidropsun saptanması ise fetusun ağır anemik olduğunu gösterir.⁴³

Tablo 3: Gebelik haftasına göre fetal hemoglobin referans değerleri

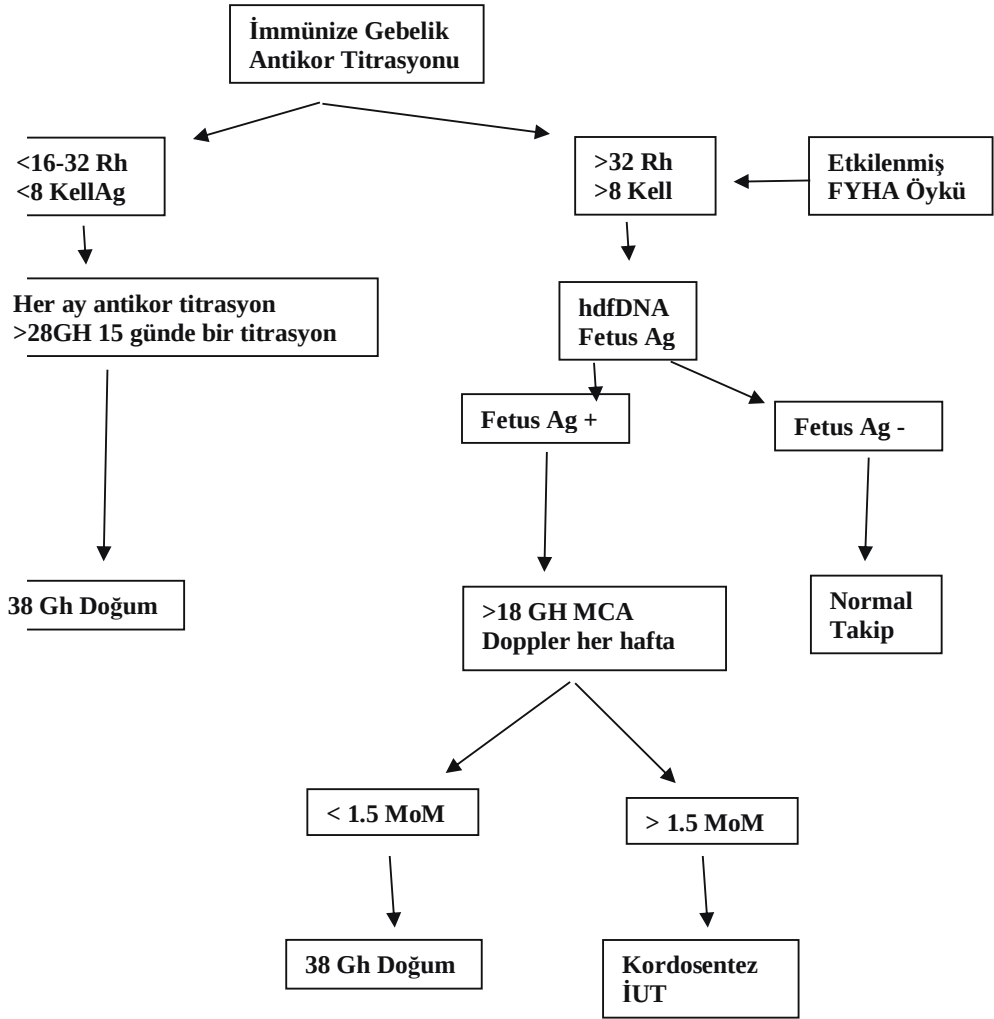
Gebelik Haftası	Fetal Hb(g/dl)			
	1.0 MoM	0.55 MoM	0.65 MoM	0.84 MoM
18	10.6	5.8	6.9	8.9
19	10.9	6.0	7.1	9.1
20	11.1	6.1	7.2	9.3
21	11.4	6.2	7.4	9.5
22	11.6	6.4	7.5	9.7
23	11.8	6.5	7.6	9.9
24	12.0	6.6	7.8	10.0
25	12.1	6.7	7.9	10.2
26	12.3	6.8	8.0	10.3
27	12.4	6.8	8.1	10.4
28	12.6	6.9	8.2	10.6
29	12.7	7.0	8.3	10.7
30	12.8	7.1	8.3	10.8
31	13.0	7.1	8.4	10.9
32	13.1	7.2	8.5	11.0
33	13.2	7.2	8.6	11.1
34	13.3	7.3	8.6	11.1
35	13.4	7.4	8.7	11.2
36	13.5	7.4	8.7	11.3
37	13.5	7.5	8.8	11.4
38	13.6	7.5	8.9	11.4
39	13.8	7.6	9.0	11.5
40	13.8	7.6	9.0	11.6

Hafif anemi Hb 0.65 - 0.84 MoM; orta anemi Hb 0.55 - 0.64 MoM; ağır anemi Hb< 0.55 MoM

Tablo 4: Gebelik haftasına göre MCA PSV referans değerleri

Gebelik Haftası	MCA PSV			
	1.0 MoM	1.5 MoM	1.7 MoM	2 MoM
15	20	30	34	40
16	21	32	36	42
17	22	33	37	44
18	23	35	39	46
19	24	36	41	48
20	25	38	43	50
21	26	39	44	52
22	28	42	48	56
23	29	44	49	58
24	30	45	51	60
25	32	48	54	64
26	33	50	56	66
27	35	53	60	70
28	37	56	63	74
29	38	57	65	76
30	40	60	68	80
31	42	63	70	84
32	44	66	75	88
33	46	69	78	92
34	48	72	82	96
35	50	75	85	100
36	53	80	90	106
37	55	83	94	110
38	58	87	99	116
39	61	92	104	122
40	63	95	107	126

İmmünize Rh'lı gebeliklerin takibinde obstetrik öykü de önemlidir. Her bir gebelikte fetal aneminin şiddeti önceki gebeliklere kıyasla artmaktadır. Önceki gebelikte fetal hidrops geliştirse, devam etmekte olan gebelikte fetal hidrops genellikle bir öncekinden daha erken gebelik haftalarında ortaya çıkar.²⁵ İmmünize gebelik takip algoritması Figür 3'de gösterildi.



Figür 3: İmmünize gebelik takip algoritması

Intrauterin Tedavi

Fetal aneminin tedavisi intrauterin transfüzyondur (İÜT). İÜT, intravasküler veya intra-peritoneal uygulanabilir, günümüzde yaygın olarak kullanılanı intravasküler İÜT'dür.²⁵ 20-22 gauge iğne ile ultrasonografi eşliğinde aseptik koşullarda kordosentez yapılarak umbilikal vene girilir. Çoğunlukla kordonun plasentaya girdiği yer tercih edilir, kordonun fetusa girdiği intrahepatik umbilikal ven de kullanılabilir. Amnios sıvısı içindeki serbest

kordon kısmı (free loop) komplikasyonları arttıracığından tercih edilmemelidir.²⁵ İntra-hepatik transfüzyon yapıldı ise, uzun vadede ilave emilimi de sağlamak amacıyla bir miktar donör kan intraperitoneal olarak bırakılabilir.²⁵ İntrauterin transfüzyon öncesi fetusu paralyze etmek ve hareketlerini azaltmak amacıyla intravasküler veya intramusküler atacurium (0.4mg/kg) veya vecuronium (0.1mg/kg) uygulanabilir.⁴⁷ Kliniğimizde İUT öncesi fetusu paralyze etmeye yönelik tedavi uygulanmamaktadır. Transfüzyon öncesi kordona girildikten sonra fetal kan alınarak fetal hemoglobin miktarı, fetal kan grubu tayini ve karyotip analizi yapılmalıdır. Transfüze edilecek kan miktarı, transfüzyon sonrası kabaca %45 fetal hematokrit değerine ulaşabilmek için, donör hemotokrit değeri de %75-80 ise, fetal hemotokriti %10 oranında artırmak için ($V = 0.02 \times$ tahmini fetal ağırlık (gram)) ml kan transfüzyonu şeklinde hesaplanmaktadır.⁴⁸ (Örneğin pretransfüzyon fetal hematokrit %25 ise, %45'e çıkarabilmek için %20 arttırmak gerekir, fetusun tahmini ağırlığı da 1000 gr ise, $[2 \times (0.02 \times 1000)]$ 40 ml kan transfüzyonu yapılmalıdır. Transfüzyon yapılacak kan (donör kan), O Rh-D negatif veya anne kan grubundan, irradiye edilerek lökosit miktarı azaltılmış, taze (< 5 gün) ve serolojisi temiz, hematokriti %75-80 dolayında eritrosit süspansiyonu olmalıdır.²⁵ Bazı ülkelerde donör kanın Kell, Duffy, Kidd ve S kan grupları açısından da anne ile uyumlu olmasına bakılmaktadır.²⁵

Intrauterin transfüzyon uygulaması için fetal hemoglobin değerinin o gebelik haftası için olması gereken ortalama değerin 5g/dl veya 5 standart deviasyon altında olması gerektiği kabul edilmektedir.²⁵ Bir başka deyiş ile, orta-ağır anemik fetuslar belirlenerek onlara intrauterin transfüzyon uygulanması amaçlanmalıdır. İUT'da amaç mümkün olduğu kadar ileri gebelik haftalarında ilk transfüzyona başlayarak, mümkün olduğu kadar az sayıda IUT yapmaktır. İlk IUT, MCA-PSV 1.5 MoM üzerinde ise veya fetal asit veya hidrops bulguları mevcutsa yapılmalıdır.²⁵ İmmünize gebeliklerin takibinde MCA PSV ölçümlerine 16-18 gebelik haftalarından itibaren başlanılabilmektedir. Fetal anemiyi belirlemede MCA-PSV'nin etkinliği 35. gebelik haftasından sonra azalmaktadır.⁴⁹ İlk transfüzyon sonrasındaki tekrarlayan İUT'lerin zamanlaması konusu tartışmalı ve zordur. İUT sonrası MCA-PSV'nin ağır fetal anemiyi belirlemedeki etkinliği azalmaktadır.⁴⁶ Detti ve ark, 1. transfüzyon sonrası MCA-PSV sınır değerinin 1.69 MoM alınmasının %6 yanlış pozitiflik oranı ile bütün ağır fetal anemik olguları belirlediğini gösterdiler.⁵⁰ Dolayısıyla transfüzyon zamanlaması için 1.5 yerine 1.69 MoM değerinin sınır değeri alınmasını önerdiler.⁵⁰ Çoğunlukla da 1. transfüzyondan yaklaşık 2 hafta sonra ikinci transfüzyon uygulanmaktadır.²⁵ İkinci transfüzyon sonrası fetus dolaşımındaki eritrositlerin tamamına yakını donör eritrositlerdir ve fetal hematopoez baskılanmıştır.⁵¹ İkinci transfüzyon sonrası fetal hemoglobin düzeyindeki düşüş yaklaşık günde 0.3 g/dl, üçüncü transfüzyon sonrası ise günde 0.2 g/dl dolayındadır.⁵² İkinci transfüzyon sonrası tekrarlayan transfüzyonlar hemoglobin düşüşü üzerinden yapılan değerlendirmeler de dikkate alınarak 4-5 haftada bir yapılabilir.²⁵ Pek çok merkezde İUT 35 gebelik haftasına kadar devam ettirilmekte ve 37-38 gebelik haftasında doğum önerilmektedir.⁷ İUT sonrası neonatal surviv oranları

hidropik olmayan fetuslar için %94-96, hidropik fetuslar için ise %74-76 dolaylarında oldukça yüksek oranlarda bildirilmektedir.^{7,25} Rh alloimmünizasyonunda uygulanan intravasküler İUT çok etkili bir fetal tedavi yöntemidir.

İntravasküler IUT sonrası acil sezaryen, infeksiyon ve erken membran rüptürü oranları sırasıyla %2, %0.3 ve % 0.1 olarak bildirilmektedir.^{7,25} Diğer komplikasyonlara örnek olarak transfüzyon sırasında oluşan fetal bradikardiye sık olarak rastlanır, nadiren iğne hasarı, umbilikal arterde spazm, fetal beyin hasarı ve immünizasyonun ağırlaşması sayılabilir.^{7,25} İntravasküler IUT'da işleme bağlı fetal kayıp oranı hidropik ve hidropik olmayan fetuslar için sırasıyla %2.5 ve %1.4 olarak bildirilmektedir.⁵³ İşleme bağlı fetal kayıp oranları 22 gebelik haftasından önce uygulanan işlemlerde ileri gebelik haftalardakine kıyasla daha yüksektir.⁵⁴ Hollanda'dan yapılan çok büyük bir seride 20 gebelik haftası öncesi ve sonrası uygulanan intravasküler İUT'larda işleme bağlı fetal kayıp oranları sırasıyla % 8.5 ve %0.9 olarak saptandı.⁵⁵ Erken gebelik haftalarında (<22 gebelik haftası) ilk transfüzyonun intraperitoneal yapılmasını önerenler de vardır.^{56,57} Zwiers ve ark^nın çok merkezli çalışmasında önceki gebeliklerinde ağır fetal hemolitik hastalık öyküsü olan olgularda 13. gebelik haftasından önce başlanılan ve haftada bir uygulanan intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisinin bir sonraki gebeliklerinde hidrops oluşma riskini azalttığı ve daha ileri gebelik haftalarında IUT uygulanmasına olanak sağladığı gösterildi.⁵⁴ Dolayısıyla olumsuz öyküsü olan olgularda erken intravasküler İUT'ları önlemek amacıyla maternal IVIG uygulaması seçenek olarak düşünülebilir. IVIG'in maternal antikorların plasentadan geçişini rekabete dayalı olarak azaltarak, fetusun makrofaj fonksiyonunu azaltarak veya antikor turnoverını arttırarak etkili olabileceği düşünülmektedir.⁵⁴ IUT uygulanan fetuslarda fetal hematopoezin baskılanmasına bağlı olarak doğum sonrası bir süre devam eden anemik bir yenidoğan dönemi söz konusudur. Uzun vade sonuçlar açısından bakıldığında ise İUT uygulanan fetusların uzun vade nöro-gelişimsel sonuçlarının genel popülasyondan anlamlı olarak farklı olmadığı bildirilmektedir.^{58,59}

Kaynaklar

- 1- Klein HG ve Anstee DJ (2014) Immunology of red cells. In Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, Twelfth Edition. John Wiley & Sons, Ltd. pp53-117
- 2- Lögdberg L, Reid ME, Zelinski T (2011) Human blood group genes: chromosomal locations and cloning strategies revisited. Transfus. Med. Rev, 25, 36-46
- 3- Westhoff CM, Storry JR, Shaz BH (2013) Human Blood Group Antigens and Antibodies. Hoffman, Benz E J, Silberstein LE, Heslop H E, Weitz JI, Anastasi J, eds. Hematology: Basic Principles and Practice, 6ta ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 1628-41
- 4- Tormey CA, Hendrickson JE (2019) Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences, Blood, 133:1821-1830)
- 5- Madazlı R (2017) Kan Grubu ve Antikor Taraması - Fetus ve Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı. In Madazlı R (eds). Gebelikte Tarama ve Öngörü. İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, pp21-34
- 6- de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM et al (2015) Haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sanguinis, 109: 99-113

- 7- Snowise S, Moise KJ (2020) Haemolytic Disease of the Fetus and Newborn. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice, Third Edition*. London, Elsevier Limited pp 484- 496
- 8- Bowman JM, Pollock JM, Manning FA, et al. (1992) Maternal Kell blood group alloimmunization. *Obstet Gynecol*, 79:239–244
- 9- Gunson HH, Stratton F, Philips PK (1976) The primary Rho(D) immune response in male volunteers. *British Journal of Haematology*, 32:317–29
- 10- Klein HG ve Anstee DJ (2014) Haemolytic disease of the fetus and the newborn. In *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, Twelfth Edition*. John Wiley & Sons, Ltd. pp 499-548
- 11- Geaghan SM.(2011) Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. *Semin Perinatol*, 35:148-154
- 12- Castleman JS, Kilby MD (2020) Red cell alloimmunization: A 2020 update. *Prenat Diagn*, 40:1099–1108
- 13- Avent ND (2014) Prenatal testing for hemolytic disease of the newborn and fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia e current status. *Expert Rev Hematol*, 7:741e5.
- 14- Lee BK, Ploner A, Zhang Z et al (2011) Constructing a Population-Based Research Database from Routine Maternal Screening Records: A Resource for Studying Alloimmunization in Pregnant Women. *PLoS ONE* 6: e27619
- 15- Dajak S, Stefanovic V, Capkun V (2011) Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening. *Transfusion*, 51:1380–1388
- 16- Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE et al (2008) Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*, 48:941–952
- 17- Liley HG, Gardener G, Lopriore E, Smits-Wintjens V (2015). Immune Hemolytic Disease. In Nathan and Oski's *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE (eds) Elsevier Health Sciences, pp76-100
- 18- Filbey D, Berseus O, Carlberg M. (1996) Occurrence of anti-D in RhD-positive mothers and the outcome of the newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 75:585–7
- 19- Castro LC ve Hobel CJ (2016) Rhesus Alloimmunization. In *Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology*. Hacker NF, Gambone JC, Calvin J (eds). Elsevier, pp 194-200
- 20- Qureshi H, Massey E, Kirwan D et al (2014) BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion Medicine*, 24: 8–20
- 21- Moise KJ (2014). Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. In *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, seventh Edition*. Creasy RK, Resnik R, MD, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF (eds) Elsevier Saunders, pp 558-568
- 22- Shin JW (2013) Unexpected red cell antibody detection by conditional combination of LISS/Coombs and NaCl/Enzyme gel tests at a tertiary care hospital in Korea: A 5-year study, *Blood Res*, 48:217–21.
- 23- Nance ST (2015) Red cell antibody detection by serology. *Science Series*, 10:1–4
- 24- Zwingerman R, Jain V, Hannon IJ et al (2015) Alloimmune Red Blood Cell Antibodies: Prevalence and Pathogenicity in a Canadian Prenatal Population. *J Obstet Gynaecol Can*, 37:784–790
- 25- Zwiars C, van Kamp IL, Oepkes D (2019) Management of Red Cell Alloimmunization. In Kilby MD, Johnson A, Oepkes D (eds). *Fetal Therapy Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits*. Cambridge University Press, pp 91 – 98
- 26- Moise KJ(2005) Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol*, 42:169–178

- 27- Walsh CA, Doyle B, Quinley J et al (2014) Reassessing critical maternal antibody threshold in RhD alloimmunization: a 16-year retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*,44: 669–673
- 28- RIVM National Institute Public Health and Environment (2014) Prenatal Screening of Infectious Diseases and Erythrocyte Antibodies. The Hague: RIVM National Institute Public Health and Environment
- 29- RANZCOG (2015) Guidelines for the use of Rh(D) Immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics in Australia,
- 30- S O G C Clinic Practice Guideline (2003) Prevention of RH alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can*, 25:765–73
- 31- ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) (2006) Management of alloimmunization during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 108:457–64
- 32- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)(2014) The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy. Green-top Guideline No. 65
- 33- Crowther C ve Middleton P (2000) Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD000021
- 34- de Haas M, Finning K, Massey E et al (2014) Anti-D prophylaxis: past, present and future. *Transfusion Medicine*, 24:1–7
- 35- Qureshi H, Massey E, Kirwan D et al (2014)BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion Medicine*,24: 8–20
- 36- Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (RCOG)(2011)The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green Top Guideline No.22
- 37- Parant O (2006) Comparison of the efficacy of different methods for the prevention of anti-D alloimmunization during pregnancy: targeted strategy limited to risk situations or associated with systematic prevention in the 3rd trimester. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 35(1 Suppl):1S93–1S103
- 38- McBain RD, Crowther CA, Middleton P (2015) Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation (Review) *The Cochrane Library*,Issue 9
- 39- Ferrari M, Carrera P, Lampasona S et al (2015) New trend in non-invasive prenatal diagnosis. *Clinica Chimica Acta*, 451: 9–13
- 40- Alshehri AA, Jackson DE (2021) Non-Invasive Prenatal Fetal Blood Group Genotype and Its Application in the Management of Hemolytic Disease of Fetus and Newborn: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfusion Medicine Reviews*, 35: 85–94
- 41- Everett TR ve Chitty LS (2015) Cell-free fetal DNA: the new tool in fetal Medicine.*Ultrasound Obstet Gynecol*,45: 499–507
- 42- Clausen FB (2014)Integration of noninvasive prenatal prediction of fetal blood group into clinical prenatal care. *Prenat Diagn*, 34:409–415
- 43- Mari G, Norton ME, Stone J et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) (2015) Clinical Guideline #8: The fetus at risk for anemiae diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*, 212: 697-710
- 44- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. (2000) Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses (Level II-1). *N Engl J Med*, 342:9-14
- 45- Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH et al (1988) Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet*, 1: 1073–1075
- 46- Martinez-Portilla RJ, Lopez-Felix J, Hawkins-villareal A et al (2019)Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused andtransfused fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54: 722–731

- 47- Adama van Scheltema PN, Borkent S, Sikkel E et al (2009) Fetal brain hemodynamic changes in intra-uterine transfusion: influence of needle puncture site. *Fetal Diagn Ther*, 26: 131–3
- 48- Giannina G, Moise KJ, Dorman K.(1998) A simple method to estimate volume for fetal intravascular transfusions. *Fetal Diagn Ther*, 13:94–97
- 49- Zimmerman R, Carpenter RJ, Durig P, Mari G.(2002) Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the foetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: A prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG*, 109:746-52
- 50- Detti L, Oz U, Guney I, et al.(2001) Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*, 185:1048–1051
- 51- Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, et al (1991) Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II. Outcome of treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 165: 1302–7
- 52- Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaides KH. (2006) Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol*, 195: 1550–6
- 53- Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. (2005) Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*, 192:171–177
- 54- Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL, et al.(2018) Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol*, 219:291.e1-9
- 55- Zwiers C, Lindenburg ITM, Klumper FJ, et al (2017) Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50:180–6.
- 56- Canlorbe G, Mace G, Cortey A, et al.(2011) Management of very early fetal anemia resulting from red-cell alloimmunization before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*, 118:1323–9
- 57- Fox C, Martin W, Somerset DA, Thompson PJ, Kilby MD.(2008) Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of severe red cell alloimmunization prior to fetal intravasculartransfusion. *Fetal Diagn Ther*, 23: 159–63
- 58- Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al.(2012) Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/ newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol*, 206–141.e1–e8
- 59- Ree IMC, van 't Oever RM, Jansen L et al (2021) School performance and behavioral functioning in children after intrauterine transfusions for hemolytic disease of the fetus and newborn *Earl Hum Dev*, 157: 105381

Bölüm 25 | Fetusta Trombositopeni

Rıza Madazlı

Fetal trombositopeni, fetus ve yenidoğanda hafif cilt altı kanamalardan, organ içi, intrakranial ve ağır öldürücü kanamalara kadar geniş spektrumda sorunlara neden olabilir.¹ Fetustaki trombosit sayısı intrauterin dönemde hızla artarak 1. trimester sonunda 150.000/mL ulaşır.¹ Fetus ve yenidoğandaki trombosit sayıları erişkindekilere benzer olarak 150–450 bin/mL arasındadır.¹ Fetal veya neonatal trombositopeni trombosit sayısının 150.000/mL altında olması olarak tanımlanmaktadır; 100-150.000/mL hafif, 50-100.000/mL orta ve <50.000/mL ise ağır trombositopenidir.² Yenidoğanların %1-2'sinde trombosit sayısı 150.000/mL altında, % 0.1-0.2'sinde ise 50.000/mL altındadır.¹ Fetal ve erken neonatal trombositopeni nedenleri Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Fetal ve neonatal trombositopeni nedenleri

Trombosit Yıkımında Artma

İmmün Trombositopeni

- Maternal otoimmün (ITP, SLE)
- Fetal/Neonatal Alloimmün Trombositopeni (FNAIT)
- Rh'a bağlı ağır fetal hemolitik hastalık
- İlaca bağlı (penisilin, antiepileptik, kinidin, indometasin)

Periferik kullanımda artma

- Hipersplenizm
- Kasabach-Merritt
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)
- Tromboz (ör. aort ve renal ven)

Trombosit Üretiminde Azalma

- Genetik hastalıklar (TAR sendromu, trizomi 13,18,21, triploidi, Turner sendromu, amegakaryositis, Wiskott-Aldrich, May-Hegglin, Bernard-Soulier, Alport sendromu)
- Bakteriyel enfeksiyonlar (GBS, E.Coli, Listeria, Sifiliz)
- Viral enfeksiyonlar (CMV, parvo, rubella, HIV, HSV)
- Parazit enfeksiyonu (Toksoplazma)
- Asfiksi
- Plasenta yetmezliği (preeklampsi, FGK, erken doğum)

Otoimmün Trombositopeni (ITP)

Otoimmün trombositopeni veya immün trombositopenik purpura (ITP), 1000 ile 10.000 gebelikte 1 gözlenen, gebelikteki trombositopenilerin yaklaşık %3'ünü oluşturan, ancak gebelikte trombosit sayısının 50.000'nin altına düşmesine en fazla neden olan hastalıktır.³ ITP, trombosit membranındaki glikoproteinlere karşı oluşan IgG türü otoantikorların etkisiyle trombositlerin dalak ve retiküloendothelyal sistemde yıkıma uğraması sonucu oluşur.⁴ Primer ITP herhangi bir nedene bağlı olmaksızın ortaya çıkan, sekonder ITP ise otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaç kullanımı gibi nedenler sonrasında oluşan immünolojik trombosit yıkımıdır.⁵ Trombosit otoantikorlarının (aPL-Ak) ITP'yi belirlemedeki spesifitesi %80, sensitivitesi ise %60 dolayındadır.⁶ Dolayısıyla rutin aPL-Ak ölçümüne gerek yoktur ve tanı daha çok klinik ve anamneze dayanılarak koyulur. ITP klinik olarak akut ve kronik ITP olarak ikiye ayrılabilir; akut ITP çocukluk çağında viral enfeksiyonlar sonrası, viral antijenler ile trombosit antijenlerinin çapraz reaktivitesi sonucu oluşur ve birkaç hafta içinde düzelir.¹ Gebelikte kaşılaşılan ITP ise kronik ITP'dir ve tanı gebelik öncesi konulmuştur.⁵ Çoğu kadının anamnezinde peteşi, ekimoz, menoraji ve kanama öyküsü vardır.⁵

Gebeliğin genel anlamda kronik ITP'nin seyri üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.⁷ Anne açısından sorun kanama riskidir. ITP gebeliklerinin takibinde ayda bir trombosit sayımı yapılması, doğuma yakın bu sıklığın artırılması önerilmektedir.⁸ Gebelikteki ITP olgularının çoğunda hafif veya orta derecede trombositopeni vardır ve tedaviye gereksinim yoktur.⁵ ITP'nin gebelik dışında tedavisi, anlamlı kanama yoksa veya cerrahi müdahale gerekmiyorsa, trombosit sayısı 30.000/mL altına düşmediği sürece önerilmemektedir.⁹ Gebelikte de 1. ve 2. trimesterde trombosit sayısı 20-30.000 /mL altına düşmedikçe tedavi önerilmez.⁵ Trombosit sayısı 20-30.000 /mL'de vaginal doğum kanama açısından ciddi risk oluşturmaz.^{4,5} Miadında gebelikte sezaryen ile doğum öngörülüyorsa trombosit sayısının 50.000/mL'nin üzerinde olması amaçlanmalıdır.^{5,7}

Tedavide ilk seçenek ilaç glukokortikosteridlerdir, 0.5-2 mg/kg/gün prednisolone 2-4 hafta süreyle verilir ve daha sonra doz azaltılarak etkili olan en düşük dozda devam edilir.⁸ Tedaviye başladıktan sonraki 3-7 gün içinde trombosit sayılarında artış gözlenir.⁴ Intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi steroidlere direncin olduğu veya trombosit sayısını hızla yükseltmek gerektiği durumlarda kullanılmaktadır.⁸ IVIG 1 g/kg dozda infüzyon olarak verilir ve trombosit sayısını 1-2 gün içinde yükseltir.⁸ Kanamanın olduğu acil durumlarda trombosit infüzyonu yapılır.⁴ Kortikosteroid ve IVIG tedavilerinin fetal trombosit sayıları üzerine etkisi yoktur.⁸

Trombosit otoantikorları plasentadan geçerek fetus ve yenidoğanda da trombositopeniye yol açabilir.¹ ITP gebeliklerin yaklaşık %5-20'sinde ağır neonatal trombositopeniye (<50.000/mL), %1-5'inde neonatal trombosit sayısının <20.000/mL ve %1'den azında da vaginal doğumda kafa travmasına bağlı olarak intrakranial kanamaya neden olur.^{1,10}

Maternal trombosit sayısı ile neonatal trombosit sayısı arasında bir ilişki yoktur.⁸ Trombositopenili yenidoğan ve splenektomi öyküsü neonatal trombositopeni riskini arttıran faktörlerdir.^{8,10} ITP gebeliklerde maternal trombosit sayısına bakarak, fetusta intrakraniyal kanamayı önlemek amacıyla sezaryen uygulaması ve fetal kan örneklemesi ile fetal trombosit sayısının belirlenmesi önerilmemektedir.^{8,3,10} Sezaryen obstetrik endikasyonlar ile uygulanmalıdır, vakum ve orta pelvisde forceps uygulamalarından kaçınılmalıdır.^{1,3,10}

Fetal veya Neonatal Alloimmün Trombositopeni (FNAIT)

Fetal veya neonatal alloimmün trombositopeni (FNAIT), annenin trombositlerinde olmayan ancak babanın trombositlerinde bulunan trombosit antijenlerine karşı oluşan Ig G sınıfı alloantikörlerin plasentadan geçerek paternal kaynaklı trombosit antijenlerine sahip olan fetusta trombositleri yıkıma uğratması ve ayrıca megakaryositlerden trombosit yapımını engellemesi sonucu oluşan hastalıktır.¹¹ Annede trombositopeni yoktur. Mekanizma Rh alloimmünizasyonunda olduğu gibidir, ancak ondan farklı olarak ilk gebelikte de etkilenebilir.⁴ Trombosit alloimmünizasyonuna neden olan 37 farklı trombositlere özgü antijen (HPAs) tanımlanmıştır.¹² HPA'lar, trombosit yüzeyinde, trombosit fonksiyonları ile ilişkili olan 5 farklı glikoproteinde bulunan antijenik bölgelerdir (epitoplardır).¹² Trombosit antijenleri 16. gebelik haftasından itibaren fetal trombositlerde ekprese olurlar.¹³ Kafkas ırkında FNAIT olgularının yaklaşık %70-85'i HPA-1a (integrin $\beta 3$) antijenine, %15'i HPA-5b antijenine, az oranlarda da diğer HPA'lara karşı oluşan antikörlerden kaynaklanmaktadır.^{13,14} Annenin immünizasyonu trombosit antijeni uyumsuz kan transfüzyonu veya fetal trombositlerin özellikle doğum sırasında fetomaternal kanama nedeniyle maternal dolaşıma geçmesi sonucunda gerçekleşir.¹¹ Rh immünizasyonundan farklı olarak, sinsisyotrofoblastlar HPA-1a antijenine benzer yapılar içerirler ve direk maternal kan ile temasları sonucunda veya "sinsisyotrofoblast mikropartikülleri" olarak maternal dolaşıma atılmaları neticesinde de maternal immünizasyona yol açarlar, bu nedenle ilk gebelikte de FNAIT oluşma riski vardır.^{11,13} HPA-1a alloantikörleri trombositler dışında damar endotelinde bulunan integrin $\beta 3$ 'e de bağlanırlar ve damar endotel hasarına yol açarlar.^{11,14} FNAIT olgularında beyin içi intraparakrinal kanamada, trombosit eksikliğinin yanı sıra, HPA-1a antikörlerinin damar endotelinde oluşturduğu hasarın da etkisi vardır.^{11,14} HPA-1a alloantikörleri sinsisyotrofoblastlarda bulunan integrin $\beta 3$ 'ü etkileyerek plasenta yetmezliği, fetal gelişim kısıtlılığı ve fetal kayıplara neden olabilir.^{15,16}

FNAIT sıklığı 1000 gebelikte 0.3 ile 1 arasında bildirilmektedir.¹⁷ Neonatal trombositopeninin en sık nedeni FNAIT'dir.¹⁷ Klinik tablo asemptomatik yenidoğandan, neonatal trombositopeni, peteşi, ekimoz ve intrakraniyal kanamaya (İKK) kadar geniş bir spektrum oluşturur. FNAIT'e bağlı İKK sıklığı 1000 canlı doğumda 0.02 ile 0.1 arasında bildirilmektedir.¹⁷ İKK'nın %80'inden fazlası doğumdan önceki dönemde ve %54'ü de 28. gebelik haftasından önce olur.¹ İKK sonrası %35 oranında ölüm, yaşayanlarda da %83 oranında

ciddi nörolojik sekeller gelişir.¹ İKK dışında yaşamı tehdit eden gastrointestinal, pulmoner ve retinal kanamalar da olabilir.¹ FNAIT tanısı klinik olarak şüphelenilen durumlarda anne, baba ve yenidoğan HPA genotiplemesi ve spesifik HPA alloantikorlarının tespiti ile koyulur.¹

HPA-1a antijenine karşı trombosit alloimmünizasyonu, annenin 1a antijenine sahip olmadığı (HPA-1b1b), ve babanın 1a açısından homozigot (fetus %100 1a+) veya heterozigot (fetus %50 1a+) olduğu durumda gerçekleşir. HPA-1a negatif gebe oranı %2, HPA-1b1b olan gebelerde alloimmünizasyon oranı ise %10 (HPA-1a antikor varlığı) olarak bildirilmektedir.¹⁸ Alloimmünize olan gebelerin %58'inde FNAIT, %33'ünde ağır FNAIT ve %2'sinde İKK oluşmaktadır.¹⁹ Özetle, HPA-1a negatif gebelik 1:50, HPA-1'e karşı ota-antikor oluşumu 1:400, ağır trombositopeni 1:1500 ve İKK 1:10.000 oranında ortaya çıkmaktadır.²⁰ HPA-1a antijeni nedeniyle FNAIT gelişen gebeliklerde, %75 oranında immünizasyonun ilk doğum sırasında gerçekleştiği ve dolayısıyla hastalığın 2. gebelikte ortaya çıktığı bildirilmektedir.²¹

HPA-1a antijenine karşı maternal immünizasyon, genetik olarak HLA sınıf II allele DRB3*01:01 varlığı ile ilişkilidir, immünize olanların yaklaşık %90'ı DB3*01:01 pozitifdir.²² DRB3*01:01 negatif gebelerde immünizasyon oranı azalır, immünize olsalar da hastalık hafif seyreder.²² Dolayısıyla HPA-1a negatif gebeliklerde FNAIT riskini belirlemede HLA- DRB3*01:01'nin değerlendirilmesi etkilidir.²² FNAIT'li gebelik öyküsü olan immünize gebeliklerde, hastalığın tekrarlama riski yüksektir.¹⁷ Önceki gebeliğinde İKK'lı çocuk anamnezi olan gebelerde, hastalığın tekrarlama riski %72 (%95 CI %46–98) olarak bildirilmektedir.²³ Ayrıca, önceki gebelikte fetus veya yenidoğan hafif etkilense de, bir sonraki gebelikte ağır FNAIT oluşabilir.¹⁷ Maternal HPA-1a antikorlarının tespitinde en etkili laboratuvar metodu, monoklonal antibody-specific immobilisation of platelet antigens assay (MAIPA) testidir.²⁴ Bu testin yapılması zordur ve özel laboratuvarlarda yapılabilir. Üçüncü trimester ve doğumda HPA-1a antikor miktarı ile fetal veya neonatal trombositopeni arasında ilişki vardır ve sınır değer olarak 3 IU/ml kabul edilmektedir.²⁴ Ancak immünize gebeliklerin takibinde ve kanama açısından riskli fetusların belirlenmesinde antikor titrasyonu veya miktarının takibinin yararı gösterilememiştir.²⁴

Tarama

Gebelikte HPA-1a taraması, anne ve baba arasındaki trombosit antijeni uyumsuzluğunun saptanmasına ve HPA-1a negatif kadınların belirlenerek FNAIT açısından takibine olanak sağlayabilir. Ancak rutin tarama, pahalı olması, bu konuda donanımlı labratuvarlara gereksinim olması ve profilaksisinin olmaması nedenleriyle önerilmemektedir.^{14,25} Trombosit alloimmünizasyonu çoğunlukla yenidoğanda trombositopeni veya İKK tanısı sonrası konulmaktadır. FNAIT tanısını koyabilmek için de maternal serumda HPA antikor testi ve ebeveynlerde HPA genotiplemesi yapmak zorunludur.¹⁷

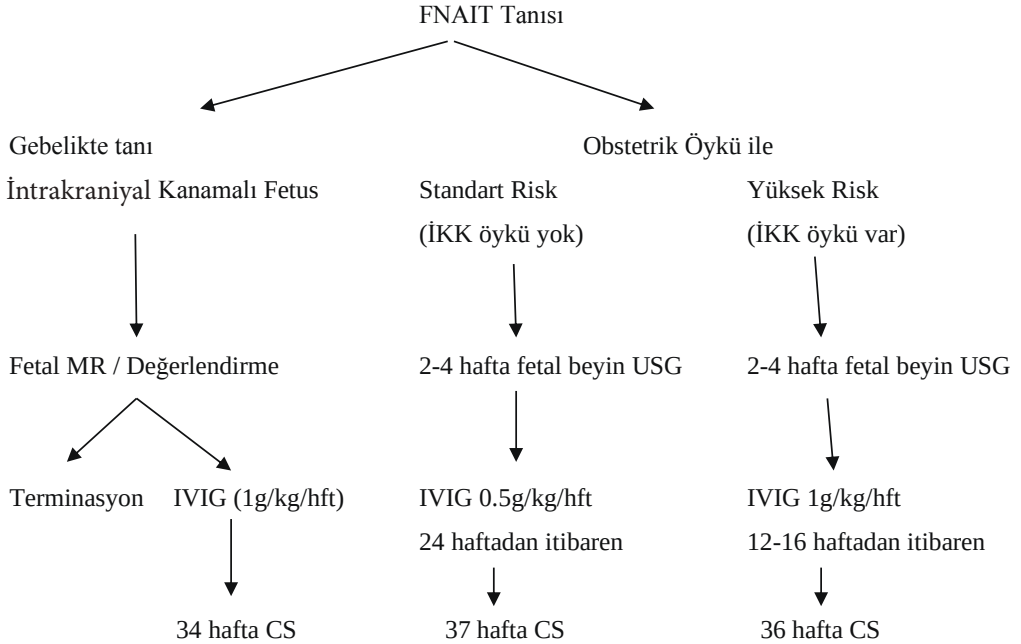
Tarama yapılacaksa HPA-1a genotipleme yapılmalıdır.²⁵ Anne HPA-1a negatifse ve baba ile uyumsuzluk varsa, HLA- DRB3*01:01 genotipleme yapılır.²⁵ HLA-negatif ise ciddi risk yoktur ve rutin takibe alınabilir.²⁵ Babanın HPA-1a açısından homo veya heterozigot olduğunun belirlenmesi de gebeliğin takibi açısından önemlidir. Baba heterozigot ise fetusun HPA-1a+ olma olasılığı %50'dir. Babanın heterozigot olduğu durumlarda fetusun HPA-1 genotipinin belirlenmesi önem kazanır. Fetusun HPA-1 genotipleme amniyosentez ile elde edilen amniyos sıvısında PCR incelemesi ile belirlenebilir. Ancak son yıllarda noninvaziv olarak maternal kanda hcfDNA ile fetusun HPA-1a genini taşıdığı belirlenebilmektedir.²⁶ Dolayısıyla babanın heterozigot olduğu durumda noninvaziv prenatal test (NIPT) ile fetusun HPA-1a taşıyıcılığı açısından taranması önerilmektedir.²⁵

Gebeliğin Yönetimi ve Tedavi

Antenatal fetal trombositopeni tedavisinde İKK'yı önlemek amacıyla kullanılan başlıca metotlar maternal steroid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi ve fetal trombosit transfüzyonudur.⁷ Rh alloimmünizasyonunda fetal anemi tedavisinde olduğu gibi kordosentez ile trombosit transfüzyonu yapılması tedavi yöntemlerinden biridir.⁷ Ancak trombositopenisi olan fetuslarda fetal kan örneklemesine bağlı fetal kayıp oranı yüksektir.²⁷ Ayrıca trombositlerin ömrü kısa olduğundan çok sayıda transfüzyona gerek vardır. Winkelhorst ve ark'nın yaptıkları sistematik derlemede, intrauterin trombosit transfüzyonunda %11 oranında transfüzyona bağlı acil doğum olduğu ve perinatal mortalitenin yaklaşık yarısının invaziv işlem nedeniyle gerçekleştiği belirlendi.²⁷ FNAIT yönetiminde trombosit sayısının fetal kan örnekleme ile belirlenmesi ve trombosit transfüzyonu yapılması birinci seçenek olarak önerilmemektedir.^{14,25} Fetal trombositopenide günümüzde 1. seçenek tedavi yöntemi maternal IVIG uygulamasıdır.^{1,25} IVIG'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte anti-HPA'nın plasentadan geçişini ve fetal trombositlere bağlanmasını azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir.^{28,29} Önerilen doz 0.5-1 g / kg (maternal)/hafta olarak önerilmektedir.²⁸ Etkinliği gösterilmemiş olmakla birlikte IVIG ile beraber 0.5mg/kg/gün prednisone da verilebilir.²⁸ IVIG tedavisinin % 98.7 oranında İKK'yı önlediği bildirilmektedir.²⁷

Antenatal FNAIT tedavisinde 2 senaryo vardır; 1- Öyküsü olmayıp mevcut gebelikte ultrasonografi ile intrakraniyal kanama tanısı konulan olgular, 2- Önceki gebeliklerinde FNAIT öyküsü olan gebelikler. Mevcut gebelikte fetusta intrakraniyal kanama tanısı (USG ve Fetal MRI ile) konulduğunda aileye gebelik tahliyesi seçeneği sunulabilir, gebeliği devam ettirmek isteyenlerde 1g/kg/hafta IVIG tedavisine başlanır ve 34. gebelik haftasında sezaryen ile doğum gerçekleştirilir.²⁹ Önceki gebeliklerinde FNAIT öyküsü olan olgularda, İKK öyküsü yoksa (standart risk) 24 gebelik haftasında 0.5g/kg/hafta IVIG tedavisine başlamak, 2-4 hafta arayla fetal intrakraniyal kanama açısından ultrasonografi ile takip etmek ve 36-37.gebelik haftalarında doğurtmak önerilmektedir.²⁹ Önceki gebeliklerde

İKK öyküsü varsa (yüksek risk) 12-16 gebelik haftalarında 1g/kg/hafta IVIG tedavisine başlamak, 2-4 hafta arayla fetal intrakraniyal kanama açısından ultrasonografi ile takip etmek ve 36.gebelik haftasında doğurtmak önerilmektedir.²⁹ FNAIT'li gebeliklerde önerilen antenatal takip şeması Figür 1'de gösterildi. ²⁹



FNAIT: Fetal/neonatal alloimmun trombositopeni; İKK:İntrakraniyal kanama; CS: sezaryen

Figür 1: Fetal/neonatal alloimmun trombositopenide önerilen antenatal takip şeması

Kaynaklar

- 1- Winkelhorst D, Oepkeskey D (2020) Fetal Platelet Disorders. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice, Third Edition*. London, Elsevier Limited pp 497- 507
- 2- Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. (2008) Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early Hum Dev*.84:499–506
- 3- Cines DB, Levine LD (2017) Thrombocytopenia in pregnancy. *BLOOD*, 130: 2271 - 2277
- 4- Madazlı R (2021) Hematolojik hastalıklar. In Madazlı R(eds). *Gebelik ve Sistemik Hastalıklar İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi*, pp 97-124
- 5- ACOG Practice Bulletin Number 207 (2019) Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 133:e181-e192
- 6- Fogerty AE (2018) Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. *Medicine Reviews*, 32: 225–229
- 7- Samuels P (2021) Hematologic Complications of Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition* Philadelphia, Elsevier pp 954- 971
- 8- Goldman BG, Hehir MP, Yambasu S et al (2018) The presentation and management of platelet disorders in pregnancy. *Eur J Haematol*, 100:560–566
- 9- Neunert CE, Cooper N (2018) Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 568–575
- 10- Eslick R, McLintock C (2020) Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy, *Platelets*, 31: 300-306
- 11- Brojer E, Husebekk A, De M et al (2016) Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Pathogenesis, Diagnostics and Prevention .*Arch Immunol Ther Exp*, 64:279–290
- 12- Bonstein L, Haddad N (2017) Taking a wider view on fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Thromb Res*, 151 (Suppl. 1): S100–S102
- 13- Sachs UJ (2013) Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Thromb Res* 131 (Suppl. 1): S42–S46
- 14- Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL (2021) New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*, 225:120-127
- 15- Tiller H, Killie MK, Husebekk A, et al. (2012) Platelet antibodies and fetal growth: maternal antibodies against fetal platelet antigen 1a are strongly associated with reduced birthweight in boys. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 91:79–86
- 16- Winkelhorst D, Oepkes D (2019) Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 58: 15-27
- 17- Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF (2019) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia:- recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol*, 185: 549–562
- 18- Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L et al (2010) Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia:systematic review. *BJOG*, 117: 1335–1343
- 19- Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G et al.(2007) A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*, 110:833–9
- 20- de Vos TW Winkelhorst D, de Haas M et al (2020) Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune. *Thrombocytopenia Transfusion and Apheresis Science* 59: 102704

- 21- Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A et al (2007) Costeffectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BJOG* 2007;114:588–95
- 22- Kjeldsen-Kragh J, Fergusson DA, Kjaer M et al (2020) Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review of impact of HLA-DRB3*01:01 on fetal/neonatal outcome. *Blood Advances*, 4(14):3368-3377
- 23- Radder CM, Brand A, Kanhai HH (2003) Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? *Vox Sanguinis*, 84: 318–325
- 24- Kjær M, Bertrand G, Bakchoul T et al (2019) Maternal HPA-1a antibody level and its role in predicting the severity of Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sanguinis*, 114:79–94
- 25- Regan F, Lees CC, Jones B et al. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists(2019) Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). Scientific Impact Paper No. 61. *BJOG*,126:e173–185
- 26- Noguésa N (2020) Recent advances in non-invasive fetal HPA-1a typing. *Transfusion and Apheresis Science*, 59:102708
- 27- Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A et al. (2017) Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood*.129:1538–1547
- 28- Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E (2017) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Exp Rev Hematol*, 10:729-737
- 29- Winkelhorst D, Oepkes D (2019) Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Clinical Disease and Management. In Kilby MD, Johnson A, Oepkes D (eds). *Fetal Therapy Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits*. Cambridge University Press, pp 99 – 109

Bölüm 26 | **Fetus Enfeksiyonları**

Rıza Madazlı

Embriyo, daha sonra fetus ve doğduktan sonra da yenidoğan, kendini pek çok ve farklı mikroorganizmadan – bakteri, virüs, mantar veya parazit, korumak zorundadır. Yaşamın, bu erken dönemlerinde karşılaşılabilecek mikroorganizmaların kaynağı, annenin kanı, doğum esnasında annenin genital ve rektal florası ve doğum sonrası da yenidoğanın yakın çevresi olabilir. İntrauterin enfeksiyonlar perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.¹ Fetusta enfeksiyon, herhangi bir sorun oluşturmamaktan, abortusa, intrauterin ölüme, konjenital anomalilere, yenidoğan döneminde enfeksiyonlara ve daha ileri yaşlarda sağlık ve siroz gibi problemlere kadar uzanan geniş bir spektrumda sorunlara neden olabilir.¹ Fetusta enfeksiyonun oluşabilmesi için, enfeksiyona neden olacak mikroorganizmaların fetusa ulaşması gerekir. Anneden fetusa enfeksiyonların geçiş yollarını başlıca dört grupta toplayabiliriz: 1- Transplasental, hematogen yol: Mikroorganizma fetusa plasenta yoluyla geçer. Bu geçişin gerçekleşebilmesi için mikroorganizmanın annenin kanında bulunması ve intervillöz mesafeye gelmesi gerekir. Anne kanında bulunan enfeksiyöz ajan, annede klinik (kızamıkçık gibi) veya asemptomatik (sitomegalovirüs gibi) enfeksiyona neden olur ya da anne taşıyıcıdır (hepatit B gibi). 2-Asendan yol: Vagina florasında bulunan mikroorganizmalar (potansiyel patojen) özellikle preterm erken membran rüptürü sonrası intraamniyotik enfeksiyona neden olarak fetusta enfeksiyon oluştururlar. 3-Direk geçiş, kontak yol: Fetusun doğum kanalından geçerken enfeksiyöz ajan ile direk teması ile gerçekleşir (B grubu beta hemolitik streptokok, Herpes simpleks virüs gibi) 4- İatrojenik: Çok nadiren intrauterin müdahaleler (amniyosentez vb.) nedeniyle fetusta enfeksiyon olabilir.²

Fetus enfeksiyonlarında, öncelikle enfeksiyöz ajan annede bulunmalıdır, bu ajan annede enfeksiyona neden olabilir (semptomatik veya asemptomatik) veya anne taşıyıcı olabilir. İkinci aşamada annedeki mikroorganizma fetusa geçmelidir, fetusta mikroorganizmanın varlığı fetal enfeksiyonu gösterir. Üçüncü aşamada ise mikroorganizmanın fetusta oluşturacağı hasar ve hastalık tablosu söz konusudur, fetusta mikroorganizmanın mevcudiyeti mutlaka hastalık oluşturacağı veya ciddi sorunlar yaratacağı anlamına gelmez. Maternal enfeksiyonun tipi (primer, sekonder veya tekrarlayan) ve geçirildiği gebelik haftası, enfeksiyonun fetusa bulaşma riski ve fetusta oluşturacağı hasarın derecesi açısından son derece önemlidir.² Fetusa etkili başlıca virütik hastalıklar ve olası olumsuz potansiyel sonuçları Tablo 1’de gösterildi.³ Fetus enfeksiyonlarında ultrasonografide bulgular ortaya çıkabilir (Tablo 2).⁴ Bu ultrasonografik bulgular spesifik bir enfeksiyonu göstermemekle birlikte, maternal enfeksiyonlar açısından değerlendirilme gerekliliğini ortaya koyar.

Tablo 1: Fetusa etkili başlıca virütik hastalıklar ve olası olumsuz potansiyel sonuçları**Beyin Hasarı***Intrakraniyal kalsifikasyon*

Sitomegalovirüs, Rubella virüs, Parvovirus B19, Zika virüs

Mikrosefali

Sitomegalovirüs, Rubella virüs, Herpes simpleks virüs, Zika virüs

Hidrocefali

Sitomegalovirüs, Rubella virüs, Herpes simpleks virüs, Parvovirus B19

Duyma Kaybı

Sitomegalovirüs, Rubella virüs, Herpes simpleks virüs, Zika virüs

Göz Hasarı

Sitomegalovirüs, Rubella virüs, Herpes simpleks virüs, Parvovirus B19, Varisella-zoster, Zika virüs

Kardiak Defekt

Rubella virüs, Herpes simpleks virüs, Parvovirus B19

Hematolojik Toksisite

Parvovirus B19, Human immunodeficiency virüs

Immünyetmezlik

Human immunodeficiency virüs

Kemik Lezyonları

Human immunodeficiency virüs, Herpes simpleks virüs, Zika virüs

Tablo 2: Konjenital enfeksiyonlarda ultrasonografi bulguları

Kranial Bulgular	Ekstrakranial Bulgular	Plasenta/Amnios sıvısı Bulguları
Ventrikülomegali	Fetal gelişim kısıtlılığı	Plasentomegali
Kalsifikasyonlar	Hiperekojen barsak	Plasenta kalsifikasyon
Intraventriküler sineji	Hepatomegali	Oligohidramnios
Beyincik anormallikleri	Splenomegali	Polihidramnios
Vermian hipoplazi	Karaciğer kalsifikasyon	
Serebeller hemoraji	Asit	
Kalsifikasyon	Perikardiyal efüzyon	
Kist	Cilt ödem	
Periventriküler psödokist	Hidrops veya fetal anemi	
Kortikal anomaliler		
Lisensefali-pakigri		
Oligo-/pakigri		
Polimikrogri		
Şizensefali		
Mikrosefali		

Sitomegalovirüs

Sitomegalovirüs (CMV), herpes virüs ailesinden büyük, zarflı, çift iplikli bir DNA virüsüdür. Tüm herpesvirüsler gibi primer enfeksiyondan sonra ömür boyu latent olarak kalır ve reaktif olabilir.⁴ Ayrıca farklı suşlarla re-enfeksiyon da görülebilir. Bulaş, yakın temas (özellikle çocuklarla), cinsel temas, kan transfüzyonu ve organ bağış yollarıyla olur.⁵ Virüs tükürük, idrar, kan, gözyaşı, semen, vaginal sekresyonlar ve anne sütünde gösterilmiştir.⁶ Toplumda seropozitiflik oranı yaş, düşük sosyoekonomik durum, 3 yaş altındaki çocuklarla temasla artmaktadır.⁶ Doğurganlık çağındaki kadınlarda seropozitiflik oranları %40-90 arasında bildirilmektedir.⁷ Kliniğimizde yapılan çalışmada CMV seropozitifliği %88.8 olarak saptandı.⁸ Toplumdaki bireylerin çoğu çocukluk döneminde virüs ile karşılaştıklarından doğurganlık döneminde seropozitiflik oranları yüksektir. Seronegatif olan kadınlara bulaşma çoğunlukla viremi olan çocuklar ile yakın temas veya cinsel yol ile olur.⁶ Gebelikte seronegatif kadınlarda serokonversiyon (primer enfeksiyon) oranı %1-4 arasında bildirilmektedir.⁷

CMV enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatiktir. Primer CMV enfeksiyonunun %5-30'unda hafif ateş, kas ağrısı, halsizlik, farenjit, servikal lenfadenopati, baş ağrısı, hepatosplenomagali ve cilt döküntüleri gibi nonspesifik klinik bulgular ve lenfositoz ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları gözlenebilir.⁵ Primer enfeksiyon sonrası virüs kişide ömür boyu kalır ve herhangi bir zaman reaktif olarak (rekürren enfeksiyon) asemptomatik veya klinik bulguları çok daha silik olan sekonder enfeksiyona yol açabilir.⁶

Anneden fetusa virüsün geçişi plasenta yolu ile olur ve gebelik haftası ilerledikçe geçiş artar.⁴ Primer maternal enfeksiyonda vertikal geçiş oranı ortalama %30-40; perikonseptiyonel ve 1. trimesterde %25-45, 2. trimesterde %45, 3. trimesterde ise %47-78 oranlarındadır.⁴ Sekonder maternal enfeksiyon (re-aktivasyon) primer enfeksiyona kıyasla 20-30 kat daha düşük oranda, ortalama %1-2 dolayında transplasental geçişe neden olur.⁹ Ancak unutulmamalıdır ki, reaktivasyon sırasındaki viremi de transplasental virüs geçişine yol açabilir. Konjenital CMV enfeksiyonu 1000 canlı doğumda 2-22 arasında bildirilmektedir.^{4,10} Enfekte yenidoğanların %10-15'i semptomatiktir.^{2,4} Semptomatik olgularda, sarılık, hepatosplenomegali, peteşi, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, katarakt, mikroftalmi ve miyokardit gibi klinik bulgular mevcuttur.¹⁰ Doğumda semptomatik olanların yaklaşık %20-30'u neonatal dönemde kaybedilir, %40-50'sinde ileride sensöronal işitme kaybı, koryoretinit, konvülsiyonlar, mental retardasyon ve mikrosefali gelişir.⁷ Doğumda asemptomatik olan yenidoğanların ise, yaklaşık %10'unda işitme kaybı ve %5'inde kognitif gelişim bozuklukları gelişir.⁷ Konjenital CMV enfeksiyonu sensöronal sağırılığın genetik olmayan en önemli nedenidir.⁴ Maternal sekonder enfeksiyonun fetusta ciddi nörolojik hasara yol açmayacağı kabul edilmektedir.⁷ Primer maternal enfeksiyon ne kadar erken gebelik haftalarında geçirilirse, fetustaki hasar da o kadar ağır olur.⁴ Doğumda ağır CMV semptomları olan yenidoğanların %70'inin perikon-

sepsiyonel, %20'sinin 1. trimesterde, %5'inin 2. trimesterde primer maternal enfeksiyon geçirdiği, prekonsepsiyonel ve 3. trimesterde geçirilen maternal enfeksiyonun ciddi sorunlara yol açmadığı bildirilmektedir.^{4,10}

Maternal CMV enfeksiyonu tanısı serolojik olarak konulur. Primer maternal enfeksiyon tanısı, gebelik öncesi seronegatif olduğu bilinen (IgG-/IgM-) bir gebede serokonversiyonunun (IgG+) saptanması ile konulur. Ancak serokonversiyonun tespiti seronegatif kadınların gebelik öncesi belirlenerek prospektif olarak takibi ile mümkündür. Gebelik öncesi immün durumu bilinmeyen kişilerde CMV enfeksiyonu tanısı serolojik olarak IgM antikorunun durumuna göre konulur. Ig M antikoruna %10 oranında sekonder (tekrarlayan) enfeksiyonlarda da müsbetleşir ve ayrıca primer enfeksiyon sonrası da uzun süre (bazen yıllarca) müsbet kalabilir.¹⁰ IgG ve IgM'in birlikte (+) olduğu durumlarda primer maternal enfeksiyon tanısı için IgG avidite testi yapılmalıdır. Yüksek avidite (IgG avidite indeksi>%60) geçirilmiş (3 aydan uzun süreli), düşük avidite (IgG avidite indeksi<%30) ise geçirilmekte olan akut enfeksiyonu gösterir.⁴

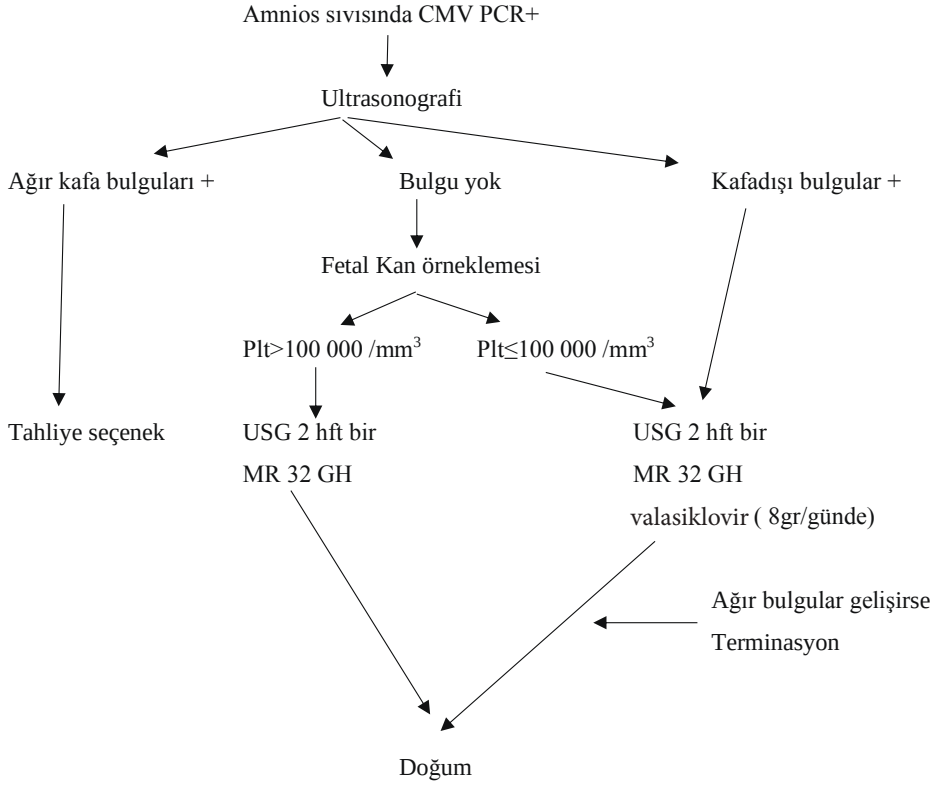
Akut maternal enfeksiyon tanısı konulan gebelerde ikinci soru fetal enfeksiyonun belirlenmesidir. Ventrikülomegali, periventriküler ekojenitede artma, intraventriküler sinejiler, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, karaciğerde kalsifikasyon, plevral veya perikardiyal effüzyon, hidrops fetalis, hiperkojen barsak, plasentomegali ve gelişim kısıtlılığı fetal enfeksiyon bulguları olarak sayılabilir.^{4,7} Ancak bu bulgular enfekte fetusların ancak %15 dolayında mevcuttur.¹⁰ Amnios sıvısında CMV izolasyonu (>103 kopya) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespiti fetal enfeksiyon tanısını koydurur.¹¹ Amnios sıvısında CMV-PCR testi %92-98 sensitivite ve %90-95 spesifite ile fetal enfeksiyon için tanı koydurucudur.⁷ Amnios sıvısında virüs tespiti için uygulanacak olan amniyosentez şüpheli primer enfeksiyondan 8 hafta sonra ve 20. gebelik haftası üzerinde yapılmalıdır.^{4,7} Amnios sıvısında CMV-PCR testinde yanlış-negatif sonuç üzerine en etkili faktörler, amniyosentezin enfeksiyondan 8 haftadan daha kısa süre içinde ve 18. gebelik haftasından önce yapılmasıdır.⁴ Amnios sıvısında CMV enfeksiyonu tespit edilmeyen olgularda da %1-5 oranında yenidoğanların enfekte olarak doğma olasılığı mevcuttur.¹²

Prenatal fetal enfeksiyonun belirlenmesi fetustaki hasarın ciddiyetini göstermez. Doğayısıyla ciddi zarar gören fetusları belirlemek amacıyla detaylı ultrasonografik değerlendirme ve fetal manyetik rezonans (MR) incelemesi önerilmektedir.^{4,12} Ultrasonografi ve fetal MR'da anormal kafa bulguları olmayan fetuslarda doğum sonrası ciddi problem olma olasılığı düşüktür.⁴ Ancak fetal MR bulgusu iştme kaybını dışlamaz.⁴ Enfekte fetuslarda patolojik ultrasonografi bulguları ileri gebelik haftalarında (32 hafta ve üzeri) da ortaya çıkabilir.^{4,12} Prenatal CMV enfeksiyonu tanısı konulan ancak ultrasonografi ve MR ile patoloji gözlenmeyen ve gebelik tahliyesi yapılmayan olgular, 2-3 hafta aralıklar ile ultrasonografik belirteçler açısından takip edilmelidir.⁴ Ultrasonografi ve fetal MR ile intrauterin kranial bulgulara sahip fetuslar kötü prognoza sahiptir ve gebelik terminasyonu seçeneği sunulabilir.^{4,10} Fetal kan örnekleme ile elde edilen fetal kanda trombosit sayımı, beta-2 mikroglobulin ve CMV IgM tespitinin prognoz üzerine katkısı belirsizdir.⁴

CMV ile enfekte fetusları 3 gruba ayrılabilir⁴ a-Aseptomatik; ultrason ve fetal MR sonuçları ve fetal kanda trombosit sayıları ve biyokimyasal bulguları normal olan fetuslar. Bu grupta prognoz iyidir, ancak işitme kaybı dışlanamaz, b-Hafif-orta semptomatik fetuslar; izole laboratuvar veya ultrason bulguları (hiperekojen barsak, hafif ventrikülomegali veya izole kalsifikasyon vb) olan fetuslar. Bu grupta prognoz belirsizdir, takipte ortaya çıkabilecek yeni bulgular prognozu daha belirgin hale getirebilir. Anti-viral tedavi önerilir, ancak tedavinin etkinliği tam olarak ortaya konulmamıştır. Terminasyon seçeneği sunulabilir c-Ağır semptomatik fetuslar; ağır serebral ultrasonografi bulguları (mikrosefali, ventrikülomegali, kortikal gelişim anomalileri, intraserebral kanama bulguları) ve trombositopenisi olan fetuslardır. Prognoz kötüdür, terminasyon seçeneği sunulmalıdır.

Maternal CMV enfeksiyonu profilaksisine yönelik seronegatif gebelerin gebelikleri süresince CMV bulaş riskini azaltmaya yönelik, çocuklarla yakın temasa girmemek ve hijyenik tedbirlere uymak gibi profilaktik önlemler almaları önerilmektedir.^{4,10} Maternal CMV enfeksiyonunda fetusa tranplasental geçişi azaltmak ve enfekte fetusu tedavi etmeye yönelik hiperimmünglobulin (IVIG) tedavisinin yararı randomize kontrolü çalışma ile gösterilememiştir.¹³ ABD’de yapılan çokmerkezli randomize kontrollü çalışmada, 24 gebelik haftasından önce maternal primer CMV enfeksiyonu tanısı konulan 394 gebenin 203’ü aylık 100mg/kg IVIG tedavisi alırken, 191’i plasebo grubunu oluşturdu. Maternal IVIG tedavisinin olumsuz perinatal sonuçlar ve enfeksiyonun fetusa geçişinin önlenmesi açısından yararı olmadığı saptandı.¹³ Dolayısıyla, maternal CMV enfeksiyonunda CMV-spesifik hiperimmünglobulin tedavisi, araştırma amacı dışında önerilmemektedir.⁴ Oral anti-viral valasiklovir tedavisinin (8gr/günde, 4gr günde 2 kere), virusun fetusa geçişini azalttığı ve enfekte fetusların tedavisinde de yararlı olduğuna yönelik yayınlar mevcuttur.^{14,15} Maternal primer CMV enfeksiyonunda anti-viral valasiklovir tedavisi kullanılabilir.⁴ Konjenital CMV enfeksiyonunun önerilen takip şeması Figür 1’de gösterildi.⁴

Maternal CMV taraması, fayda-maliyet’i karşılamaması, tedavisinin bulunmaması, gereksiz endişe ve girişimlere neden olabileceği gerekçeleri ile kılavuzlar tarafından önerilmemektedir.^{16,17,18} Ancak CMV taraması ile seronegatif grubun belirlenerek koruyucu önlemlerin alınması ve daha da önemlisi valasiklovir tedavisi ile ağır konjenital CMV enfeksiyonunun %58-71 oranlarında azaltılabilmesi, günümüzde gebelikte CMV taraması önerilerinin artmasına neden olmaktadır.¹⁹ CMV taraması yapılacaksa, tüm gebelere veya riskli grup olarak değerlendirilen üç yaş altındaki çocuklar ile sürekli ve yakın temas halinde olan gebelere ilk antenatal muayenede IgG ve IgM bakılarak, seronegatif olguların da serolojik olarak takibiyle yapılır. Seronegatif gebelerin 3 yaş altı çocuklar ile temas sonrası (alt bezlerini değiştirmek gibi) ellerini iyice yıkamaları, çocukların tükürüklerinin bulaşabileceği aletleri (oyuncakları gibi) temizlemeleri gibi koruyucu önlemler alınmaları önerilmektedir.^{4,16,17} Ultrasonografide fetusta patoloji (ventrikülomegali, kalsifikasyon, mikrosefali, ekojen barsak, fetal gelişim kısıtlılığı vb) gözlenen olgularda CMV enfeksiyonu araştırılması önerilmektedir.⁴



CMV, sitomegalovirüs; MR, manyetik renosans

Figür 1: Konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu takip şeması

Rubella (Kızamıkçık)

Rubella, togavirüs ailesinden zarflı, tek iplikli bir RNA virüsüdür. Rubella'nın tek doğal konağı insandır.⁵ Virüs damlacık yoluyla solunum sekresyonlarından alınır ve üst solunum yollarının lenf dokusunda çoğalıp hematojen olarak yayılır. Okul çağındaki çocuklarda ve kalabalık yaşanan ortamlarda salgınlar görülse de rutin çocukluk aşılama şemasındaki KKK (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak) aşısı ile büyük oranda korunma sağlanmıştır.⁵

Rubella genellikle hafif, kendini sınırlayan, tipik eritematöz makulopapuler döküntünün görüldüğü bir hastalıktır. İnkubasyon süresi yaklaşık 14-21 gündür. Akut enfeksiyon %25-50 oranında asemptomatik geçirilir.⁶ Semptomatik kişilerde ateş, halsizlik, subokspital ve postaurikular lenf nodları da dahil olmak üzere yaygın hassas lenfadenopati görülür. Döküntü yüzden başlayıp gövde ve ekstremitelere yayılır ve 1-3 gün sürer.⁶ Döküntüden yaklaşık 1 hafta sonra kadınlarda daha sık olmak üzere poliartralji ve art-

rit görülebilir. Daha nadir olmak üzere trombositopeni, perikardit, miyokardit, ensefalit görülebilir.⁶ Akut enfeksiyon tanısı, serolojik olarak IgM pozitifliği veya IgG titresindeki artışın gösterilmesi konulur.⁶ Akut enfeksiyon tanısı için IgG avidite testi yapılabilir. Yüksek avidite geçirilmiş (2 aydan uzun süreli), düşük avidite ise geçirilmekte olan akut enfeksiyonu gösterir.⁶ Yanlış pozitiflik ihtimali nedeniyle gebelikte rutin rubella IgM bakılması önerilmemektedir.^{4,5}

Yaygın olarak uygulanan aşılama programları nedeniyle doğurganlık yaşındaki kadınların tamamına yakını bağışıktır. Bağışıklık olmayan kadınlarda gebelik döneminde geçirilen akut rubella enfeksiyonu fetusta ciddi sorunlara yol açar.⁴ Fetal gelişim kısıtlılığı, sağırılık, kalp anomalileri (patent duktus arteriosus vb), göz anomalileri (katarakt, retinit vb), mikrosefali, serebral palsi ve mental retardasyon başlıcalarıdır.^{4,5} Virüsün fetusa geçişi transplasental yol ile olur ve diğer viral enfeksiyonların aksine virüsün fetusa geçişi gebelik haftası ilerledikçe azalır.⁴ Fetal enfeksiyon oranları 12 gebelik haftasından önce %90, 12-16 gebelik haftaları arasında %55 ve 16 hafta üzerinde %45 dolayındadır.⁴ Konjenital rubella sendromu başka bir deyiş ile fetusun enfeksiyondan zarar görme oranları ise 12 gebelik haftasından önce % 97, 12-16 gebelik haftaları arasında %20'dir, 16-20 gebelik haftaları arasında ise minimal bir sağırılık riski vardır.^{4,20,21} Prekonsepsiyonel ve 20. gebelik haftasından sonraki akut maternal rubella enfeksiyonu fetus açısından anlamlı bir risk oluşturmaz.⁴

Prenatal tanıda amnios sıvısında PCR ile virüs RNA'sına bakılır.⁴ Amniyosentezin 18. gebelik haftasından sonra yapılması önerilmektedir.⁴ Maternal enfeksiyon sonrası 6 hafta içinde yapılan amniyosentezde PCR testinin yanlış negatiflik riski vardır.²² Bundan dolayı amniyosentezin en az 6 haftadan sonra yapılması önerilmektedir.⁴ Ultrasonografi bulguları konjenital rubella sendromuna özgü değildir. Fetus üzerine olumsuz etkileri nedeni ile 16. gebelik haftasından önce geçirilen enfeksiyonda prenatal tanı uygulanmadan gebeliğin tahliyesi seçeneği sunulabilir.⁴ Gebelik öncesi canlı KKK aşısı rubelladan korunmada en etkin yöntemdir. Aşıdan sonra en az 1 ay gebe kalınmaması önerilse de, gebelik sırasında aşılananların fetuslarında konjenital rubella sendromu bildirilmemiştir.²³

Gebelikte serolojik Rubella taraması seronegatif gebeleri belirlemek ve doğum sonrası aşılanmalarını sağlamak amacıyla önerilmektedir.^{21,24,25} Ancak aşılama sistemlerinin düzgün olduğu ülkelerde rutin universal taramanın fayda-maliyet açısından anlamlı olmayacağı ve taramanın gerekmeyeceği yönünde de görüşler vardır.²

Varisella-Zoster (Su Çiçeği)

Varicella-zoster virüs (VZV), Herpesvirüs ailesinden bir DNA virüsüdür. Klinik olarak suçiçeği ve zona olmak üzere iki farklı tabloya neden olur. Bulaştırmıcılığı yüksek olan virüs damlacık yoluyla ve vezikül sıvısından yakın temasla alınır. Duyarlı ev halkında sekonder atak hızı %90'ların üzerine çıkmaktadır.⁵ Enfeksiyon geçirildikten sonra ömür boyu bağışıklık kalır.⁵ Virüs dorsal kök gangliada ömür boyu latent olarak kaldığından latent

virusun endojen reaktivasyonu sonucu zona gelişebilir. Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk çağında alınır ve su çiçeği aşısı rutin çocukluk aşılama programında bulunmaktadır. Erişkinlerin %90'ından fazlasının seropozitif olduğu bilinmektedir.⁵

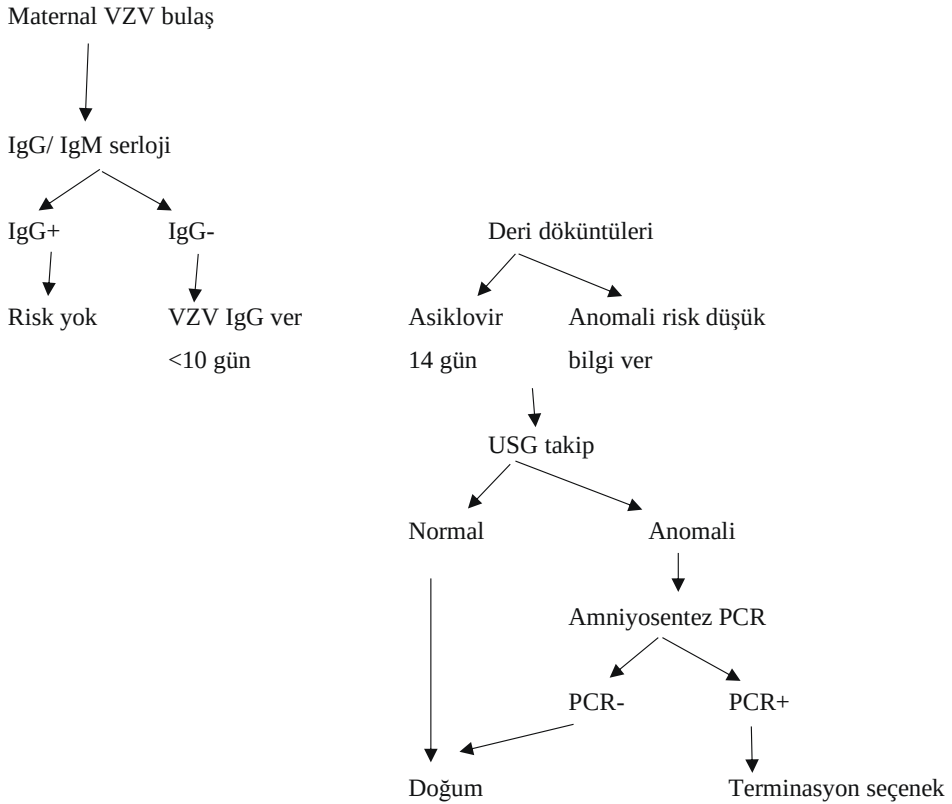
Sağlıklı kişilerde varisella enfeksiyonu, virüs alındıktan yaklaşık 15 gün sonra gelişir. Ateş, halsizlik, iştahsızlığın eşlik ettiği prodrom döneminden sonra kaşıntılı, papüler ve veziküler karakterde döküntü başlar. Döküntü baş ve enseden başlayıp gövde ve ekstremitelere yayılır. Lezyonların farklı evrelerde olması ayırt edici özelliğidir. Ciltte sekonder bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir. Genellikle 6. günde lezyonların tamamı krutlanmış olur ve bulaştırıcılık tüm lezyonlar krutlanınca sona erer.⁵ Erişkinlerde eşlik eden miyalji, artralji ve baş ağrısı görülebilir. Hastalar özellikle varisella pnömonisi açısından yakın takip edilmelidir. Bu durumda döküntü başladıktan 1-6 gün sonra öksürük, takipne, dispne ve bazen hemoptizi başlar.²⁶ Erişkinde varisella pnömonisinin mortalitesi %30'a varabilmektedir ve gebeliğin ciddi pnömoni riskini artırdığı bilinmektedir.²⁶ Gebelikte varisella enfeksiyonu geçirenlerin %10-20'sinde pnömoni gelişmektedir.^{6,26} Varisella enfeksiyonunun daha nadir komplikasyonları arasında ensefalit ve hepatit bulunmaktadır.⁶ Zona, latent virusun reaktivasyonu sonucu oluşup bir ya da daha fazla dermatomun tuttuğu alanda görülen ağrı, kaşıntılı veziküler lezyonlar ve parestezi ile karakterize olup genellikle kendini sınırlar. Bu lezyonlardan da virüs saçılımının olduğu unutulmamalıdır.⁵

Su çiçeği tanısı genellikle anamnez ve tipik döküntünün gözlemlendiği fizik muayene bulgularıyla konur.⁵ Tanıyı doğrulamak için vezikül sıvısında virüs DNA'sı PCR ile gösterilebilir.⁵ Ayrıca serolojik olarak VZV özgül IgM ve IgG antikorları çalışılabilir.

Gebelikte su çiçeği enfeksiyonu sıklığı 10.000 doğumda 1-10 arasında bildirilmektedir.⁶ Varisella çok bulaşıcı bir enfeksiyondur. Seronegatif bir gebe VZV enfeksiyonu olan biriyle yüz yüze 5 dakika veya aynı odada 15 dakika kalırsa bulaş açısından yüksek riskli olarak kabul edilmelidir.⁴ Konjenital varisella enfeksiyonu polihidramnios, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm ve varisella embriyopatisine neden olabilir.⁶ Konjenital varisella sendromu, fetusta kutanöz skarlar, ekstremitte hipoplazisi, kas atrofisi, mikrosefali, mikroftalmi ve psikomotor retardasyon yapabilir.^{5,6} Enfeksiyon, gebeliğin ilk 12 haftasında geçirildiğinde embriyopati riski %0.5, 13-20 haftaları arasında geçirildiğinde ise %2 oranındadır.⁴ Gebeliğin 20. haftasından sonra ise anomali riski yok denecek kadar azdır.⁴ Ancak gebeliğin 36 haftasından sonra geçirilen varisella enfeksiyonunda %50 oranında fetusa bulaşma ve yenidoğanda da %25 oranında klinik varisella olma riski vardır.⁴ Maternal zona enfeksiyonu fetusta herhangi bir sorun oluşturmaz.⁴

Fetusta enfeksiyonu belirlemek amacıyla amnios sıvısında PCR ile VZV DNA'sı bakılır.⁴ Amniyosentezde PCR pozitif olsa dahi fetusun zarar gördüğünü göstermez.⁴ Fetal varisella sendromunun tipik ultrasonografi bulguları polihidramnios, mikrosefali, hidrosefali, ekstremitte defektleri, fetal gelişim kısıtlılığı ve yumuşak doku kalsifikasyonlarıdır.²⁷ Ultrasonografi bulguları olamayan olgularda fetus enfeksiyonunu belirlemek amacıyla amniyosentez uygulanması tartışmalıdır.⁶ Gebeliğin ilk 20 haftası içinde geçirilen akut maternal enfeksiyonda fetusu korumaya yönelik varisella zoster immünglobulin (VZIG) veya oral asiklovir tedavisi önerilebilir.⁴ Ultrasonografisi bulgusu olmayan olgularda gebelik terminasyonu önerilmemelidir.⁴

Komplike olmamış varisella enfeksiyonu geçiren tüm gebelere oral asiklovir tedavisi önerilmektedir.⁵ Tedavi mümkünse döküntü oluştuktan sonraki ilk 24 saat içinde başlanmalıdır.⁵ Gebeler varisella pnömonisi açısından yakın takip edilmeli, pnömoni kliniği geliştiğinde intravenöz asiklovir tedavisine geçilmelidir. Bağışıklığı olmayan ve varisella enfeksiyonu olduğu bilinen bireye yakın temasta bulunan gebelere VZIG verilmesi önerilmektedir.⁵ Bu preparatın bulunamadığı durumlarda intravenöz immünglobulin (IVIG) verilmesi denenebilir. Maternal enfeksiyon doğumdan 5 gün önce ya da 2 gün sonraki süreç içinde gelişirse, yenidoğana neonatal varisella enfeksiyonunu önlemek amacıyla VZIG verilir.⁵ Eğer mümkünse doğum 5-7 gün ertelenebilir. Annenin tüm lezyonları krutlanana kadar bebekle yakın temastan kaçınılmalıdır.⁵ Bağışıklığı olmayan kadınlara gebelik öncesi iki doz canlı aşıyla bağışıklama önerilmektedir.⁵ Son aşılama sonrası en az 1 ay gebe kalınmamalıdır, gebelik sırasında aşılama önerilmemektedir.⁵ Maternal VZV bulaşı veya enfeksiyonunda takip şeması Figür 2’de gösterildi.



VZV, varisella-zoster virüs

Figür 2: Maternal varisella-zoster enfeksiyonu takip şeması

Parvovirüs B19

Parvovirüsler küçük, zarfsız DNA virüsleridir. İnsanda baskın olarak görülen patojen insan Parvovirüs-B19'dur.⁵ Virüs hızlı çoğalan hücreleri enfekte etmeye yatkındır. Virusun bağlandığı hücre reseptörü eritrosit P antijenidir.⁵ P antijeni ayrıca megakaryosit, endotel hücresi, plasenta, fetal karaciğer ve kalp hücrelerinde de eksprese edilmektedir.⁴ Parvovirüs-B19 damlacık yoluyla, enfekte kan ürünleriyle ve perinatal yolla bulaşabilir.⁶

Parvovirüs-B19 eritema enfeksiyozumun (beşinci hastalık) etkenidir. Beşinci hastalık çocukluk çağında yaygın olarak gözlenen bir viral enfeksiyondur.⁶ Bu hastalık, yüzde "tokatlanmış yanak" görünümü ve gövde ile ekstremitelerde dantel tarzı retiküler döküntülerle seyreder. Erişkin hastada bu tipik döküntüler çocuklardaki kadar sık görülmez. El, bilek ve diz eklemlerinde artropati daha sık karşımıza çıkar.⁶ Hastalık genellikle kendini sınırlar ancak altta yatan kronik anemisi olan kişilerde 1-2 hafta süren aplastik krize yol açabilir.⁶

Gebe popülasyonda seropozitiflik oranı %60-75 dolayında bildirilmektedir.²⁸ Sero-negatif gebelere bulaş çoğunlukla damlacık enfeksiyonu yolu ile olur ve gebelikte akut parvovirüs enfeksiyonu sıklığı %1-2 oranında bildirilmektedir.^{4,28} Kreş çalışanları ve öğretmenlerde serokonversiyon ihtimali daha yüksektir.⁵ Parvovirüs B19 için serolojik test (IgG ve M), şüpheli bulaş riski olan, maternal klinik semptomları bulunan ve fetusta hidrops fetalis saptanan olgularda yapılmalıdır.^{4,6} Şüpheli durumlarda seronegatif gebelerde serolojik testler 2-4 hafta sonra tekrarlanmalıdır.⁴ Akut parvovirüs enfeksiyonlarında yüksek oranda (%20-40) IgM yanlı negatifliği bildirilmektedir.²⁹ Yüksek enfeksiyon şüphesi olan olgularda IgM negatifse, PCR ile virüs DNA'sı, Ig G aviditesi veya amniyosentez ile amnios sıvısında viral DNA bakılmalıdır.^{4,29}

Akut maternal enfeksiyonda fetusa vertikal geçiş oranı %25-32 (yaklaşık 1/3) oranındadır.³⁰ Parvovirüs B19 fetus için teratojenik değildir, yapısal anomalilere neden olmaz.⁴ Fetusta oluşan ana problem fetal anemidir. Fetal hidrops gelişme oranı %4-13 dolayındadır, hidrops gelişirse de %50 fetal kayıp riski vardır.^{4,31} Fetal hidrops maternal enfeksiyondan yaklaşık 3-8 hafta sonra gelişir.⁶ Hidropsun spontan rezölüzyonun olduğu olgular da vardır.⁴ Hidropik fetuslarda ayrıca trombositopeni de mevcuttur ve fetal kan örnekleme yapılacaksa bu durum dikkate alınmalıdır.⁶ Hidrops gelişmeyen fetuslarda serebral hasar gözlenmez.⁴ Ancak hidrops uzun dönem nörolojik sekeler açısından bir risk faktörüdür (hidropik fetusların %10'unda nörolojik sorun) ve yenidoğanlar nörolojik gelişim açısından takip edilmelidir.⁴ Nadiren fetal miyokardit ve kalp yetmezliğine de neden olabilir.⁴

Maternal parvovirüs enfeksiyonu geçiren gebeliklerde, ultrasonografi ve MCA Doppler ile fetal anemi ve hidrops açısından 1-2 haftada bir, 8-12 hafta süresince fetuslar takip edilmelidir.⁴ MCA-PSV>1.5MoM saptanan olgularda fetal kan örnekleme ve intrauterin transfüzyon yapılmalıdır. İntrauterin kayıp oranı hidrops olan ve olmayan olgularda sırasıyla %30 ve %6 olarak bildirilmektedir.⁴

Human Immunodeficiency Virüs

Human Immunodeficiency Virüs (HIV) Retroviridae ailesinin lentivirüs alt ailesine ait zarflı bir RNA virüsüdür. Bulaşma, seksüel ilişki (özellikle homoseksüel), kan transfüzyonu, uyuşturucu enjeksiyonu ve anneden fetusa geçiş ile olur.² HIV vücuda girdikten sonra başta lenfoid dokular olmak üzere tüm vücuda yayılır. Başlangıçta ortaya çıkan hızlı virüs replikasyonu, bağışık yanıtın ortaya çıkması ve virionların lenfoid dokuda tutulması ile kısmen kontrol altına alınır. Sonrasında sürekli virüs replikasyonu ile birlikte, hastalık akut bir tablodan kronik bir hastalığa dönüşür. HIV zarf glikoproteini olan gp 120 ile CD4+ T lenfositlerinin üzerinde bulunan CD4+ reseptörlerine bağlanır.³² Bu bağlanma sonucunda hücre içine giren virüs zarfından soyunarak viral genomu serbest kalır. Genomik RNA'nın revers transkriptaz enzimi ile bir kopyası yapılır ve çift sarmallı DNA zinciri oluşturulur. Oluşan bu DNA nükleusa girer ve konağın kromozomuna entegre olur. Enfekte hücre herhangi bir nedenle aktive olunca viral proteinleri yapmaya başlar ve oluşan olgun virionlar konak hücreden tomurcuklanarak çıkar ve diğer hücreleri enfekte eder. Enfeksiyonun erken evrelerinde CD4 hücrelerinde oluşan viral replikasyon sonucunda oldukça yüksek seviyelerde viremi ortaya çıkar, p24 antijeni artar ve üç hafta içinde HIV'e karşı antikorlar gözlenmeye başlanır.³² Altı ay içinde olguların tümünde serokonversiyon oluşur.³² Antikorların ortaya çıkması ile kronik persisten enfeksiyon evresi başlar. CD4 hücrelerinde kayıp ve sitokin uyarımındaki azalma sonucu hücresel ve humoral bağışıklık sistemi etkilenecek fırsatçı enfeksiyonlar ve malignitelerin ortaya çıktığı ve mortalitenin yüksek olduğu son dönem olan acquired immunodeficiency sendromu (AIDS) dönemine ulaşılır. ³² Üç veya daha fazla antiretroviral ilacın birlikte kullanıldığı tedavi (HAART, highly active anti-retroviral tedavi) ile morbidite ve mortalitede büyük oranda düşüş sağlanmıştır. ³³

Dünya Sağlık Örgütü 2019 yılı verilerine göre HIV ile enfekte kişi sayısı yaklaşık 38 milyon, yeni tanı alan kişi sayısı 1.7 milyon, HIV enfeksiyonu nedeniyle kaybedilen kişi sayısı da yaklaşık 690.000'dir.³² Bu olguların en az %95'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır ve 19.2 milyonu kadındır.³² Ülkemizde 1985'ten 31 Aralık 2019 tarihine kadar resmi olarak bildirilmiş 24.237 HIV enfeksiyonlu olgu bulunmaktadır (Sağlık Bakanlığı, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı verileri).⁵ Dünya genelinden farklı olarak olguların yaklaşık %80'i erkektir. Ülkemizde HIV enfeksiyonlu hastaların %73'üne tanı konulmakta, tanı konulanların %92'si tedaviye erişmekte ve bu olguların en az %70'inde viral yük saptanamaz duruma gelmektedir. ⁵

Gebe popülasyonda HIV enfeksiyonu prevalansı Avrupa ülkelerinde %0.01 ile %0.3 arasında bildirilmektedir.³⁴ HIV pozitif olan bireylerin %20-25'i enfeksiyonlarından haberdar değildir.² Avrupa ülkelerinde, ilk defa HIV+ olduklarını gebelikleri esnasında öğrenen gebelerin oranı %13 ile 63 arasında değişmektedir.³⁴ HIV enfeksiyonu günümüzde kronik, yönetilebilir bir hastalık konumuna gelmiştir. Bu yüzden konsepsiyon öncesi çift-

lere uygun danışmanlık sağlamak kritik önem kazanmıştır. Antiretroviral tedavi (ART) alan HIV ile enfekte kadınların gebelik öncesi en az 3 ay arayla 2 kere viral yükleri negatif olduktan sonra gebe kalmaları önerilmektedir.⁶ Erkeğin HIV ile enfekte olup kadının olmadığı sero-diskordan çiftlerde önce erkekte viral supresyon sağlanmalıdır. Sonrasında sadece ovulasyonun pik yaptığı 2-3 günlük dönemde korunmasız ilişki önerilir.⁶ Daha güvenli olan diğer yol ise, HIV ile enfekte olmayan partnerin tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin ile profilaksi (PrEP = pre-exposure prophylaxis) olarak ilişkiye girmesidir.⁶ Bu yolla bulaş riskinin %96-99'a kadar azaltıldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir.³²

Tedavi almayan HIV+ anneden çocuğa enfeksiyonun geçiş oranları emziren gebelerde %25-40, emzirmeyenlerde %15 -20 arasındadır ve çoğunlukla doğuma yakın ve doğum sırasında gerçekleşir.² Maternal viral yük miktarı, normal doğum eylemi, erken membran rüptürü süresi, 32. gebelik haftası öncesi erken doğum ve emzirme anneden çocuğa bulaşma riskini arttıran faktörlerdir.³⁵ Anneden çocuğa geçiş oranları, maternal viral yükü azaltan (< 50 kopya/ml) etkin antiretroviral tedavi (HAART), uygun doğum yöntemi ve emzirmenin engellenmesi ile %1-2'lerin altına düşürülmüştür.^{2,36} Dolayısıyla antenatal dönemde HIV pozitif gebelerin etkin tedavisi (dolaşımdaki virüs miktarının 50 kopya/ml'nin altına indiren) yenidoğan enfeksiyonunun önlenmesi için en etkili yöntemdir. HIV pozitif gebelikler multidisipliner ekip anlayışı içinde enfeksiyon hastalıkları uzmanlarıyla birlikte takip edilmelidir. Kendi sağlığı açısından HAART tedavisi alan kadınların tedavilerine gebelikleri süresince ve postpartum dönemde devam edilmelidir.³⁵ HAART tedavisi almayan gebelere 20 ile 28 gebelik haftaları arasında HAART tedavisine başlanarak doğuma kadar sürdürülmelidir.³⁵ Kendi sağlıkları açısından HAART tedavisi almayan, viral yükü 10.000 kopya/ml altında olan ve sezaryen ile doğum yapacak gebelere 20-28 gebelik haftalarından başlanarak doğuma kadar zidovudine (300 mg günde iki kere oral ve doğum eyleminden 4 saat önce başlayarak doğum süresince infüzyon şeklinde) ile tek ilaç tedavisi, çoğul retroviral ilaç tedavisine alternatif bir yöntem olarak uygulanabilir.³⁵ Sezaryen ile 38 hafta içinde doğum önerilmektedir, viral yük miktarı 50 kopya/ml'nin altında olan ve etkin tedavileri yapılan olgularda normal doğum denenebilir.³⁵ Yenidoğanın emzirilmemesi ve en kısa sürede antiviral tedaviye başlanması önerilmektedir.³⁵ HIV ile enfekte anneden doğan bebekte bulaş riski düşükse (doğumda viral yük <50 kopya/mL) 4 hafta zidovudin tedavisi verilir.³² Bulaş riski yüksekse daha uzun süreli kombine tedaviler tercih edilir.³²

Gebelikte serolojik HIV taraması önerilmektedir.² Latent dönemde asemptomatik olması, gebelerin önemli bir kısmının hastalığından habersiz olması, tespiti durumunda uygun tedavi ile yenidoğan enfeksiyonunun büyük oranda önlenabilir olması nedenleriyle antenatal HIV taraması pek çok kılavuz tarafından önerilmektedir. Tarama, tüm gebelerin rutin antenatal taranması şeklinde olabileceği gibi, gönüllülük esasına dayanan tüm gebelerin bilgilendirilmesi ve arzu edenlerin taranması şeklinde de olabilir.^{35,37} Tarama yapılan grupta HIV prevalansı %0.01'in altında ise, rutin universal tarama yerine

yüksek riskli grupların taranmasının fayda-maliyet açısından daha etkili olacağı yönünde de görüşler mevcuttur.²

Zika Virüs

Zika virüs (ZIKV), flaviviridae ailesinden nörotropik bir virüstür. Bulaş sivrisinek ısırığı, kan transfüzyonu veya cinsel yolla olur.⁵ Afrika, Güneydoğu Asya ve Amerika'da salgınlar yapmaktadır. Enfekte olan yetişkinlerin %20-25'i semptomatik olur.⁴ Çoğunlukla hafif bir viral enfeksiyon olarak geçer. Klinik bulguları arasında ateş, döküntü, artralji, konjonktivit, miyalji ve baş ağrısı vardır.⁴ Guillain-Barré sendromu, meningoensefalit, transverse myelit gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir.⁵ Enfeksiyon tanısı semptomların başlangıcından sonraki ilk 7 gün içinde kan ve idrarda PCR ile ZIKV reverse transkripsiyon RNA'sı bakılarak konur.⁴ Yedi günden sonra serolojik testlere başvurulur. Serolojik testlerde diğer flavivirüslerle çapraz reaksiyon gelişebileceği unutulmamalıdır.⁵

Gebelerde ZIKV enfeksiyonu açısından bir farklılık yoktur.⁴ Klinik olarak ZIKV enfeksiyonu bulguları olan gebe endemik bölgede yaşıyor ya da endemik bölgeye seyahat öyküsü varsa semptomların başlangıcından sonraki 12 hafta içinde test edilmeli ve fetal ultrason ile değerlendirilmelidir.⁵ Asemptomatik olsalarda endemik bölgede yaşayan ya da endemik bölgeye sık seyahat eden gebeler ile şüpheli fetal ultrason bulguları olan gebeler de aynı şekilde taranmalıdır.⁴ Gebelerde ZIKV enfeksiyonunda sorun fetal enfeksiyon ve olası sonuçlarıdır. ABD'de Zika Pregnancy Registry'nin 443 ZIKV enfeksiyonlu gebelik sonuçlarına göre, fetusta ZKV'ye bağlı konjenital anomali oranı %6 olarak bildirilmektedir.³⁸ Birinci trimester enfeksiyonda bu oran %11 iken, geç ikinci ve üçüncü trimesterde %0 olarak saptanmıştır.³⁸ Ayrıca semptomatik ve asemptomatik gebelerde fetal anomali oranları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.³⁸

Konjenital ZIKV enfeksiyonda ön plana çıkan bulgular beyin anomalileridir. En belirgin olarak mikrosefali gözlenir.⁴ Ventrikülomegali, intrakranial kalsifikasyonlar, büyüme geriliği, işitme kaybı ve kalp defektleri de görülebilir.⁵ Amnios sıvısında ZIKV-PCR 20. gebelik haftasından önce bakılmamalıdır.^{4,39} Beyin anomalileri olan olgularda gebelik terminasyonu seçeneği sunulabilir. Şüpheli maruziyeti olan erkeklerin en az 3 ay, kadınlar ise 2 ay çocuk sahibi olmamaları önerilmektedir.³⁹

Koronavirüs

Yaşadığımız pandemiye yol açan Covid-19 enfeksiyonu SARS-COV2 isimli, mutasyona uğramış koronavirüs'un etken olduğu bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. İlk olarak 2019 yılının son günlerinde Çin-Hubei eyaleti Wuhan şehrinde akut solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır.⁴⁰ Etken olan koronavirüs RNA'lı bir virüs olup, Betacoronavirüs gen ailesi içinde yer almaktadır. Etken Ciddi Akut Solunum Yolları Sendromu etkeni koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır.⁴⁰ Zoonotik bir enfeksiyon olup, 2002

de tanımlanan SARS kuşlardan, 2012'de tanımlanan MERS-CoV develerden ve son etken yarasalardan insanlara yayılmıştır.⁵

SARS-CoV-2 üst solunum yollarındaki epitel hücrelerine Anjiotensin-Converting Enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanarak girer. Ana bulaşma yolu solunum yolları sekresyonlarıdır, nadiren dışkı-ağız yoluyla da bulaşır.⁵ Bulaşma hızı çok yüksektir. Tanımlanmasının 9. ayında tüm dünyada 30 milyon kişide hastalığa neden olmuş ve 1 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur.⁵ Mortalite hızı yaklaşık %2-3 dolayındadır.⁴¹ Ölüm oranları ile yaş arasında çok sıkı ilişki vardır. Dokuz yaş altında ölüm görülmez iken, 80 yaşın üstünde %15 civarındadır.⁴¹ Değişik tedavi yöntemleri kullanılmasına karşın henüz etkin bir tedavisi yoktur.⁴¹ Maske, sosyal mesafe, temizlik ve karantina etkin korunma yollarıdır.⁴¹ Sıklıkla ateş, öksürük, halsizlik, miyalji daha az sıklıkla baş ağrısı, ishal başlangıç yakınmalarıdır.⁵ Hastaların çoğunluğunda (%81) klinik seyir hafiftir.⁴² Pnömoni yok veya hafiftir. Olguların daha az bir bölümünde (%14) dispne, taşipne, azalmış SO₂ ve/veya akciğerlerde yaygın tutulum vardır.⁵ Olguların %5'i ise solunum yetersizliği, septik şok ve / veya çoğul organ yetersizliği ile seyreder.⁴² Yaş arttıkça ve ko-morbid hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik akciğer hastalıkları, hipertansiyon, kanser) varlığında mortalite daha sık görülmektedir.⁴² Tanı temas anamnezi, klinik bulgular, akciğer BT bulguları ve pozitif SARS-CoV-2 PCR ile konulur.⁵ PCR olguların 2/3'ünde pozitif sonuç vermektedir.⁵ Bu açıdan uygun klinik bulgular varlığında PCR pozitifliği ve/veya tipik akciğer BT bulguları ile tanı konulmaktadır.⁵ PCR için örnekler nazo-farengiyal alandan ve bronşlardan alınır. Anneden bebeğe bulaşmayı ortaya koymak için yenidoğanın farinksinden, umbilikal kord kanından, amniotik sıvıdan, anal bölgeden ve dışkıdan PCR çalışılmalıdır.⁴²

Gebelik, SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.⁴³ Gebelikte enfeksiyon, mekanik ventilasyon gereksinimi, yoğun bakıma yatış ve ölüm açısından gebe olmayanlara kıyasla daha risklidir.^{44,45,46} Dolayısıyla kovid enfeksiyonu geçiren gebeler, kovid hastalığının semptom ve bulgularının ağırlığı açısından yakından takip edilmelidir.⁴³ Gebelikte de olguların yaklaşık %75'i asemptomatiktir ve hospitalizasyon ihtiyacı yoktur.⁴³ Alfa ve delta varyantları ile oluşan kovid enfeksiyonu anne açısından daha ağır seyretmektedir.⁴⁷ Ancak perinatal sonuçlar açısından alfa ve delta varyantlarında klasik kovid enfeksiyonuna kıyasla anlamlı fark gösterilememiştir.^{43,47} Omikron varyantıyla olan enfeksiyonların tamamına yakını aşılanmış gebelerde gerçekleşmiştir ve enfeksiyon çok daha hafif seyretmektedir.⁴⁸ SARS-CoV-2 enfeksiyonunda plasentada inflamasyon ve hipoperfüzyona özgü histolojik anormallikler gösterilmiştir.⁴³ Pathirathnave ark'nın yaptığı meta-analizde, gebelikte geçirilen kovid enfeksiyonunun preeklampsisi (OR:1.39, 1.29-1.50), sezaryan doğum (OR: 1.67, 1.29-2.15), fetal distres (OR:1.66, 1.35-2.05), erken doğum (OR:1.86, 1.34-2.58), düşük doğum ağırlığı (OR: 1.69, 1.35-2.11), ölü doğum (OR:1.46, 1.16-1.85) ve yeni doğan bakım ünitesine yatış (OR: 2.12, 1.36-3.32) oranlarını anlamlı olarak artırdığı belirlendi.⁴⁹

Gebelikte kovid enfeksiyonunun tedavisi veya yönetimi gebe olmayanlar ile aynıdır.⁴⁶ Antiviral ajanlar, ve deksametazon kullanılabilir, oksijen satürasyonu 95'in üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır.⁴⁶ Düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikoagülan profilaksisi önerilmektedir.⁴⁶ Covid enfeksiyonunun kendisi erken doğum veya sezaryen endikasyonu değildir. ⁴⁶ Gebelikte Covid aşısının uygulanması kılavuzlar tarafından şiddetle önerilmektedir.^{50,51,52}

Toksoplazma

Toksoplazmozis, Toksoplazma gondii'nin oluşturduğu bir protozoon enfeksiyonudur. Toksoplazma gondii paraziti üç farklı formda bulunabilir. Tachyzoit formu, metabolik olarak aktif olan ve hızla çoğalan formudur. Enfeksiyonun akut döneminde kan ve lenf yoluyla konağın vücuduna dağılarak her çeşit çekirdekli hücreyi enfekte edebilir. Bradyzoit formu, konak hücre içinde (özellikle retina, beyin, miyokard ve iskelet kasında) kistler oluşturan formudur (doku kistleri). Bradyzoitleri içeren doku kistleri kronik veya latent enfeksiyonu ifade eder ve enfekte konakta ömür boyu kalır.⁵³ Parazitin üçüncü formu sporozoit formudur. Sporozoitler yalnızca kedi cinsi hayvanların gastrointestinal kanalında parazitin yaşam siklusundaki seksüel bölünme sonucu ortaya çıkar ve kedilerin gaitalarındaki ookistler içerisinde atılır. Kedi cinsi hayvanlar toksoplazma gondii'nin ana konağı ve taşıyıcısıdır. Diğer tüm canlılar ara konaktır. Kedi toprakta bulunan ookist veya kuş ve faredeki doku kistlerini alarak enfekte olur. Bu kistlerden, kedinin gastrointestinal kanalında canlı parazitler açığa çıkarak, seksüel bölünme ile çoğalır ve ookistler halinde dışkı ile atılır. Ookistler, dış ortama dirençlidir, nemli toprakta bir yıldan uzun bir süre canlılığını korur.⁵³ Çeşitli haşaratlar, kedi pisliğindeki ookistleri sebze ve meyvelere taşıyabilir. İnsanlara enfeksiyon oral yol ile bulaşır. Bulaşma, az pişmiş veya pişmemiş etlerdeki doku kistlerinin yenilmesi ile veya yıkanmamış sebze ve meyvelerin üzerindeki ookistlerin ağız yoluyla alınmasıyla olur.⁵⁴ Ayrıca, özellikle çocuklarda toprakta bulunan ookistlerin, toprakla oynadıktan sonra ellerin ağıza götürülmesi yoluyla da bulaşma olur. T.gondii enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatiktir ve farkedilmeden geçer.⁵⁵ Beş ile 18 gün süren (ortalama 9 gün) inkübasyon döneminden sonra bazı kişilerde halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı ve hafif ateş gözlemlenebilir.⁵⁵ Bu semptomlar çoğunlukla grip enfeksiyonu olarak değerlendirilir. Lenfadenopati saptanabilir, çok nadiren tek taraflı koryoretinitte neden olabilir.⁵⁵

Toksoplazma enfeksiyonu sıklığı, ülkeden ülkeye özellikle yemek alışkanlıklarına bağlı olarak büyük farklılıklar gösterir ve %10'dan az ile %90'nın üzerinde olmak üzere değişmektedir.⁵⁶ Doğurganlık çağındaki kadınlarda seronegatiflik oranı %10 ile 90, gebelikte akut toksoplazma enfeksiyonu sıklığı %0.6 (% 95 CI: % 0.4–0.7) ve konjenital toksoplazmosis sıklığı ise 10.000 canlı doğumda 1 ile 16 arasında bildirilmektedir.^{57,58} Kliniğimizde yapılan çalışmada toksoplazma seropozitifliği %26.9 olarak saptandı.⁸ Anneden

fetusa bulaşma ancak, gebelikte geçirilen akut toksoplazma enfeksiyonunda parazitemi esnasında parazitin plasenta yoluyla fetusa geçmesi ile olur. Konsepsiyondan önce geçirilen akut maternal enfeksiyon fetus açısından risk taşımaz.⁵⁶ Annedeki parazitemi çoğunlukla 3 hafta sürer. Bu dönemde parazit öncelikle plasentayı enfekte eder ve orada çoğalır. Eğer tedavi edilmez ise plasenta tüm gebelik süresince canlı parazit kaynağı olarak, fetusa parazitin geçmesine neden olur.⁵⁵ Fetusun enfeksiyon riski maternal enfeksiyonun olduğu gebelik haftasına bağlı olarak artar, ancak enfekte olan fetustaki hasarın şiddeti ise gebelik haftası ilerledikçe azalır.⁴ Dolayısıyla erken gebelik haftalarında fetusun enfeksiyon riski düşüktür ancak fetus enfekte olmuş ise hasarın derecesi yüksektir (12 gebelik haftasında %60 hasar, doğum öncesi %5'den aza iner).⁵⁹ Akut maternal enfeksiyonda parazitin fetusa vertikal geçiş oranları; ilk 7 haftada %2'nin altında; 7 ile 15 gebelik haftaları arasında %5 dolayında; 16 ile 25 gebelik haftaları arasında %20 dolayında; 28 gebelik haftası üzerinde %45 dolayında ve miada yakın dönemde ise %80 dolayında bildirilmektedir.⁵⁹ Li ve ark yaptıkları meta-analizde, akut maternal enfeksiyonda parazitin vertikal geçiş oranlarını 1., 2., ve 3. trimester için sırasıyla %5 (%95CI, 2–16), %13 (%95CI, 7–23), ve %32 (%95CI, 24–41) olarak bildirildi.⁶⁰ İntrauterin toksoplazma enfeksiyonu, abortus, fetal ölüm, gelişme kısıtlılığı ve semptomatik konjenital enfeksiyona yol açabilir.⁵⁵ Semptomatik konjenital enfeksiyonda hidrosefali, kranial kalsifikasyonlar, mikrosefali, psikomotor retardasyon, koryoretinit, miyokardit ve pnömoni gözlenir.⁵⁵ Konjenital toksoplazmozis olan olguların %5'inde ağır hasar saptanırken, %20 ile 30'unda 3 yaşına kadar intrakraniyal veya oküler lezyonlar ortaya çıkar.⁵⁵

Akut maternal enfeksiyonda, Ig M antikorları enfeksiyondan sonraki 5. günde müspetleşir ve 1. ayda maksimum seviyeye ulaşır daha sonra azalarak birkaç ay içinde negatifleşir.⁵⁴ Ancak son yıllarda kullanılan çok hassas testler ile akut enfeksiyondan sonra 2 yıla kadar müspet olarak saptanabilir.⁵⁴ Ig G antikorları, Ig M antikorlarından daha sonra ortaya çıkar ve enfeksiyondan sonraki birkaç hafta içinde müspetleşir, 2-6 ay içinde maksimum seviyesine ulaşır, yüksek seviyeler bir iki yıl devam eder ve daha sonra azalarak tüm yaşam boyunca belli bir düzeyde müspet olarak kalır.⁵⁴ Annede akut enfeksiyonun tanısı serokonversiyonun tespiti (Ig G negatifken pozitif olması) veya spesifik Ig M'in tespiti ile konulur.⁵⁴ Gebelikte bakılan tek kan örneğinde (gebelikten önceki veya gebeliğin başındaki değer bilinmiyorsa) Ig M'in müspet, Ig G'nin negatif olması çok büyük bir olasılıkla yeni geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir. Ig M ve Ig G'nin birlikte müspet saptandığı durumda ise 2-3 hafta sonra testi tekrarlayarak, antikor titresindeki artışı (en az 4 kat) göstermek gerekir.⁵⁴ Ayrıca IgG avidite testi ile maternal enfeksiyonun zamanlaması yapılabilir. Yüksek avidite geçirilmiş (3 aydan uzun süreli), düşük avidite ise geçirilmekte olan akut enfeksiyonu gösterir.⁵⁴ Gebeliğin 12-16 haftalarında saptanan yüksek IgG aviditesi akut maternal enfeksiyonu dışlar.⁴ Gebelikte akut maternal enfeksiyon şüphesi veya tanısı olan gebelerde, fetusun enfekte olduğunu belirlemek amacıyla amniyosentez yapılmalıdır.⁴ Amnios mayiinde toksoplazma PCR'in fetal enfeksiyonu be-

lirlemedeki sensitivitesi %81 ile 90, spesifisitesi ise %96-100 arasında bildirilmektedir.⁶¹ Amnios mayiinde PCR tekniği ile paraziti aramak, 18 gebelik haftasından sonra ve akut maternal enfeksiyondan en az 4 hafta geçtikten sonra yapılmalıdır.^{4,55} Ultrasonografide ventrikülomegali, intrakranial kalsifikasyonlar, mikrosefali, asit, hepatosplenomegali ve fetal gelişim kısıtlılığı fetal enfeksiyon lehine bulgulardır.^{4,55}

Toksoplazmanın antenatal serolojik taranması konusunda fikir birliği yoktur. Taramanın gerektiğini savunanlar ve buna karşılık fayda-maliyet açısından verimli olmadığını düşünenler vardır. İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve pek çok Avrupa ülkesinde rutin antenatal tarama önerilmemektedir.⁵⁵ Avusturya ve Fransa'da antenatal toksoplazma taraması yapılmaktadır.⁵⁵ Fransa'da uygulanan antenatal tarama yöntemi şu şekildedir: İlk antenatal muayenede (10 -12 gebelik haftasından önce) toksoplazma Ig G ve Ig M bakılır, seronegatif gebelerde 20-22. hafta ve 36-38. haftada tekrar IgG ve M'e bakılır. Antenatal taramanın yapılmasını önerenler; tarama ile gebeliğinde toksoplazma enfeksiyonu geçirmeye aday gebelerin belirlenerek koruyucu önlemlerin alınabileceğini, akut enfeksiyonun erken tanısı ile, tedavi / terminasyon seçenekleri sunularak, konjenital enfeksiyonlu doğan çocuk oranı ve enfeksiyonun uzun vadedeki sekellerinin önlenebileceğini düşünmektedir. Antenatal taramanın karşısında olanlar ise; hastalığın yaygınlığı ve saptanacak olgu sayısının mali açıdan ülke çapındaki taramayı karşılayacak düzeyde olmayacağı, gebelikte geçirilen toksoplazma enfeksiyonunun çocuk üzerine olumsuz etkisinin klasik bilgilerin ortaya koyduğu kadar fazla olmadığı, uygulanan tedavinin etkinliğinin yeterince açık olmadığı ve gereksiz gebelik sonlandırmalarına yol açabileceğini düşünmektedir.

Gebelikte akut maternal toksoplazma enfeksiyonunun yönetiminde amaç, öncelikle parazitin fetusa geçişini önlemek, fetus enfekte olmuş ise fetustaki hastalığı tedavi ederek doku hasarını önlemektir. Kullanılan ilaçlar, spiramisin ve sulfadiazin + primethamin kombinasyonudur. Spiramisin bir makrolid antibiyotiktir, antiparazitik aktivitesi ve plasentadan geçişi düşüktür, plasentada konsantre olur, dolayısıyla parazitin fetusa geçişini önlemek ve profilaksi amacıyla kullanılır.⁶² Sulfadiazin + primethamin kombinasyonu ise enfekte olmuş fetusun tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Prenatal sulfadiazin + primethamin tedavisinin konjenital toksoplazma enfeksiyonun ağırlığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.⁶² Fetusun enfekte olmasını önlemeye yönelik profilaktik tedavide, akut maternal enfeksiyondan (serokonversiyon) sonra kısa süre içinde başlanan (3-5 hafta) tedavinin "pencere döneminde" fetusa geçişi anlamlı olarak azalttığı bildirilmektedir.⁶² Profilaktik tedavi olarak öncelikle spiramisin kullanılmaktadır. Fransa'da yapılan TOXOGEST çalışmasında, sulfadiazin + primethamin uygulamasının, spiramisine kıyasla profilakside istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha etkili olduğu gösterildi.⁶³ Dolayısıyla sulfadiazin + primethamin kombinasyonu 2. ve 3. trimesterde profilaktik amaçla da kullanılabilir. ⁶³ Akut maternal toksoplazma enfeksiyonunda önerilen yönetim; en kısa süre içinde spiramisin 1 gr (3 milyon U) 8 saate bir tablet ile profilaksiye baş-

lamak, 18. gebelik haftasında amniyosentez yaparak amnios sıvısında toksoplama PCR bakmak, PCR negatif ise (fetus enfekte değil) doğuma kadar spiramisine devam etmek, PCR pozitif ise (fetus enfekte) sulfadiazin 1 gr, günde 3 kere + primethamin 50 mg günde 1 kere + folinic acid haftada bir 50 mg kombinasyon tedavisine başlamak doğuma kadar tedaviye devam etmek ve doğum sonrası da 1 yıl süre ile de çocuğun tedavisine devam etmektir.^{4,62} Fetus ultrasonografi ile 4 haftada bir takip edilerek, fetal gelişim, beyin ve göz değerlendirilmelidir.⁴ Fetal ultrasonografide bir sorun saptanmasa da, %30 oranda uzun dönemde sekel ve özellikle koryoretinit gelişme riski vardır.⁴

Sifiliz

Sifiliz, *Treponema pallidum* spiroketi tarafından meydana gelen bakteriyel bir enfeksiyondur. Bulaşma, çoğunlukla homo veya heteroseksüel cinsel ilişki yoluyla enfeksiyöz lezyon ile direk temas veya anneden fetusa intrauterin transplasental vertikal geçiş ile olur.⁶⁴ Sifiliz, değişik evreleri olan ve farklı organları ilgilendiren bir multi-sistem hastalığıdır. Primer sifiliz, spiroketin mukozal yüzeyden giriş yaparak özgün sifiliz şankrı ve lokal lenfadenopati oluşturması ile meydana gelir. Tedavi edilmeyen olguların yaklaşık %25'inde 4-10 hafta içinde yaygın mukalokutenöz döküntü, lenfadenopati, hepatit, glomerulonefrit ve nörolojik komplikasyonlar ile karakterize sekonder sifiliz oluşur.⁶⁵ Sekonder sifiliz 3-12 hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve uzun süreli latent period başlar.⁶⁵ Geç veya tersiyer sifiliz, tedavi edilmeyen olguların yaklaşık üçte birinde ilk enfeksiyondan 20-40 yıl sonra gummatöz, kardiyovasküler veya nörolojik komplikasyonlar ile ortaya çıkar.⁶⁴

WHO, 2012 yılında dünyada 930.000 maternal sifiliz enfeksiyonu olduğunu ve buna bağlı olarak 143.000 fetal kayıp, 62.000 neonatal ölüm, 44.000 erken doğum veya düşük doğum ağırlığı ve 102.000 konjenital sifiliz enfeksiyonu oluştuğunu bildirdi.²² Maternal sifiliz prevalansı Afrika ülkelerinde en fazla (%1.68), Avrupa ülkelerinde ise en az (%0.15) orandadır.⁶⁶ Türkiyeden yapılan bir çalışmada maternal sifiliz sıklığı %0.06 olarak bildirilmektedir.⁶⁷ Anneden fetusa transplasental enfeksiyonun geçişi gebeliğin ikinci evresinde artar ve primer ve sekonder maternal sifilizde %60-90, erken latent maternal sifilizde %40 ve geç latent maternal sifilizde %10'dan az oranlardadır.⁶⁸ Tedavi edilmeyen primer, sekonder ve latent maternal sifiliz enfeksiyonları erken ve geç fetal ölüm (%21-40), erken doğum ve düşük doğum ağırlığı (%6), neonatal ölüm (%9-20) hidrops fetalis ve yenidoğanda konjenital sifiliz enfeksiyonuna (%36) neden olabilir.^{69,70} Tedavi edilmeyen maternal sifiliz enfeksiyonlarının yaklaşık %31'inde 18 gebelik haftası üzerinde fetus immünolojik olarak olgulaştıktan sonra, fetusta ultrasonografik bulgular gözlenebilir.⁷¹ Ultrasonografi bulguları hepatomegali, kardiyomegali, fetal anemi (MCA PSV artışı), plasentomegali, polihidramnios, asit ve fetal hidropstur.^{4,71} Yenidoğanlarda konjenital sifiliz erken (< 2yaş) ve geç hastalık (> 2 yaş) olarak iki gruba ayrılabilir. Erken konjenital sifiliz

bulguları hepatosplenomegali, lenfadenopati, cilt lezyonları, ödem, döküntü, hemolitik anemi, trombositopeni ve rinittir.⁵⁴ Geç hastalık bulguları Hutchinson dişleri, keratit, sağırlık ve nörolojik bozukluklardır.⁷¹

Maternal sifilizin erken tanısı ve tedavisi (özellikle 28 gebelik haftasından önce) ölü doğum, perinatal mortalite ve konjenital sifiliz enfeksiyonu gibi olumsuz obstetrik sonuçları anlamlı olarak (%50'den fazla oranda) azaltır.^{70,71} Gebelikte önerilen sifiliz tedavisi tek doz intramusküler 2.4 milyon ünite benzatin G penisilin enjeksiyonudur.⁶⁸ Erken sifiliz olgularında 1 hafta sonra ilave 1 doz (2.4 milyon ünite) benzatin G penisilin uygulanmasını önerenler de vardır.⁷¹

Gebelikte ilk antenatal muayenede serolojik sifiliz taraması önerilmektedir.⁵⁴ Maternal sifiliz prevelansının çok düşük olduğu ülkelerde rutin antenatal sifiliz taramasının fayda-maliyet açısından anlamlı olmayacağı yönünde de görüşler vardır. Sifiliz taraması için kullanılan iki tip serolojik test mevcuttur; non-treponemal [rapid plasma reagin (RPR), the venereal disease research laboratory (VDRL)] ve treponemal [fluorescent-treponemal antibody-absorbed test (FTA-ABS), treponema pallidum hemaglutinasyon testi (TPHA)] testler. Non-treponemal testler daha ucuzdur. Bu testlerde sifiliz enfeksiyonunun neden olduğu doku hasarı sonucu ortaya çıkan lipidlere (kardiyolipin gibi) karşı oluşan antikorlar değerlendirilir ve sonuçlar titre olarak verilir. VDRL, primer sifiliz döneminde müspetleşir, titre hızla artar ve enfeksiyonun birinci yılında yüksek seviyede kalır, daha sonra yavaşça azalarak geç sifiliz döneminde düşük seviyelere iner ve %25 olguda negatifleşir.⁷¹ VDRL testi enfeksiyonun başlangıç haftalarında (primer sifilizin ilk bir iki haftası) negatif sonuç verebilir (yanlış negatif), lepra enfeksiyonu olanlarda, yaşlılarda ve enfeksiyöz mononukleaz'da ise pozitif olarak bulunabilir (yanlış pozitif). Primer ve sekonder sifilizde VDRL'nin sensitivitesi %100'e yakındır, geç sifiliz de ise %70 dolayındadır.⁷¹ Treponemal testlerde ise, patojen treponemaya karşı oluşan spesifik antikorlar değerlendirilir ve sonuç müspet veya negatif olarak verilir. Enfeksiyonu geçirenlerde treponemal testler yaşam boyu müspet kalır, dolayısıyla tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmazlar. Gebelikte sifiliz taraması için öncelikle non-treponemal testlerin uygulanması, pozitif sonuçların da treponemal testler ile teyit edilmesi önerilmektedir.⁷²

Listerya

Listerya monocytogenes gram pozitif, intrasellüler, aerob ve fakültatif anaerob gram-pozitif basildir. L.monocytogenes çevrede (toprak ve çürümüş bitkiler) yaygın olarak bulunur ve insanlara gıdalarla (sebzeler, et ve çiftlik ürünleri) bulaşır. Bakteriye taşıyan hayvanların dışkısı veya çıkartılarıyla bulaşan sebze ve meyvelerde (lahana, pırasa), pastörize edilmemiş sütte, kırmızı ette, tavuk etinde, deniz ürünlerinde ve yeterince işlenmemiş sütlerden yapılan peynirlerde bulunan bakteriler insanlarda listerya enfeksiyonuna (listeryozis) neden olabilmektedir. Listeryozis çoğunlukla yenidoğanlar, yaşlılar, hücresel

listeryozis bağışıklığı baskılanmış hastalar ve gebelerde görülür.⁵⁵ Dünya genelinde listeryozis'in yıllık insidansı 1-10/ milyon kişi arasında bildirilmektedir.⁷³ Gebelerde listerya enfeksiyonu sıklığı genel popülasyona kıyasla 16-18 kat daha yüksektir ve 100.000 doğumda 3-4 oranında bildirilmektedir.⁷³

Maternal enfeksiyonun tanısı zordur, asemptomatik olabileceği (yaklaşık 1/3'ü) gibi, hafif ateş, miyalji, sırt ve baş ağrısıyla seyreden grip benzeri bir klinik tabloya ve gastrointestinal semptomlara (diyare ve diğer) neden olabilir.⁷⁴ Anne açısından enfeksiyon ciddi bir sorun oluşturmaz, iyi seyirlidir, maternal mortalite ve ciddi morbiditeye genelde neden olmaz.⁷³ Maternal enfeksiyonda fetusa bulaş çoğunlukla hematogen yoldan plasentadan geçerek gerçekleşir, nadiren serviksten asendan yol ile de bulaş olabilir.⁵⁵ Maternal enfeksiyonda fetusa geçiş oranı yüksektir (>%90).⁷³ Fetal enfeksiyonda perinatal mortalite yüksektir, abortus, fetal ölüm, neonatal sepsis, menenjit ve neonatal ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açar.⁵⁵ Erken gebelik haftalarında geçirilen maternal enfeksiyonda fetal kayıp oranları artar, 1. trimesterde geçirilen enfeksiyonda %65 oranında abortus, 2. ve 3. trimesterlerde geçirilen enfeksiyonlarda ise % 26 oranında fetal kayıp bildirilmektedir.⁷⁵ Maternal listerya enfeksiyonu erken doğum ve fetal distres ile de ilişkilidir.⁷³ Yapısal fetal anomaliye neden olmamaktadır ve belirgin bir fetal ultrasonografi bulgusu yoktur.⁷³ Neonatal listeryosis erken (1-7 gün) ve geç (8-28 gün) başlangıçlı olabilir. Her ikisinde de neonatal mortalite (%20-60), sepsis, menenjit ve ciddi nörolojik sekel riskleri vardır.⁵⁵

Tanı, kan ve amniyos sıvısında kültür yapılarak konur. Listeriya'nın morfolojisi difteroidlere benzediğinden, mikrobiyoloji laboratuvarına listeriyosis şüphesi olduğu mutlaka bildirilmelidir. Tanıda serolojik testler etkin değildir.⁷³ Gebelikte nedeni belirlenmeyen ateşli olgularda listerya enfeksiyonundan şüphelenilmeli ve bu açıdan araştırılmalıdır.⁷³

Listeryozis önlenmesi için listerya ile kontamine olma ihtimali yüksek olan hazır gıda ve işlenmiş etlerin tüketiminin azaltılması ve genel yiyecek hijyenine dikkat edilmesi gereklidir. Listerya ile kontamine olma ihtimali yüksek olan ve gebelikte tüketiminden kaçınılması gereken gıdalar; Salam, sosis, sucuk gibi işlenmiş etler (bu gıdalar en az 74oC'de veya buharda pişirilerek tüketilebilir), dondurulmuş tütsülenmiş deniz ürünleri, pastoriye edilmemiş süt ve peynir, yıkanmamış çiğ meyve ve sebzedir (çiğ meyve veya sebze yerken soyulmuş veya kesilmiş olsa bile yemeden önce tazyikli suda yıkamak gereklidir).^{55,73}

Maternal listerya enfeksiyonunun yönetiminde öneriler^{55,76}; 1. Asemptomatik: Bir listeria salgınında kontamine olduğu bildirilen bir gıdayı tüketmiş olan bir gebeye asemptomatik olduğu sürece hiçbir test veya tedavi uygulanmaz. Gebeye 2 ay içerisinde listeryozis semptomları gelişmesi halinde tekrar başvurması söylenir. Bu gebeliklerde fetusun takibinde de herhangi bir değişiklik yapılmaz. 2. Afebril ve hafif semptomatik: Listeryozisi düşündüren ciddi semptomları veya ateşi olmayan bir gebeye nasıl yaklaşılabileceğini gösteren yeterli veri yoktur. Hafif gastrointestinal veya grip-benzeri semptomları (hafif miyalji, hafif bulantı, kusma veya diyare) olan bir kadın asemptomatik olgularda olduğu gibi sadece izlenebilir veya kan kültürü yapılabilir. Kültür sonuçlanana kadar bazı uzmanlar

antibiyotik uygulamazken, diğerleri antibiyotik tedavisine başlanmasını önermektedir.⁵⁵ Ancak bu yaklaşımın faydasını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Kan kültürü sonucunda listeryozisin saptanması halinde intravenöz ampicilin'i içeren standart antimikrobiyal tedaviye başlanır. Fetal iyilik halini değerlendiren testler, enfeksiyonun şiddeti ve gebenin klinik durumuna göre düzenlenmelidir. 3. Febril: Listeryozis ile ilişkili semptom ve bulguları olan bir gebede ateşin 38.1°C'nin üzerinde olması halinde hemen test yapılmalı ve olası listeryozis için tedavi başlanmalıdır. Tanı esas olarak kan kültürüyle konulur. Doğumun gerçekleşmesi halinde plasenta kültürleri alınmalıdır. Antibiyotik tedavisi başladıktan sonra kültür sonucu negatif gelirse antibiyotiğe devam edip etmeme kararı enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak verilmelidir. Listerya hücre içinde yaşar, bu nedenle enfeksiyon bakteriyostatik ajanlara cevap vermez. En iyi tedavi en az 14 gün süresince yüksek doz intravenöz ampicilindir (2 gr/8 saate bir).⁵⁵ Penisiline alerjisi olan gebelere trimetoprim-sülfametoksazol (8-10 mg/kg/gün, 2 doza bölünerek) 14 gün süresince önerilir.⁵⁵ Maternal listerya enfeksiyonu Sağlık Bakanlığı'na bildirilmesi zorunlu bir hastalıktır.

Kaynaklar

- 1- Piso B, Reinsperger I, Winkler R (2014) Recommendations from international clinical guidelines for routine antenatal infection screening: does evidence matter? *Int J Evid Based Health*, 12:50-61.
- 2- Madazlı R (2017) Maternal enfeksiyon taraması. In Madazlı R(eds). *Gebelikte Tarama ve Öngörü*. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, pp45-68
- 3- Auriti C, De Rose DU, Alessandra Santisi A et al (2021) Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *BBA - Molecular Basis of Disease* 1867:166-198
- 4- ISUOG Practice Guidelines (2020) role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56: 128-151
- 5- Erdem H, Tabak F (2020) Maternal ve Perinatal Enfeksiyonlar: Viral. In Madazlı R (eds) *Gebelik ve sistemik hastalıklar*. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, pp327-354
- 6- Benoist G, Leuruez-Ville M, Ville Y (2020) Fetal Infections. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice*, Third Edition. London, Elsevier Limited pp 508- 525
- 7- Naing ZW, Scott GM, Shand A ve ark.(2016) Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynecol*, 56: 9-18
- 8-Ozel A, Canday M, Yurtkal A et al (2021) Seroprevalence rates of Toxoplasma gondii, Rubella, Cytomegalovirus among first trimester pregnant women in Istanbul. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 10(1):22-25
- 9- Kenneson A, Cannon MJ. (2009) Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*, 17: 253-276.
- 10- Ross SA, Kimberlin D(2021) Clinical outcome and the role of antivirals in congenital cytomegalovirus infection *Antiviral Research* 191 105083

- 11- Johnson J, Anderson B, Pass RF (2012) Prevention of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Obstet Gynecol*, 55:521-30
- 12- Hui L, Wood G (2015). Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. *Prenat Diagn*, 35; 1-7
- 13- Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ et al (2021) A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection *N Engl J Med*. 385(5): 436-444
- 14- Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I et al (2020) Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 396: 779-785.
- 15- Faure-Bardon V, Fourgeaud, Stirnemann J et al (2021) Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy *Ultra-sound Obstet Gynecol*, 58: 576-5
- 16- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2000) Perinatal Viral and Parasitic Infections, ACOG Practice Bulletin, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, USA, 20th edition
- 17- Centres for Disease Control and Prevention (CDC)(2012). Preventing Congenital CMV Infection. <http://www.cdc.gov/cmvp/prevention.html>. Accessed 18.8.2012.
- 18- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SCOG) (2010) Cytomegalovirus infections in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 240:348-354.
- 19- Seror V, Leruez-Ville M, -zek A, Ville Y (2022) Leaning towards Cytomegalovirus serological screening in pregnancy to prevent congenital infection: a cost-effectiveness perspective. *BJOG*, 129:301-312.
- 20- Morgan-Capner P, Crowcroft NS, PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation.(2002) Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis public Heal*, 5: 59-71.
- 21- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SCOG) (2008) Rubella in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 30(2):152-158
- 22- Tang JW, Aarons E, Hesketh LM et al (2003) Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*, 23: 509-512.
- 23- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL et al. (2013) Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 14:62(RR-04):1-34.
- 24- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)(2008). Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11947/40145/40145.pdf>.
- 25- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2002) Practice Bulletin: perinatal viral and parasitic infections. Number 20, *Int J Gynaecol Obstet*, 76: 95-107.
- 26- Marin M, Güris D, Chaveset SS et al (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 22;56(RR-4):1-40.
- 27- Mouly F, Mirlisse V, M'eritet JF, et al (1997) Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 177: 894-898
- 28- Mossong J, Hens N, Friederichs V, et al (2008) Parvovirus B19 infection in five European countries: Seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiol Infect*, 136: 1059-1068.
- 29- Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ, et al (2011). False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *J Clin Virol*, 51: 115-120.

- 30-Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, et al (2012) Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn*, 32: 897–902
- 31- Simms RA, Liebling RE, Patel RR, et al (2009) Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. *Fetal Diagn Ther* 25: 373–378.
- 32- Tabak F (2019) HIV enfeksiyonu ve AIDS. *İnfeksiyon Hastalıkları*, 4. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevleri, pp 326-358.
- 33- Ray M, Logan R, Sterne JA et al (2010) HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*, 24:123-37.
- 34- European Centre for Disease Prevention and Control(ECDC)(2016) Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA. Stockholm
- 35- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2010) Green-top Guideline No. 39 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Management of HIV in Pregnancy
- 36- Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS et al (2008) Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *AIDS*, 22:973–81
- 37- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)(2015) Committee Opinion Number 635. Prenatal and Perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing: Expanded Recommendations
- 38- Honein MA, Dawson AL, Petersen EE et al (2017) Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA* , 317: 59–68.
- 39- ACOG COMMITTEE OPINION (2019) Management of Patients in the Context of Zika Virus. *Obstet Gynecol*, 134(3):e64.
- 40- Misra SS, Ahirwar AK, Sakarde A et al (2022) COVID-19 infection in pregnancy: a review of existing knowledge *Horm Mol Biol Clin Invest*, 1-6
- 41- Wu Z, McGoogan JM. (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Centre for Disease Control and Prevention. *J Am Med Assoc*,
- 42- Allotey J, Stallings E, Bonet M et al. (2020) Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370:m3320.
- 43- Di Girolamo R , Khalil A , Giuseppe Rizzo G et al (2022) Systematic review and critical evaluation of quality of clinical practice guidelines on the management of SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 30:100654. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100654
- 44- Carbone L, Esposito R, Raffone A, et al (2020) Proposal for radiologic diagnosis and follow-up of COVID-19 in pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 16:1-2. doi: 10.1080/14767058.2020.1793325.
- 45- Di Mascio D, D'Antonio F. (2021) Perinatal mortality and morbidity of SARS-COV-2 infection during pregnancy in European countries: Findings from an international study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 256:505-507
- 46- Jamieson DJ, Rasmussen SA.(2022) An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 226(2):177-186.
- 47- Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K. (2022) Severity of maternal infection and perinatal outcomes during periods of SARS-CoV-2 wildtype, alpha, and delta variant dominance in the UK: prospective cohort study. *BMJ Medicine*, doi:10.1136/bmjmed-2021-000053
- 48- Birol İter P, Prasad S, Berkkan M et al (2022) Clinical severity of SARS-CoV-2 infection among vaccinated and unvaccinated pregnancies during the Omicron wave. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 59(4):560-562

- 49- Pathirathna ML, Samarasekara BPP, Dasanayake TS et al (2022) Adverse Perinatal Outcomes in COVID-19 Infected Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare* 2022, 10:203
- 50- Centers for Disease Control and Prevention.(2021) Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently approved or authorized in the United States. 2021. Available at: [https:// www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinicalconsiderations/](https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinicalconsiderations/)
- 51- COVID RCOG.(2021) 19 vaccines, pregnancy and breastfeeding. 2021. Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/>
- 52- American College of Obstetricians and Gynecologists (2021) COVID-19 vaccination considerations for obstetricgynecologic care. Practice advisory. 2020. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19>
- 53- Saadatnia G, Golkar M (2012) A review on human toxoplasmosis, *Scand J of Infect Dis*, 44:11, 805-814
- 54- Madazlı R (2020) Maternal ve Perinatal Enfeksiyonlar: Bakteriyal. In Madazlı R (eds) *Gebelik ve sismik hastalıklar*. İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, pp303-326
- 55- Duff WP (2021) Maternal and Perinatal Infection in Pregnancy: Bacterial. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 1124- 1146
- 56- Torgerson PR, Mastroiacovo P (2013) The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*, 91:501–508
- 57- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C et al (2015) Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10. Art. No.: CD006171.
- 58- Rostami A, Riahi SM, Contopoulos- Ioannidis DG et al. (2019) Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 13(10):e0007807.
- 59- Dunn D (1999). Mother to child transmission of toxoplasmosis: risks estimates or clinical counselling. *Lancet*, 353:1829–33.
- 60- Li X-L, Wei H-X, Zhang H et al (2014) A Meta Analysis on Risks of Adverse Pregnancy Outcomes in Toxoplasma gondii Infection. *PLoS ONE* 9(5): e97775
- 61- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2013) Clinical Practice Guideline. Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(1 eSuppl A):S1–S7
- 62- Mandelbrot L (2020) Review:Congenital toxoplasmosis: What is the evidence forchemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn*, DOI: 10.1002/pd.5758
- 63- Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al.(2018) Prenatal therapy with pyrimeth-amine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmissionof toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*, 219:386.e1-386.e9
- 64- Kingston M, French P, Higgins S et al (2015) UK national guidelines on the management of syphilis 2015 *International Journal of STD & AIDS* 0(0) 1–26
- 65- Tsimis ME, Sheffield JS (2017) Update on Syphilis and Pregnancy. *Birth Defects Research*, 109:347–352
- 66- Wijesooriya NS, Roger W, Roach RW et al (2016) Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study *Lancet Glob Health*, 4: e525–33
- 67- EnsariT, Kırbas A,Erdoğan S (2015) An eight-year retrospective analysis of antenatal screening results for syphilis: is it still cost effective? *J Infect Dev Ctries*, 9:1011-1015
- 68- Braccio S, Sharland M, Ladhani SN (2016) Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis. *Curr Opin Infect Dis*, 29:268–274

- 69- Moline HR, Smith JF (2016) The continuing threat of syphilis in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 28:101–104
- 70- Qin J, Yang T, Xiao S et al. (2014) Reported Estimates of Adverse Pregnancy Outcomes among Women with and without Syphilis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(7): e102203
- 71- Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS (2020) Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient Disease. *Prenat Diagn*, 40(13):1703-1714
- 72- Lago EG (2016) Current Perspectives on Prevention of Mother-to-Child Transmission of Syphilis. *Cureus* 8(3): e525.
- 73- Craig AM, Dotters-Katz S, Kuller JA et al (2019) Listeriosis in Pregnancy: A Review. *Obstetrics and Gynecology Survey*, 74:362-368
- 74- Madjunkov M, Chaudhry S, Ito S (2017) Listeriosis during pregnancy .*Arch Gynecol Obstet* 296:143–152
- 75- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Vital signs: Listeria illnesses, deaths, and outbreaks—United States, 2009–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 62:448–452.
- 76- Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists (2014) Committee Opinion No. 614: management of pregnant women with presumptive exposure to *Listeria monocytogenes*. *Obstet Gynecol*, 124:1241–1244

Bölüm 27 | Monokoryonik İkiz Gebelikler

Rıza Madazlı

İkiz gebeliklerde zigozite gebeliğin oluşumundaki zigot sayısını, koryonisite ise plasentaların özelliğini tanımlar. Zigozite açısından ikiz gebelikler monozigotik (bir zigotdan oluşan, tek yumurta ikizleri) veya dizigotiktir (iki zigotdan oluşan veya çift yumurta ikizleri). İkiz gebelikler, tüm gebeliklerin yaklaşık %1-3'ünü oluşturur ve 2/3'ü dizigotik, 1/3'ü ise monozigotiktir.¹ Dizigotik ikizler iki farklı yumurtanın iki ayrı sperm ile döllenmesi sonucu oluşur ve ikizler birbirlerinden tamamen farklı iki ayrı kardeşler, tek ortak yanları gebelik süreçlerini anne karnında birlikte geçirmeleridir. Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin kullanımındaki yaygınlaşma ve ileri yaş gebeliklerindeki artışa paralel olarak dizigotik ikiz oranları artmaktadır.¹ Dizigotik ikizlerin sıklığı etnik grup [Siyah ırk (40/1000 doğum) > Beyaz ırk (10-20/1000 doğum > Sarı ırk (6/1000 doğum)], maternal yaş (35 yaş üzerinde %2 oranında), konsepsiyon şekli (ovulasyon indüksiyonunda %20) ve ailesel yatkınlığa bağlı olarak değişir.² Dizigotik ikizlik riskini arttıran faktörlerdeki ortak nokta, endojen veya eksojen gonodotropin yüksekliğine bağlı olarak ovulasyon sayısında artışa neden olmalarıdır.

Monozigotik ikizlerde tek bir yumurta, bir sperm tarafından döllenir ve gebelik normal tekil bir gebelik olarak başlar. Oluşan tek embriyo gelişim sürecinin erken bir evresinde iki fetusa ayrışır. Monozigotik ikiz oranı tüm dünyada sabittir ve 1000 gebelikte 3-5'dir (kabaca 250 gebelikte 1).³ Spontan monozigotik ikiz gebelik tesadüfen oluşur, fertilitite tedavisi dışında anlamlı bir risk faktörü yoktur. İn vitro fertilizasyon ve ovulasyon indüksiyonu monozigotik ikiz oranını sırasıyla 50 ve 25 doğumda 1'e yükseltmektedir.^{4,5}

Monozigotik gebelik memelilerde çok nadirdir. İnsan dışında, memelilerden bir tek 9-bantlı kertenkelede (*Dasypus novemcinctus*) monozigotik dördüz gebelik oluşmaktadır.⁶ Bahsedilen kertenkelede fertilizasyon sonrası oluşan zigot tubada bölünmeden implantasyona kadar 3-4 ay gibi uzun bir süre kalmaktadır.⁶ Bu geçen uzun sürenin monozigotik çoğul gebelik oluşumu üzerine etkili olduğu düşünülmektedir.⁶ Tek bir zigotun ikiye ayrışması (spliting) kendi başına patolojik bir durumdur ve mekanizması da tam olarak bilinmemektedir. Monozigotik ikizlerde kız çocuk oranları yüksektir.⁶ Kızlarda iki X kromozomundan birinin inaktive olmasının monozigoziteye neden olabileceği düşünülmektedir.⁶ Diğer bir olası mekanizma ise zona pellusidanın hasar görmesidir.⁷ İn vitro fertilizasyon yöntemlerinde zona pellusidanın yapısı ile oynamanın monozigotik ikiz oranlarında artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.⁷ Yumurtanın geç döllenmesi, blastokist aşamasında "inner cell mass'de" hasara neden olabilecek faktör-

ler (hipoksi gibi) veya hücrelerin birbirinden farklı olduğunu algılamasına ve bu yönde gelişmesine yol açabilen etmenler (genetik mutasyon, genetik kontroldeki bozukluklar gibi) monozigotik ikiz oluşumunda etkili olabilecek faktörlerdir.⁷

Koryonisite plasentaların özelliğini tanımlar. Dizigotik ikizlerde, her bir ikiz eşinin kendine ait plasenta ve amniyonu vardır ve dolayısıyla tamamı dikoryonik (DK) diamniyotiktir (DA). Monozigotik ikizlerde ise ayrışmanın olduğu zamana bağlı olarak amniyon ve plasenta sayısı belirlenir. Ayrışma fertilizasyondan sonraki ilk üç gün içinde, plasentayı oluşturacak hücreler farklılaşmadan önce olursa, her bir fetus kendi amniyon ve plasentasına sahip olur (DKDA). Ayrışma fertilizasyondan sonraki 4 ile 8. gün arasında, implantasyondan önceki blastokist aşamasında oluşursa, fetuslar kendi amniyonlarına sahiptir ancak plasentaları ortakdır (monokoryonik, diamniyotik, MKDA). Fertilizasyon sonrası 8. günden (implantasyon sonrası) sonraki ayrışmalarda amniyon ve plasenta da ortak olur (monokoryonik, monoamniyotik, MKMA), 12-13. günden sonraki ayrışmalarda ise yapışık ikizler söz konusudur.⁸ MK ikizlerin %98-99'u diamniyotik, %1-2'si monoamniyotiktir.⁹ Monozigotik ikizlerde ayrışma ne kadar erken olursa, ortak olarak paylaştıkları da o kadar az olmaktadır (Tablo 1).^{3,8} Spontan monozigotik ikizlerin %65'i MK (2/3'ü), %35'i DK; infertilite tedavisi sonrası oluşan monozigotik ikizlerin ise %80'i MK, %20'si ise DK'dir.^{3,10} MK plasenta varsa gebelik monozigotiktir. Dikoryonik plasentada ise gebelik mono veya dizigotik olabilir. DK gebeliklerin %14'ü (1/7) monozigotiktir.³

MK ikiz gebelik oranı 300 gebelikte 1'dir.³ Gebelik sonuçları açısından koryonisite zigoziteden çok daha önemlidir. MK ikizlerde perinatal mortalite DK'lerden yaklaşık 3-4 kat daha yüksektir ve bu artış zigoziteden bağımsızdır.^{2,11}

Tablo 1: Monozigotik ikizlerde ayrışma zamanına göre koryonisite ve amniyosite

Ayrışma zamanı fertilizasyon sonrası (gün)	1-3	4-8	9-13	>13
Evre	Morula	Blastosist, implantasyon	Inner cell mass 64	
Plasenta	Dikoryonik diamniyotik	Monokoryonik diamniyotik	Monokoryonik monoamniyotik	Monokoryonik monoamniyotik Yapışık İkiz
Monozigotik ikizlerin (%)	20-25 	70-75 	1-2 	1-3/100.000 

Zigoziteden bağımsız olmasının anlamı, DKDA monozigotik ikizlerin perinatal mortalitelerinin dizigotik ikizlerinkine benzer olmasıdır.¹¹ MK ikizlerde perinatal mortalitenin yüksek olması plasentalarının özelliğine ve plaseenta dolaşımının ortak olmasına bağlıdır. Sonuç olarak MK ve DK ikiz gebelikler perinatal sonuçları, oluşabilecek komplikasyonları ve gebeliklerin takibi açısından birbirinden tamamen farklı gebeliklerdir. Dolayısıyla ikiz bir gebe ile karşılaşıldığında öncelikli ve en önemli konu koryonisitenin doğru olarak belirlenmesidir.

Koryonisite ultrasonografi ile en doğru olarak erken gebelikte (6-14 gebelik haftaları arasında) belirlenebilir.¹² Gebeliğin erken döneminde koryonisitenin değerlendirilmediği veya belirtilmediği çoğul gebelik olgularının önemli bir kısmında gebeliğin daha ileri haftalarında koryonisiteyi doğru olarak belirleyebilmek mümkün olmayabilir. DK ikizlerde 6 ile 10. gebelik haftaları arasında gebelik keseleri arasında kalın bir septum vardır. Kalın septumun nedeni gebelik keselerini çevreleyen koryon frondosumdur, 9. gebelik haftasından sonra koryon frondosum, levae'ye dönüşür ve septum inceler.¹³ MK ise tek bir koryonik kese vardır, fetuslar arasında ince bir septum ve her iki yolk kesesini içeren tek bir ekstraamniyotik boşluk gözlenir. MK ikizlerde amnios zarını belirlemede yolk kesesi sayısı yol gösterici olabilir; 2 yolk kesesi gözleniyorsa diamniyotik, tek yolk kesesi varsa monoamniyotik olma olasılığı yüksektir.¹² 11 ile 14. gebelik haftaları arasında fetuslar arasındaki membranın plasentaya yapıştığı yer; DK ikizlerde kalın ve üçgen şeklindedir "Lambda işareti"; MK'lerde ise ince ve ters T şeklindedir.¹³ Lambda işaretinin koryonisiteyi belirlemedeki etkinliği %97 ile 100 arasında bildirilmektedir.¹³ Fetuslar arasındaki membran DK gebeliklerde daha kalın ve hiperekojendir. İkizler arasındaki membranın ortalama kalınlığı DK gebeliklerde 2.4 ± 0.7 mm, MKlerde ise 1.4 ± 0.3 mm dir.¹⁴

Monokoryonik Plasenta

MK plasenta her iki fetusun göbek kordonun bağlandığı tek bir plasenta kitlesidir. Ancak MK plasentaların %2-4'ünde ana kitleden farklı bipartit veya aksesuar lob olabilir.¹⁵ Aksesuar lob, MK plasentanın 2 ayrı plasenta kitlesi olarak algılanarak hatalı bir şekilde DK plasenta olarak değerlendirilmesine neden olabilir.

MK plasentada ikiz eşlerinin umbilikal kordlarının bağlandığı yerler arasındaki mesafe doğumda 4-25 cm arasında değişmektedir.¹⁶ Kordonlar arasındaki mesafenin 4 cm'nin altında olması kordonların yakın yerleşmesi olarak tanımlanmaktadır.¹⁷ Bu durum MKMA (%53) plasentalarda MKDA (%3) plasentalardan çok daha yüksek oranlarda saptanır.¹⁷ MK plasentalarda umbilikal kordların yakın yerleşimli olduğu durumlarda arterioarteriyal (AA) ve venövenöz (VV) anastomoz sıklığı da fazladır.¹⁶ Marjinal (plasenta kenarından 2 cm'den az mesafede) veya velamentöz (kordonun plasental diske gelmeden zarların üzerine girmesi) kordon insersiyonları MK plasentalarda DK ve tekil gebeliklere kıyasla daha yüksektir.¹⁷ MK plasentaların 10'da 1'inde ikizlerden birinde

velamentöz kordon insersiyonu bulunmaktadır.¹⁸ Velamentöz kordon insersiyonu ve plasantanın kordonlar tarafından eşit olmayan paylaşımı selektif fetal gelişim kısıtlılığı (sFGK) ve ikiz ikiz transfüzyon sendromu (TTTS) risklerini artırmaktadır.¹⁵ Velamentöz insersiyon ayrıca vasa previa riskini de artırır (25 velamentöz kordon insersiyonundan 1'inde vasa previa).¹⁵

MK plasentaların hemen tamamında 2 fetusun dolaşımı arasında plasentada anastomozlar vardır.¹⁷ Anastomozlar yerleşimlerine göre yüzeysel (plasantanın fetal yüzünde amnios zarının hemen altında) veya derin (kotiledonun derinliklerinde), tiplerine göre de AA, VV ve AV olarak üçe ayrılır.¹⁷ AA ve VV anastomozlar yüzeyseldir ve akım iki yönlüdür, AV anastomozlar ise derindedir ve akım arterden vene doğru tek yönlüdür. MK plasentalarda ortalama anastomoz sayısı 8.3 ± 5.2 'dir ve AV, AA ve VV anastomozlarının prevalansı sırasıyla %99, %95 ve %25'dir.¹⁵ Plasentadaki anastomozların tipleri ve özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2: Plasentadaki anastomozların tipleri ve özellikleri

Tip	Özellik	Etki	Sıklık
Arterioarteriyal	Yüzeysel	TTTS, TAPS korur	%95 MK plasenta
	İki yönlü	sFGK, küçük fetus yararına ölürse, yaşayanda morbidite artırır	plasenta başına sayısı az
Venövenöz	Yüzeysel İki yönlü	TTTS riskini artırır	%25 MK plasenta
Arteriovenöz	Derin	TTTS, TAPS	%99 MK plasenta
	Tek yönlü	sFGK risklerini artırır	

TTTS, ikiz ikiz transfüzyon sendromu; TAPS, ikiz anemi polisitemi sekansı; sFGK, selektif fetal gelişim kısıtlılığı

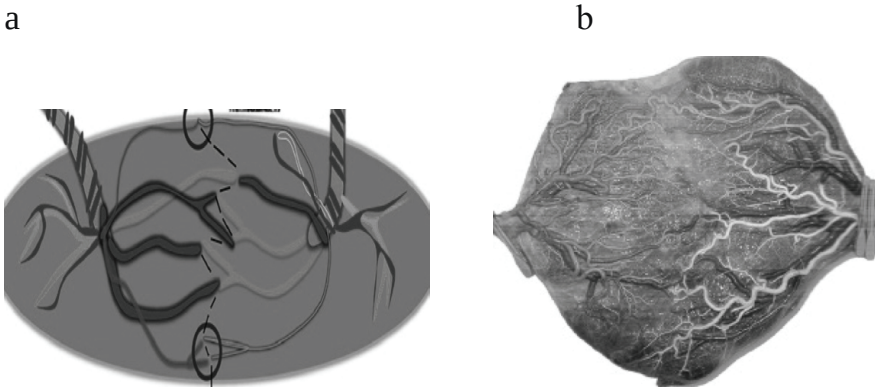
Arterioarteriyal Anastomozlar (AA): AA anastomozlar genellikle yüzeyseldir ve akımları da iki yönlüdür.¹⁷ MK plasentaların çoğunda bir tek AA anastomoz vardır.¹⁵ AA anastomoz iki yönlü kan akımı sayesinde ikiz eşlerini kronik kan transfüzyonu dengesizliği açısından korur.¹⁵ AA anastomoz olan plasentalarda TTTS ve ikiz anemi polisitemi sekansı (TAPS) gelişme riski azalır.^{19,20} AA anastomozun büyüklüğü derin tek yönlü AV anastomozun büyüklüğü ile orantılıdır.¹⁵ Plasantanın ikiz eşleri arasında eşit olamayan şekilde paylaşıldığı sFGK olgularında mevcut olan büyük AA anastomozlar küçük fetusun yararına kan akımını sağlar.¹⁵ Bu bulgu küçük fetusun umbilikal arter Dopplerinde diastol sonu akım

kaybı veya geçişi akım kaybı olarak gözlenir.²¹ Büyük AA anastomoz FGK fetus lehinedir, ancak fetus ölürse büyük damardan ani kan geçişi yaşayan fetus açısından sorun yaratır, ölüm veya hipoksik-iskemik beyin hasarına yol açar.¹⁵

Venovenöz Anastomozlar (VV): VV anastomozlar yüzeyseldir, akımları iki yönlüdür ve MK plasentaların 1/4-1/5'inde bulunurlar.^{17,22} VV anastomozlar TTTS riskini artırabilir.^{15,23} sFGK'da ise, küçük fetusun plasentadaki etkinlik alanını artırarak yararlı olabilir.¹⁵

Arteriovenöz Anastomozlar (AV): AV anastomozlar en sık gözlenen, derinde yerleşimli ve tek yönlü akımın olduğu anastomozlardır.¹⁷ Hemodinamik açıdan dengesizliğe yol açarlarsa TTTS ve TAPS gibi MK plasenta komplikasyonlarının gelişmesine neden olurlar.¹⁷ TTTS'de en az 1 tane tek yönlü AV anastomozu ve bunun neden olduğu hemodinamik dengesizliği düzeltebilecek yüzeysel AA ve VV anastomozlarda yetersizlik söz konusudur.^{15,17}

MKDA plasentalar 3 kısma ayrılabilir; her bir fetusa ait plasenta kısmı ve her iki fetusun birlikte paylaştığı ve dolaşımın arasında anastomozların olduğu ve total plasantanın %5-10'unu oluşturan üçüncü kısım.²⁴ MK plasenta üzerinde anastomozların olduğu ve genelde iki kordonun yapışma yerinin ortasından geçen hayali çizgiye vasküler ekvator denir ve burası ortak alanı temsil eder (Figür 1).²⁴ Komplikasyon gelişmeyen MKDA plasentalarda birkaç AV anastomoz ve genelde tek bir AA anastomoz bulunur, VV anastomozlar ise %20-25'inde mevcuttur.²⁵ AV anastomozlar tek yönlü akımlarından dolayı (arterden vene) ikizler arasında hemodinamik dengesizliğe neden olurlar. Ancak AA anastomozlar iki yönlü akımları ile oluşabilecek dengesizliği önlemeye çalışırlar ve koruyuculardır.²⁴



Figür 1: Monokoryonik plasenta üzerinde anastomozların olduğu ve genelde iki kordonun yapışma yerinin ortasından geçen hayali çizgi, vasküler ekvator (a- şematik gösterimi, b-plasentada görünümü)

Monokoryonik Plasentaya Özgü Komplikasyonlar

MK ikiz gebeliklerde plasentanın ortak olmasından kaynaklanan sorunlar;

- 1- İkiz ikiz transfüzyon sendromu (TTTS)
- 2- İkiz anemi polisitemi sekansı (TAPS)
- 3- Selektif fetal gelişim kısıtlılığı (sFGK)
- 4- İkiz ters arterial kanlanma sekansı (TRAP)
- 5- Fetustardan birinin ölümü
- 6- Monoamniyotik gebelikler

MK plasentaya özgü komplikasyonlarda fetuslar arasında plasentanın paylaşımı ve damar anastomozlarının özellikleri Tablo 3’de gösterildi.

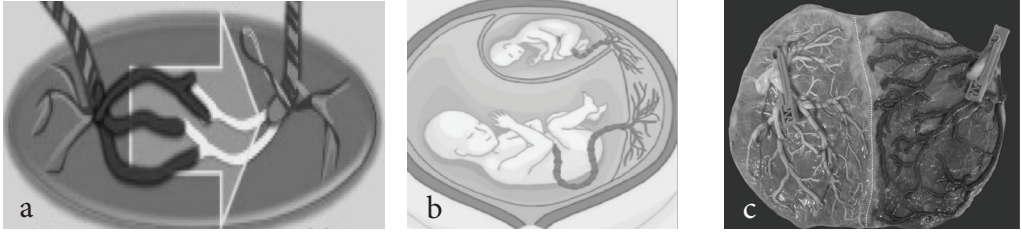
Tablo 3: Monokoryonik plasentaya özgü komplikasyonlarda fetuslar arasında plasentanın paylaşımı ve damar anastomozlarının özellikleri

		Damar Anastomozları			
		Dengeli	Dengesiz/Boyutu		
			Büyük	Küçük	Büyük ve küçük
Plasenta Paylaşım	Eşit	Normal	TTTS	TAPS	TTTS+TAPS
	Eşit değil	sFGR	sFGR+TTTS	sFGR+TAPS	sFGR+TTTS+TAPS

TTTS, ikiz ikiz transfüzyon sendromu; TAPS, ikiz anemi polisitemi sekansı; sFGK, selektif fetal gelişim kısıtlılığı

İkiz İkiz Transfüzyon Sendromu (TTTS)

TTTS, MK ikizlerin %10-15’inde genellikle 16-26. haftalar arasında gelişen bir komplikasyondur.²⁶ TTTS çoğunlukla MKDA ikizlerde gelişir, MKMA ikizlerde nadirdir.²⁷ Bunun nedeni, MA ikizlerde kordon insersiyonlarının birbirine yakın olması ve iki fetal dolaşım arasında büyük anastomozlar, özellikle de koruyucu AA anastomozlar bulunmasıdır.²⁷ TTTS plasentaya ait bir hastalıktır, sorun fetuslarda değil plasentadadır, fetuslar normaldir. MK plasentaların hemen tamamında her iki fetus dolaşımı arasında ilişkiyi sağlayan damar anastomozları mevcuttur. TTTS, plasentadaki mevcut anastomozlar yoluyla bir fetustan diğerine tek yönlü net kan akımının ve dolayısıyla hemodinamik dengesizliğin olduğu durumlarda gelişir (Figür 2).²⁶ TTTS’de plasentada AV anastomozlar olmasına karşın koruyucu AA anastomozlar yoktur.²⁵ TAPS’da da benzer anastomoz yapısı vardır ancak boyut olarak küçük ve sayıları da azdır.²⁴ TTTS’de tam kan geçişi olur ve sıvı yüklenmesine neden olur, TAPS’da ise anastomozların küçük boyutlu olmasından dolayı yalnızca eritrositlerin transfüzyonu söz konusudur.²⁴

**Verici****Alıcı**

Figür 2: İkiz ikiz transfüzyon sendromunda a- damar anastomozlarının özelliğinin şematik görüntüsü, b-TTTS şematik görüntüsü c--fetoskopik lazer kuagulasyonda Solomon tekniği (kuagule edilen damarlar arasında lazer ile bir hat çizilerek plasentalar ayrıştırılması)

Kan kaybeden diğer bir deyişle ikiz eşine kan veren fetus donör (verici), kanı alan fetus ise recipient (alıcı) olarak isimlendirilir.

Alıcı (Recipient) İkiz – Büyük Fetus

- Alıcı fetusun dolaşımındaki kan hacmi artar, kan koyu kıvamlıdır ve polisitemiktir. Artan kan hacmi ve vizkositesi nedeniyle kalbi fazla çalışmak sorunda kalır,
- Fetuslar arasında vazoaktif maddelerin transferi, özellikle alıcı fetusda kardiak disfonksiyona yol açar,
- İlave kan yoluyla gelen proteinlerin oluşturduğu osmotik basınç ve hacim yüklenmesi fazla miktarda idrar üretimine neden olur. Artan idrar üretimi amnios mayının artmasına ve polihidramnios a yol açar,
- Tedavi edilmez ise %70-90 oranında kalp yetmezliğinden kaybedilir.

Verici (Donor) İkiz – Küçük Fetus

- Verici fetus küçüktür, sürekli kan kaybına uğradığından anemiktir,
- Dolaşımdaki kan hacmi ve idrar üretimi azalmıştır,
- Sendromun ağır formlarında amnios sıvısı ileri derecede azalarak, amnios zarı ile sarılı bir halde köşeye sıkışır, “sıkışmış (stuck) ikiz”
- Tedavi edilmez ise fetusların %70-90’ı ağır anemi ve hipoksi nedeniyle kaybedilir.

Tanı

TTTS tanısı ultrasonografi ile konulur. TTTS olgularının %85’i 26 gebelik haftasından önce klinik bulgu verir.²⁴ Verici fetusda oligohidramnios, alıcıda ise polihidramnios vardır. Polihidramnios tanısı için en derin cep 20. haftadan önce ≥ 8 cm, 20. haftadan sonra ≥ 10 cm; oligohidramnios için ise gebelik haftasından bağımsız olarak ≤ 2 cm’dir.²⁴ Polihidramnios

tanısı için, erken başlangıçlı TTTS'de 16-18 gebelik haftasından önce en derin cebin ≥ 6 cm olarak kabul edilmesi önerilmektedir.³⁰ Verici fetus küçüktür ve amnios sıvısı daha konstante ve ekojeniktir.²⁴ Velemantoz kordon insersiyonu TTTS riskini artırır ve verici ikiz eşinde daha sıktır.²⁴ TTTS 5 evrede sınıflandırılmaktadır (Tablo 4).³¹ Hastalık basamak basamak ilerlemez ve 1. evreden doğrudan 4. evreye geçebilir.²⁴ Evreler daha çok hastalığın ağırlığını yansıtmaktadır; evre 1,2 izole hemodinamik bozukluğu; 3,4 ise hemodinamik bozukluğun yanı sıra plasenta disfonksiyonu ve eşit olmayan plasenta fonksiyon dağılımını yansıtır.³² Alıcı fetusta hidrops, mesanesinin ileri derecede dilate olması, kalbin hipertrofik, dilate ve diskinetik olması, triküspid yetmeziği ve duktus venosusda ters akımın saptanması, fetusta kalp yetmezliğini gösteren kötü prognostik bulgulardır.²⁶ Verici fetusta kalpte dilatasyon, boş mesane, hiperekogen barsak ve umbilikal arterde diastol sonu akım kaybı (AED) hipoksiyi gösteren kötü prognostik bulgulardır.²⁶

Tablo 4: İkiz ikiz transfüzyon sendromu, ikiz anemi polisitemi sekansı ve selektif fetal gelişim kısıtlılığı evrelemesi

İkiz İkiz Transfüzyon Sendromu Evrelemesi

- Evre 1 Poli/oligohidramnios, vericide mesane gözüküyor
- Evre 2 Poli/ oligohidramnios, vericide mesane gözüküyor
- Evre 3 Vericide UA AREFD, DV ters a dalgası
- Evre 4 İkizlerden birinde asit veya hidrops
- Evre 5 Fetustardan biri veya ikisi ölü

İkiz Anemi Polisitemi Sekansı Evrelemesi

- Evre 1 MCA PSV >1.5 MoM verici ve <1.0 MoM alıcı
- Evre 2 MCA PSV >1.7 MoM verici ve <0.8 MoM alıcı
- Evre 3 UA AREFD, DV ters a dalgası
- Evre 4 Vericide hidrops
- Evre 5 Fetustardan biri ölü

Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığı Evrelemesi

- Tip1 Küçük fetus UA'de diastolde akım varlığı
- Tip 2 Küçük fetus UA'de sürekli AREFD
- Tip 3 Küçük fetus UA'de aralıklı AREFD

AREFD, diastol sonu akım kaybı, ters akım; DV, duktus venosus; MCA PSV, orta serebral arter pik sistolik velosite

TTTS gelişimi öngörüsü için 1. trimester ölçümlerinin değerlendirildiği meta-analizde, 1. trimesterde fetustan birinin NT ölçümünün >95 persantil ve CRL ölçümleri arasında $>10\%$ fark olmasının TTTS gelişim riskini sırasıyla OR 2.29 ve OR 2.43 kat arttırdığı belirlendi.³³ Her iki yöntemin de öngöründe yeterince etkili olmadığı kabul edilmektedir.¹² İkinci trimesterde ikiz eşleri arasında TTTS kriterlerine ulaşmayan amnios sıvısı

farkı, genel anlamda sorun yaratmaz.¹² Ancak ikiz eşleri arasında 20. gebelik haftasından önce amnios sıvı farkının ≥ 4 cm olmasının TTTS riskini arttırdığı ve yakın takibi gerektiği bildirilmektedir.¹² Fetuslar arasındaki amnios zarının katlanması, amnios sıvı miktarları arasındaki farkın subjektif bir göstergesidir ve TTTS gelişimi açısından takip edilmelidir.²

Tedavi

Tedavi edilmeyen TTTS olgularında %90'lara varan oranlarda intrauterin veya neonatal ölüm ve yaşayanlarda da %50'lere yaklaşan oranlarda prematürite ve ikiz eşi ölümüne bağlı nörolojik hasar bildirilmektedir.^{2,24} TTTS'nin başlıca 2 tedavi yöntemi bulunmaktadır; seri amniyodrenaj ve plasentadaki damarların fetoskopik laser kuagülasyonu (FLK). Seri amniyodrenaj ile amnios sıvısının azaltılması, öncelikle polihidramniosla bağlı erken doğum riskini azaltmaktadır. Ayrıca kazanılan zaman sayesinde ilerleyen gebelik haftalarında fetoplasental kan hacminin artması plasentadaki anastomozların olumsuz hemodinamik etkisini azaltmaktadır.³⁴ Alıcı fetusda artan amnios sıvı miktarı, verici fetus plasentasını sıkıştırarak ve interamniyotik septumdaki yüzeysel venleri tıkayarak fetofetal transfüzyonun artmasına neden olmakta ve ayrıca alıcı fetus plasantasına bası yaparak plasentadaki dolaşımın fetusa yönlenmesine neden olmaktadır.³⁵ Amniyodrenaj yoluyla amnios sıvısı miktarı azaltılarak bu olumsuz gelişmelerin önlenmesine ve zaman kazanılmasına çalışılmaktadır.

Fetoskopik laser kuagülasyonu, plasentada bulunan ortak damarlar arasındaki ilişkiyi keserek, TTTS'nin oluşum mekanizmasının doğrudan tedavisine yönelik bir uygulamadır. Randomize kontrollü Eurofoetus çalışmasında FLK'nın seri amniyodrenaja kıyasla en az 1 fetusun survivi (%76 vs %56) ve yaşayanlarda nörolojik sorunlar (%6 vs %14) açısından daha etkili olduğu gösterildi.³⁶ Seri amniyodrenajın değerlendirildiği Cochrane derlemesinde, perinatal mortalite ve nörolojik sorun oranlarının %60 ve %50'lere ulaştığı belirlendi.³⁷ Sonuç olarak, 16-26 gebelik haftaları arasında tanı konulan TTTS olgularında 1. seçenek tedavi FLK'dır.^{2,12,24} Seri amniyodrenaj FLK uygulama olanağı yoksa denenebilecek bir methodur.

Fetoskopik Laser Kuagülasyon

İşlem öncesi ultrasonografi ile fetuslar, plasentanın yerleşim yeri, umbilikal damarların plasentaya girdiği yerler, amnios zarı ve amnios zarının plasentaya yapıştığı yer belirlenir. Ultrasonografi eşliğinde 1-3 mm çapında fetoskop ile alıcı fetusun (polihidramnioslu olan) amnios kavitesi içine girilir. Fetoskopun deliğinden NdYAG laser sokulur. Amnios zarının plasentaya yapıştığı yer, vasküler ekvator, boylu boyunca ultrasonografi ve direkt fetoskopla bakılarak değerlendirilir. Gözlenen yol boyunca koryonik plate üzerinde bir fetusdan diğerine geçtiği gözlenen damarlar (yaklaşık ortalama 8 adet) 1 cm mesafeden 3 saniyelik vuruşlar ile toplam 1000-4500 joul uygulanarak (30-50 Watt'da) kuagüle

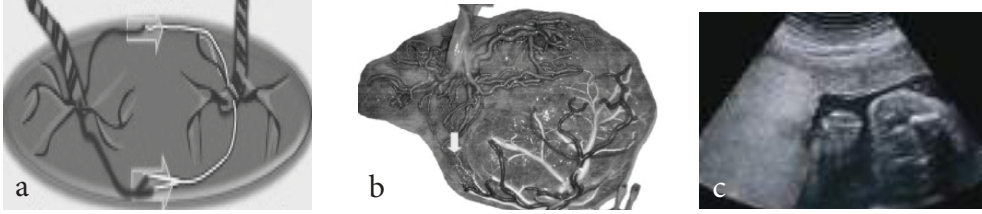
edilir.³ Damarların kuagülasyonu tamamlandıktan sonra amniyodrenaj yapılarak işleme son verilir. İşlem sonrası 2-3 hafta sonra genellikle fetusların amnios miktarları normal düzeylere gelmekte ve nadiren de küçük fetusun boyutları diğerine yaklaşmaktadır.³ Damarların kuagülasyonunda seçici (vasküler ekvator da fetuslar arasındaki anastomozların belirlenerek seçici olarak kuagüle edilmesi), sıralı seçici (anastomozlar sırasıyla AV, AA ve VV kuagüle edilir) ve Solomon tekniği (kuagüle edilen damarlar arasında laser ile bir hat çizilerek plasentalar ayrıştırılır) (Figür 2) ile yapılır.² Solomon tekniğinin diğer yöntemlere kıyasla daha etkili olduğu bildirilmektedir.²

Di Mascio ve ark'larının FLK uygulanan TTTS olgularının değerlendirildiği (26 çalışma, 2699 TTTS olgusunu) meta-analizlerinde; Quintero Evre 1, 2, 3 ve 4 TTTS olgularında en az 1 fetusun surviv oranları sırasıyla %86.7 (249/285) (%95 CI, 82.6–90.74), %85 (514/590) (%95 CI, 79.1–90.1), %81.5 (875/1040) (%95 CI, 76.6–86.0%) ve %82.8 (172/205) (%95 CI, 73.6–90.4) olarak bildirildi.³⁸ Yaşayan çocuğun olmadığı oranlar da Evre 1, 2, 3 ve 4 TTTS için sırasıyla %13.2 (95%CI, 9.6–17.4), %15.0 (%95CI, 9.9–20.9), %18.6 (%95 CI, 14.2–23.4) ve %17.2 (%95 CI, 9.6–26.4) olarak belirlendi.³⁸ Genel anlamda, Evre 2-4 TTTS olgularında FLK ile iki canlı fetüs oranı %60, tek canlı fetüs oranı ise %85'ler dolayında bildirilmektedir.^{3,38,39} Evre 1 TTTS olgularının yönetimi tartışmalıdır, konservatif bekleme ile FLK tedavisi arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir.^{2,38} Ancak Evre 1 olgular takipte cerrahi girişim gerektirebilir.²⁴

FLK tedavisi sonrası erken doğum oranları 28 hafta, 32 hafta ve 34 hafta öncesi için sırasıyla %17, %30 ve %50 dolayında bildirilmektedir.⁴⁰ İşlem sonrası erken membran rüptürü oranları ise %20-30 dolayındadır.⁴⁰ FLK işlemi sonrası genellikle ilk 1 hafta içinde gerçekleşen fetuslardan birinin kaybı %13-33 arasında bildirilmektedir.⁴¹ Umbilikal arterde AED ve selektif FGK fetal kayıp riskini artıran faktörlerdir.² FLK işleminin başarısız olma ve TTTS tekrarlama oranı %5-15 dolayındadır.^{2,3} Yaşayan çocuklarda uzun vadede nörolojik gelişim sorunu %4-18 dolayında bildirilmektedir.⁴² Hafif nörolojik gelişim sorunu %20-25'lerde,⁴³ ağır beyin hasarı oranları da %3-16 arasındadır.⁴⁴

İkiz Anemi Polisitemi Sekansı (TAPS)

TAPS, MK ikizlerde ortak plasenta ve damar anastomozlarından kaynaklanan diğer bir sorundur. Fetuslardan biri anemik, diğeri ise polisitemiktir. Burada, TTTS'ye kıyasla daha küçük çaplı ve az sayıdaki anastomozlar yolu ile fetuslardan birinden (verici), diğerine (alıcı) eritrosit geçişi söz konusudur.⁴⁵ TAPS'da plasenta kenarlarına yakın yerleşimli 3-4 adet küçük çaplı (<1mm) AV anastomoz ve %10-20'sinde küçük çaplı AA anastomoz vardır (Figür 3).^{27,45} Verici fetusda anemiye bağlı olarak hiperdinamik dolaşım, retikülositoz, kalp yetmezliği, fetal veya plasental hidrops gelişebilir.⁴⁵ Alıcı fetusda da hiperviskositeye bağlı olarak vasküler oklüzyonlar, cilt nekrozları, ekstremitelerde ve beyinde iskemik lezyonlar gelişebilir.⁴⁵



Verici Alıcı

Figür 3: İkiz anemi polisitemi sekansında, a- damar anastomozlarının özelliğinin şematik görüntüsü, b-plasenta görüntüsü, c- ultrasonografide anemik verici ikizin plasenta kısmı beyaz (hiperekojen) ve kalın

TAPS'da kan geçişinin yavaş olması ve kompasatuvar mekanizmaların devreye girmesi nedeniyle klinik seyir TTTS'ye kıyasla daha ağır seyreder.⁴⁵ MKDA ikizlerde TAPS sıklığı %5 olarak bildirilmektedir.³ TAPS, TTTS'de fetoskopik laser tedavisinden sonra 1-4 hafta içinde küçük anastomozların kuagule edilememesi nedeniyle %2-13 oranında iatrojenik olarak da oluşabilir.^{24,45}

TAPS, ikiz eşleri arasında amnios sıvıları ve büyüklüklerinde anlamlı bir fark olmadan Hb miktarlarında fark olmasıdır.⁴⁶ Olguların %40-63'ünde TAPS tanısı doğum sonrası konulmaktadır.⁴⁷ Doğum sonrası ikiz eşlerinin Hb değerleri arasında 8 gr/dl'de fazla fark ve retikülosit sayılarının oranının ≥ 1.726 olması TAPS tanısını koydurmaktadır.^{45,46} TAPS'ın antenatal tanısı için, Slaghekke ve ark. alıcı fetusta (polisitemik) MCA-PSV<1.0 MoM ve verici fetusta (anemik) >1.5 MoM olmasını önermektedir.⁴⁸ Delph konsensusuna göre, alıcı fetusta MCA-PSV<1.0 MoM ve verici fetusta MCA-PSV >1.5 MoM olması ve MCA-PSV'ler arasında >1 MoM fark olması tanı koydurucudur.⁴⁹ Anemik verici ikizin plasenta kısmı beyaz (hiperekojen) ve kalın, karaciğeri hiperekojendir, alıcı fetusun plasentası ise ince ve hipoekojendir (siyah) (Figür 3). Ayrıca hipoekojen karaciğer içinde hiperekojen venüllerin oluşturduğu "yıldızlı gökyüzü manzarası" görülebilir.³ TAPS'ın klinik evreleri Tablo 4'de gösterildi. TAPS herhangi bir gebelik haftasında ortaya çıkabilmekle birlikte, genellikle 26. haftadan sonra gözlenir ve klinik seyir ilerleyici bir özellik gösterir.³

TAPS perinatal mortalite ve beyin hasarına neden olabilir.³ Uzun vadede nörolojik gelişim bozukluğu verici fetusta alıcıya kıyasla daha yüksektir (%18 vs %3).³ Giorgione ve ark yaptıkları 506 TAPS (38 çılma) olgusunu içeren meta-analizde, spontan ve postlaser TAPS'da intaruterin ölüm oranları sırasıyla %5.2 ve %10.2, ve neonatal ölüm oranları da sırasıyla %4 ve %9.2 olarak saptandı.⁵⁰ Ağır nörolojik morbidite spontan ve postlaser TAPS'da sırasıyla %4 ve %11.1 olarak belirlendi.⁵⁰

TAPS tedavisinde konservatif bekleme, verici fetusa tekrarlayan intrauterin kan transfüzyonu, selektif fetosid ve FLK seçenekleri bulunmaktadır.³ Gebelik haftası, hastalığın ağırlığı, spontan veya iatrojenik oluşu, ilave sorunlar ve teknik olanaklara göre tedavi

seçeneği belirlenir. Bekleme tedavisi, hafif olgularda ve spontan resolüsyonun gözlemlendiği erken gebelik haftalarında (16-20. haftadan önce) tercih edilir.⁴⁵ Anemik fetusa intrauterine kan transfüzyonu ve aynı anda polisitemik olana da exchange transfüzyon denenebilir.⁴⁵ FLK kesin tedavidir ancak, küçük anastomozları tespit ederek kuagule edebilmek zordur ve TAPS'da FLK'nın etkinliğini gösteren yeterli sayıda veri yoktur.⁴⁵ Son seçenek olarak da fetustan birine (çoğunlukla verici) selektif fetosid uygulanabilir.⁴⁵

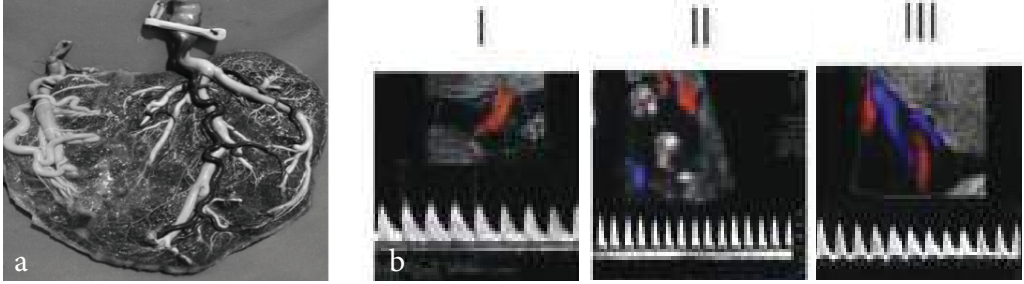
Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığı (sFGK)

Selektif fetal gelişim kısıtlılığı, fetustan birinde gelişim kısıtlılığı ve plasenta yetmezliği bulgularının bulunmasıdır. sFGK sıklığı tanımlanmasına da bağlı olarak MKDA ikiz gebeliklerde %10-20 arasında bildirilmektedir.⁵¹ ISUOG kılavuzuna göre sFGK tanısı, TTTS ve TAPS bulguları olmadan fetustan birinin tahmini ağırlığı (EFW) <10 persantil altında ve fetustan arası ağırlık farkının ≥ 25 (Büyük fetus EFW- Küçük fetus EFW / Büyük fetus EFW) olması olarak tanımlanmaktadır.⁵² Delphi konsensus kriterlerine göre de; TTTS ve TAPS bulguları olmadan fetustan birinin EFW'i 3. persantil altında olması veya alttaki kriterlerden ikisinin bulunması, a- EFW<%10 persantil, b-abdomen çevresi (AC)< %10 c-EFW farkı ≥ 25 d- umbilikal arter (UA) PI>95 persantil.⁵³

Ortak plasenta olmasına karşın fetustan birinin plasentadan daha az oranda faydalanması, fetustan plasenta üzerindeki yararlanım alanlarının farklılığından kaynaklanmaktadır.⁵⁴ Küçük olan fetusun ortak plasenta üzerindeki yararlanım alanı normal gelişim gösterenden çok daha küçüktür ve çoğunlukla da kordon insersiyonu eksantrik veya velamantöz yerleşimlidir (Aynı kaptan çorba içen 2 çocuktan birinin çorbadan çok daha fazla içmesi olarak düşünülebilir) (Figür 4).⁵⁴ Fetustan arası anastomozlar ve dolaşısıyla besin ve oksijen transferi klinik gidişatı belirleyen ana faktördür. Genel anlamda fetustan arası yeterli kan değişiminin olduğu gebeliklerde prognoz olumlu, az sayıda anastomozun olduğu durumlarda ise FGK fetus açısından olumsuzdur. Kordonlar arasında büyük AA anastomoz olması sFGK gebeliklerin prognozu açısından olumludur.⁵³ Fetustan dolaşımları arasındaki anastomozlar küçük fetusun besin ve oksijen alımına olanak sağlar.

sFGK gebelikler UA Doppler bulgularına göre 3 grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo 4, Figür 4);^{51,55}

- 1- Tip 1; Normal UA Doppler. Yeterli sayıda fonksiyonel AV anastomozlar vardır, direk AA ve VV anastomozlar yoktur.
- 2- Tip 2; UA'de absent (AED) veya ters akım (ARED) olması. Fetustan arasında büyük plasenta paylaşım farkı vardır. Az sayıda fonksiyonel AV anastomoz ve nadiren direk AA ve VV direk anastomoz vardır.
- 3- Tip 3; UA'de intermitant (değişken, aralıklı) AED veya ARED vardır. Büyük direk AA anastomoz vardır.



Figür 4: Selektif fetal gelişim kısıtlılığı, a- plasenta görüntüsü, b- Tiplerinin umbilikal arter Doppler bulguları

sFGK gebeliklerde perinatal sonuçlar UA Doppler sonuçları ile yakından ilişkilidir. Fetal surviv oranları Tip1, 2 ve 3 sFGK’de sırasıyla %97, %50 ve %80 dolaylarında bildirilmektedir.⁵⁶ sFGK gebeliklerin takibinde ana problem FGK olan fetusun intrauterin ölümü sonrası, büyük fetusda %15-20 oranında fetal kayıp ve %20-30 oranında da beyin hasarı gelişmesi riskidir.⁵⁴ Dolayısıyla bu tip ikiz gebeliklerin yönetiminde ana amaç, FGK fetusun intrauterin ölümlerle diğer fetusa zarar vermesini önlemeye yöneliktir.

Tip 1 sFGK, olguların yaklaşık 2/3’ünü oluşturur, çok iyi prognoza sahiptir ve olumsuz perinatal sonuç oranı %5’in altındadır.⁵¹ Gebeliğin yönetiminde müdahalede bulunmadan yakın takip (haftada 1 veya 2) önerilmektedir.^{51,54} Takipte nadiren TTTS, TAPS gelişebilir veya UA’de diastolde akım kaybı gelişerek Tip 2 veya 3’e ilerleyebilir.³ Townsend ve ark’nın 322 Tip 1 sFGK olgusunun (8 çalışma) değerlendirildiği meta-analizinde konservatif bekleme tedavisi ile bütünde, tek ve iki fetusda birden intrauterin kayıp oranları sırasıyla %3.1 (%95 CI, 1.1–5.9), %2.2 (%95 CI, 0.6–4.6) ve %1.9 (%95 CI, 0.6–3.8) olarak saptandı.⁵⁷ Yaşayanlarda neonatal mortalite ve ciddi nörolojik morbidite belirlenmedi.⁵⁷

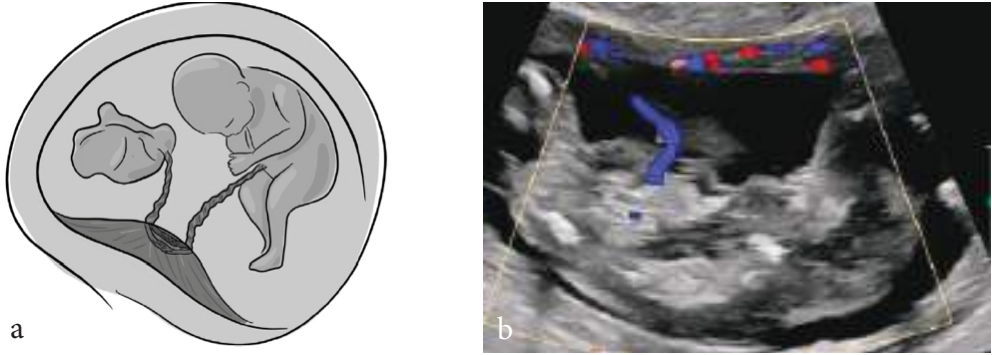
Tip 2 sFGK’da FGK olan fetusda UA’de AED vardır ve surviv oranları en düşük, %50 dolayındadır.³ Tekil gebeliklerdeki erken başlangıçlı FGK fetuslar gibi davranırlar ve gebelik de benzer olarak yönetilir. Fetusdaki hipoksi Doppler açısından öngörülebilir bir seyir izler ve duktus venosus Dopplerde a dalgasında ters akım olması ağır hipoksi bulgusudur.⁵⁴ Gebeliğin yönetiminde özellikle gebelik haftası ve küçük fetusun hipoksi durumuna göre hareket edilir. Genel anlamda FGK fetus açısından öngörülebilir yakın ölüm riskine, duktus venosusda a dalgasında bozulma veya kardiyotokografide deselerasyon ve ciddi variabilite kaybına kadar beklenir.^{3,54} Tip2 sFGK’da plasentadaki anastomozların kuagülasyonuna yönelik yaklaşım teknik olarak zordur ve başarı şansı da yüksek değildir.⁵⁴ Her iki fetusun yaşama şansının olmadığı gebelik haftalarında tercih edilebilecek yöntem ölüm riski yüksek olan FGK fetusun selektif redüksiyonudur.³ Townsend ve ark’nın 214

Tip 2 sFGK olgusunun (5 çalışma) değerlendirildiği meta-analizinde, konservatif bekleme tedavisi ile intrauterin ve neonatal ölüm ve nörolojik defisit olmadan surviv oranları sırasıyla %16.6 (%95 CI, 6.9–29.5), %6.4 (%95 CI, 0.2–28.2) ve %89.3 (%95CI, 71.8–97.7) olarak belirlendi.⁵⁷ FLK uygulanan olgularda %44.3 (%95 CI,22.2–67.7) oranında intrauterin ölüm, selektif fetosid uygulananlarda da %90.6 (%95 CI, 42.3–94.3%) oranında yaşayan ikiz-eşi saptandı.⁵⁷

Tip 3 sFGK yönetimi en karmaşık olandır. Tip3’de mevcut olan büyük AA anastomoz küçük fetusa 32 gebelik haftanın üzerine kadar yeterli oksijenizasyon desteğini sağlar.⁵¹ Ancak bu anastomoz fetal iyilik halinde ani bozulma ve her iki fetusdan birinde öngörülemez ani fetal kayıba da neden olabilir. Küçük fetusda ani kayıp oranı %15 dolayında bildirilmektedir.⁵¹ Büyük fetusda da küçüğün ölümü veya ağır bradikardisine bağlı olarak, akut fetö-feternal kan geçişi nedeniyle %20'lere varan periventriküller lökomalazi oranları bildirilmektedir.⁵¹ Çoğunlukla 32-34 gebelik haftasına kadar konservatif yönetim ile takip edilir ve doğurtulur.^{3,51} FLK veya selektif fetosid de tedavi seçenekleri arasında vardır.⁵⁴ Townsend ve ark’nın 170 Tip 3 sFGK olgusunun (6 çalışma) değerlendirildiği meta-analizinde, konservatif bekleme tedavisi ile intrauterin ve neonatal ölüm ve nörolojik defisit olmadan surviv oranları sırasıyla %13.2 (%95 CI, 7.2–20.5), %6.8 (%95 CI, 0.7–18.6) ve %61.9 (%95 CI, 38.4–81.9) olarak belirlendi.⁵⁷ FLK uygulanan olgularda %32.9 (%95CI, 20.9–46.2) oranında intrauterin ölüm, selektif fetosid uygulananlarda da %98.8 (%95 CI, 93.9–99.9) oranında yaşayan ikiz-eşi saptandı.⁵⁷

İkiz Ters Arterial Kanlanma Sekansı (TRAP)

İkiz ters arteriyel kanlanma sekansı (TRAP), monokoryonik ikizlerin %1’inde gözlenen ve akardiyak ikiz olarak da adlandırılan durumdur.⁵⁸ TRAP sendromunda multiple anomali-lere sahip kalbi gelişmemiş bir fetus (akardiyak monster, parazit) ile bu kitleyi plasentadaki vasküler anastomozlar yoluyla besleyen pompa fetusun varlığı söz konusudur (Figür 5). TRAP gelişimi için fetuslardan biri çok erken embriyonik dönemde ölür ve perfüzyonu yaşayan fetus (pompa fetus) tarafından plasentada mevcut AA anastomozlar yoluyla sağlanır.⁵⁸ Plasentada pompa fetusun arterindeki deoksijene kan AA anastomoz yoluyla ters yönlü olarak parazitik fetusun göbek kordonuna gider. Kordondaki UA'deki kanın akım yönü normalde fetusdan plasentaya doğrudur, TRAP’da ise akardiyak ikizin UA’indeki kanın akım yönü plasentadan fetusa doğru, ters yönlüdür. Akardiyak ikize umbilikal arterden gelen oksijenden fakir arteriyel kan, arteria ilaka kominis ve aorta üzerinden dolaşıma girer. Az miktarda mevcut olan oksijen vücudun alt kısmı tarafından kullanılır, bu da alt ekstremitelerin ve batının kısmen gelişimine izin verir, vücudun üst kısmı ise genelde gelişmez. Akardiyak fetusun venöz kanı da plasentadaki VV anastomoz yoluyla pompa fetusa geçer, dolayısıyla pompa fetusa umbilikal ven yoluyla gelen kanın oksijen seviyesi de düşüktür.⁵⁸



Figür 5: İkiz ters arteriyel kanlanma sekansı (TRAP) a-şematik, b-ultrasonografi görüntüsü

Akardiak ikiz yaşama bağdaşmaz. Pompa ikiz eşi için de risk oluşturur;⁵⁹ a- Kalp yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği ve polihidramnios b- Polihidramnios ve uterus distansiyonu nedeniyle erken doğum ve erken membran rüptürü, c- Akardiak ikizden gelen deoksijene kan nedeniyle hipoksi ve FGK'ya neden olabilir. Birinci trimesterde TRAP tanısı konulursa pompa ikizin 1/3'ü 16-19 gebelik haftalarında kaybedilir.⁶⁰ Yaşayanların da %55'i kalp yetmezliği veya polihidramniosla bağlı erken doğum nedeniyle kaybedilir.⁶⁰ Konjestif kalp yetmezliği (hidrops, polihidramnios) bulguları, 32 gebelik haftasından önce doğum, akardiak/pompa fetus oranının >%70 olması (büyük akardiak kitle), akardiak kitlede üst ekstremitenin iyi gelişmiş olması ve akardiak/pompa fetus umbilikal ven çapları arasında anlamlı fark olması kötü prognostik faktörlerdir.⁵⁹ Akardiak ikizin ağırlığı $1.2 \times (\text{uzun eksen})^2 - (1.7 \times \text{uzun eksen})$ formülü ile hesaplanır.⁵⁹

TRAP tanısı ilk trimesterde ultrasonografi ile kolaylıkla konulabilir.⁶¹ MK ikiz gebelikte normal fetusun yanı sıra kendine ait kardiyak aktivitesi olmayan anormal bir kitle gözlenir (Figür 5). Doppler ile UA'de plasentadan fetusa doğru kan akımı da belirlenebilir. Değişik tiplerde akardiak ikizler söz konusudur:⁵⁹ 1-Akardiak asefalus: En yaygın görülen tiptir (%60-75), kranium yokluğu ile karakterizedir, üst ekstremiteler yoktur, sıklıkla intratorasik ve intraabdominal organlar rudimenterdir, 2-Akardiak amorföz (%20): Amorf bir kitle görünümünde olup organlar seçilemez, 3-Akardiak anseps (%10): Bu olgularda baş ve beyin kısmen gelişmiştir, 4-Akardiak akormus (%5): Baş vardır ve umbilikal kord veya plasenta ile direkt bağlantılıdır, alt ekstremiteler gelişmemiştir.

Gebeliğin Yönetimi

İki tip tedavi yöntemi vardır; konservatif ve girişimsel fetal cerrahi yöntem. Konservatif yaklaşımda müdahalede bulunmadan takip edilir, pompa fetusda kalp yetmezliği bulguları gelişirse doğurtulur. Girişimsel fetal cerrahi tedavide ise akardiak ikize giden kan

akımı durdurularak, pompa ikizin dolaşımının yüklenmesi önlenir. Kan akımını durdurmaya yönelik günümüzde kullanılan yöntemler intrafetal lazer veya radyofrekans ablasyon ve fetoskopik bipolar kordon kuagülasyonudur.⁶² Cerrahi girişim tanı konulunca veya kötü prognostik faktörlerin varlığında önerilebilir.⁶² İntrafetal lazer ablasyon teknik olarak kolaydır; 18-20 G spinal iğne ile ultrason eşliğinde göbek kordonunun akardiyak ikize girdiği yere intrafetal olarak girilir ve spinal iğnenin içinden sokulan NdYAG lazer ile kan akımı durana kadar damarlar kuagüle edilir.⁶² Radyofrekans ablasyonda, kendine özgü iğneleri ile (en küçüğü 17G'dır) ultrason eşliğinde akardiyak ikizde kordonun giriş yerine girilir, radyofrekans elektrodları iğnenin içinden geçirilerek yüksek enerji ile damarlar dağlanır. Radyofrekans ablasyon daha büyük gebeliklerde ve akardiyak ikiz kitlesi büyük olduğu durumlarda tercih edilen yöntemdir. Fetoskopik bipolar kordon kuagülasyonunda fetoskop ile akardiyak ikiz kısmına girilerek bipolar forceps ile kordon tutularak kuagüle edilir.

Intrafetal lazer ablasyonunda surviv oranları %80-90 arasında bildirilmektedir.⁵⁸ Radyofrekans ablasyon tedavisi ile TRAP'da surviv oranı %70-85, erken membran rüptürü %3-33 ve 28 hafta öncesinde doğum oranı %6-33 arasında bildirilmektedir.⁵⁸ Bipolar kord oklüzyonu ile TRAP'da surviv oranı %40-91, erken membran rüptürü %14-27 ve 28 hafta öncesinde doğum oranı %15-24 arasında bildirilmektedir.⁵⁸ İntrafetal lazer ablasyon 20. gebelik haftasından önce (çoğunlukla 16-18 gebelik haftası), bipolar kord oklüzyonu ise 20. hafta sonrasında uygulanmaktadır.⁶² İntrafetal lazer ablasyonunun 16. gebelik haftasından önce 12-13 gebelik haftasından sonra uygulanmasını önerenler de vardır.

Fetustardan Birinin Ölümü

İkiz gebeliklerde fetustardan birinin ölümünün tanısı (tek intrauterin fetal ölüm, tIUFO), ölü fetusun kalıntıları net olarak tespit edildiğinde veya önceden varlığı bilinen bir fetusun sonraki ultrasonografik incelemelerde ölümü gösterildiğinde konulur. Birinci trimester sonrası spontan tIUFO sıklığı total olarak ikiz gebeliklerde yaklaşık %6, MK ikizlerde ise %4 dolayında bildirilmektedir.^{24,64} MK gebeliklerde ortak palsentada bulunun anastomozlar nedeniyle fetustardan birinin ölümü diğer fetusu da sıkıntıya sokar.⁶⁴ Fetusun ölmesi kan basıncının sıfır olması anlamına gelir, yaşayan fetusun kan basıncı ise ortalama 60 mm Hg'dır. Ölüm anında, fizikteki birleşik kaplar kanuna uygun olarak yüksek basınçtan düşük basınca doğru akut olarak ani kan geçişi olur.⁶⁴ Yaşayan fetustaki bu akut ve ani kan kaybı da ölüme veya beyin hasarına yol açabilir.⁶⁴ Yaşayan fetustaki olası beyin hasarı akut hipotansiyona bağlı olarak anlıktır ve ölümün gerçekleştiği anda olur. Dolayısıyla tIUFO tanısı konulduğunda yaşayan fetusun beyinde hasar oluşacak ise olmuştur.

Yaşayan fetusta oluşabilecek beyin hasarı bulguları a- beyaz cevherde hipoksik iskemik lezyonlara bağlı olarak ensefelomalazi, porenselali, mikrosefali ve hidransefali, b- hemorajik lezyonlara bağlı olarak periventriküler lokomalazi ve germinal matriks

kanamasıdır.² Ölüm ileri gebelik haftalarında gerçekleşirse yaşayan fetusda gri madde hasarı olma olasılığı artar.² Olaydan 1-4 hafta sonra ortaya çıkabilecek ventrikülomegali ve porenselalik kist gibi lezyonlar ultrasonografi ile saptanabilir.² Ancak beyinde oluşabilecek iskemik hasarların ultrasonografi ile tanısı zordur ve difüzyon-ağırlıklı MRG ve konvansiyonel T2-ağırlıklı MRG değerlendirmesi önerilmektedir.^{2,65}

Hillman ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, MK ikiz gebeliklerde tIUFÖ sonrası diğer ikiz eşinin de fetal kaybı %15, ikiz eşinde anormal postnatal kafa MR bulguları oranı %34 ve nörogelişim kusuru oranı da %26 olarak belirlendi.⁶⁶ Mackie ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, MK ikiz gebeliklerde tIUFÖ sonrası diğer ikiz eşinin de fetal kaybı %41 [%95 CI 33.7, 49.9, (32 çalışma, 379 gebelik)], antenatal ve postnatal anormal kafa MR bulgu oranları sırasıyla %20. [%95 CI 12.8, 31.1, (6 çalışma, 116 gebelik)] ve %43 [%95 CI 32.8, 56.3, (12 çalışma, 140 gebelik)], neonatal nörolojik morbidite %28.5 [%95 CI 19.0, 42.7, (13 çalışma, 103 gebelik)] ve neonatal mortalite %27.9 [%95 CI 21.1, 36.9, (18 çalışma, 206 gebelik)] olarak bildirildi.⁶⁷

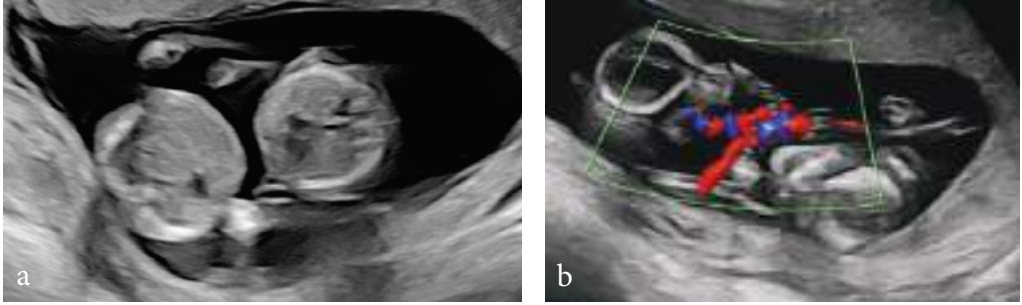
Gebeliğin Yönetimi

MK ikizlerde fetustan birinin intrauterin ölümü sonrası diğer fetusun iyilik hali değerlendirilmeli ve olası nörolojik hasar belirlenmeye çalışılmalıdır.² Doğumu gerektirecek bir endikasyon yoksa gebeliğin 34 haftadan önce sonlandırılmasının prognoz üzerine olumlu katkısı olmayacaktır.² Kafa bulguları ultrasonografi ile takip edilmelidir, MCA Doppler incelemesi ile fetal anemi değerlendirilmelidir.² İntrauterin ikiz eşi ölümünden yaklaşık 3-4 hafta sonra (daha iyi değerlendirebilmek için de 30. gebelik haftası sonrası) fetal MRG incelemesi ile beyin hasarı değerlendirilmelidir.²

Monoamniyotik İkiz Gebelikler

Monoamniyotik (MA) ikiz gebelik sıklığı 100.000 gebelikte 8'dir.⁶⁸ Monozigotik ikizlerin fertilizasyon sonrası 9 ile 13'ünce günler arasında ayrışması sonucu oluşur ve MK ikizlerin %2-5'ini oluşturur.^{2,68} Yapışık ikizler, monozigotik ikizlerin 13. günden sonra ayrışması ile oluşur ve sıklığı da 100.000 gebelikte 1.5 olarak bildirilmektedir.⁶⁸ MKMA ikiz sıklığı yardımcı üreme teknikleri (özellikle embriyo manüplasyonu, yardımcı hatching) kullanımının artmasına bağlı olarak artmaktadır.⁶⁹ MKMA ikizlerin yaklaşık 2/3'ü kızdır.⁷⁰ Kız embriyolarda X-kromozomlarından birinin inaktivasyonu geç embriyonik ayrışma ve MA ikiz gebeliğe neden olabilir.⁶⁸

MA gebelik tanısı fetustan birinin amniyotik membranın gözlenmemesi ile konulur.⁶⁸ Amnios kavitesi içinde renkli Doppler ile kordonların birbirine dolanması ve 1. trimesterde ekstraamniyotik boşlukta tek yolk kesesinin görülmesi tanıyı destekler (Figür 6).⁶⁸ Monoamniyotik gebeliklerin 2/3'ünde tek yolk kesesi, 1/3'ünde ise 2 yolk kesesi görülebilir.⁷¹ Doğayla tek yolk kesesi MA lehinedir, ancak 2 yolk kesesi görülmesi MA gebeliği dışlamaz.



Figür 6: Monoamniyotik ikiz gebelik a- fetsular arasında zar yok, b-kordonlar birbirine dolanmış

Monoamniyotik ikiz gebeliklerde yapısal anomali oranı yüksektir ve %15-25 dolayında bildirilmektedir (çoğunluğunu kalp anomalileri oluşturur).⁷² Yapısal anomaliler, geç ayrışma ve plasentada mevcut anastomozlar sonucunda oluşan hemodiyamik denge-sizliklere bağlanmaktadır.⁶⁸ Yapısal anomali çoğunlukla fetuslardan birinde vardır. Her iki fetusda da anomalinin olduğu durumlarda, anomaliler çoğunlukla farklı sistemlere aittir.⁶⁸ TRAP sekansı MK gebeliklerin hepsinde olabilir. MA ikizlerde TRAP sekansı sıklığı DA'lerden daha fazladır.⁶⁸ MA plasentaların %98'inde iki taraflı arterioarteriyel anastomozlar olduğundan, MA ikizlerde TTTS sıklığı DA'lerden daha az oranda %2-4 dolayındadır.⁶⁸ MA'lerde amnios sıvısı ortak olduğunda TTTS tanısı koymak da zordur. Fetustan birinin büyük ve mesanesinin dilate olması, diğerinin ise küçük ve mesanesinin boş olması ile tanı konabilir.⁶⁸ TTTS tedavisinde de FLK'nın başarı şansı kordonların çok yakın yerleşimli ve fetuslar arasında karmaşık anastomozlar olması nedeniyle düşüktür.⁷³ Laser kuagülasyon yerine konservatif bekleme veya kord oklüzyonu seçeneklerinin uygulanması önerilmektedir.^{68,73} MKMA ikiz gebeliklerde perinatal mortalite oranları %30-40 dolayında, 24 haftadan sonra fetal ölüm oranı da %9 oranında yüksek olarak bildirilmektedir.^{68,74} Perinatal mortalitenin önemli bir kısmı yapısal anomaliler ve gebelik terminasyonlarına bağlıdır.⁶⁸ Yapısal olarak normal MA gebeliklerde fetal ölüm, sıkı kordon dolanmasına ve büyük plasenta anastomozlarındaki hemodiyamik değişikliklere bağlanmaktadır.⁶⁸ Monoamniyotik ikizlerde çoğunlukla (%80) iki fetus birden ölür.⁷² Fetustan birinin ölümü sonrası yaşayan fetusda beyin hasarı oranı da %50'lerin üzerindedir.⁷²

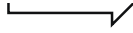
Gebeliğin Yönetimi

Gebeliğin yönetiminde, 12. gebelik haftasında koryonisite ve amniositenin belirlenmesi, anomali ve Down sendromu (kombine test veya maternal kanda hücre dışı DNA) taraması önerilmektedir.⁶⁸ 14 ile 28 gebelik haftaları arasında viabilite, gelişim ve amnios sıvı miktarı açısından 2 haftada bir takip önerilmektedir.⁶⁸ 20-22 gebelik haftaları arasında detaylı ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır.^{68,75} 28. gebelik haftasından sonra haf-

tada iki kere fetal iyilik hali testleri ve ultrasonografi ile takip ve 28-30 haftaları arasında da akciğer matürasyonu için antenatal steroid uygulaması önerilmektedir.^{68,75} Çok merkezli MONOMONO çalışmasında, 28. haftadan doğuma kadar geçen sürede hospitalizasyon ile ayaktan takip (outpatient) açısından perinatal sonuçlar açısından anlamlı fark olmadığı gösterildi.⁷⁶ Çoğu kılavuz ve otör MKMA ikiz gebeliklerde öngörülemez fetal mortaliteyi önlemek amacıyla 32-34 gebelik haftalarında doğumu önermektedir.^{68,75,77,78}

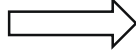
Monokoryonik ikiz gebeliklerde önerilen antenatal takip şeması Figür 7’de sunuldu.^{3,12} Birinci trimesterde (11-14 gebelik hafta) koryonisite tespiti, anomali ve Down sendromu taraması yapılması önerilmektedir.^{3,12} Onaltıncı gebelik haftasından sonra 2 haftada bir takip yapılması, 16-20. gebelik haftaları arasında TTTS, TAPS ve sFGK açısından değerlendirme yapılması, şüpheli olgularında haftada bir takibe alınması önerilmektedir.^{3,12} Monoamniyotik gebeliklerin 32-34 gebelik haftalarında, diamniyotiklerin de 36-37 gebelik haftalarında doğurtulmaları önerilmektedir.

11-14 Gebelik hafta



- Koryonisite
- Anatomi tarama
- NIPT veya kombine test /Down tarama

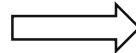
16/18/20 Gebelik hafta



2 haftada bir

- TTTS,TAPS ve sFGK takip
- Anomali tarama
 - Fetal gelişim
 - Amnios sıvısı / fetal mesane
 - UA ve MCA Doppler

22/24/26/28/30/32/34

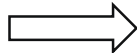


Gebelik hafta

2 haftada bir

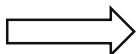
- TTTS TAPS ve sFGK takip
- Anomali tarama
 - Fetal gelişim
 - Amnios sıvısı / fetal mesane
 - UA ve MCA Doppler

34 Gebelik hafta



- Monoamniyotik Doğum

36-37 Gebelik hafta



- Elektif Doğum

Figür 7: Monokoryonik ikiz gebeliklerde önerilen antenatal takip şeması

Kaynaklar

- 1- Collins J (2007) Global epidemiology of multiple birth. *Reproductive BioMedicine Online*, 15:45-52
- 2- Mullers SM, Mcauliffe F, Malone FD (2020) Multiple Pregnancy. In Pandya PP, Oepkes D, Sebire NJ, Wapner RJ (eds) *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice, Third Edition*. London, Elsevier Limited pp 532- 553
- 3- Lewi L (2020) Monochorionic diamniotic twins: What do I tell the prospective parents? *Prenat Diagn*, 40:766–775.
- 4- Mateizel I, Santos-Ribeiro S, Done E, et al. (2016) Do ARTs affect the incidence of monozygotic twinning? *Hum Reprod*, 31:2435-2441
- 5- Derom C, Leroy F, Vlietinck R et al (2006) High frequency of iatrogenic monozygotic twins with administration of clomiphene citrate and a change in chorionicity. *Fertil Steril*, 85:755-757
- 6- Blickstein I (2020) Biology of monozygotic twinning. In Matias A, Blickstein I (eds) *Developmental and Fetal Origins of Differences in Monozygotic Twins, From Genetics to Environmental Factors*. 1st Edition. London, Elsevier Academic Press, pp 7- 58
- 7- Blickstein I, Keith LG (2007) On the Possible Cause of Monozygotic Twinning: Lessons From the 9-Banded Armadillo and From Assisted Reproduction. *Twin Research and Human Genetics*, 10: 394–399
- 8- Jha P, Morgan TA, Kennedy A. (2019) US Evaluation of Twin Pregnancies: Importance of Chorionicity and Amnionicity. *RadioGraphics*, 39:2146–2166
- 9- Litwinska E, Syngelaki A, Cimpoca B et al (2020) Outcome of twin pregnancy with two live fetuses at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55:32-8.
- 10- Syngelaki A, Cimpoca B, Litwinska E et al (2019) Diagnosis of fetal defects in twin pregnancies at routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54:468-476
- 11- Simpson LL (2016) Ultrasound Evaluation in Multiple Gestations. In Norton ME(eds) *Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 6th edition. New York, Elsevier pp 132- 156
- 12- Kilby MD, Bricker L on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.(2016) Management of monochorionic twin pregnancy. *BJOG*, 124:e1–e45
- 13- Lu J, Cheng YKY, Ting YH et al (2018) Pitfalls in assessing chorioamnionicity: novel observations and literature review *Am J Obstet Gynecol*, 219:242-254
- 14- Winn HN, Gabrielli S, Reece EA, et al. (1989). Ultrasonographic criteria for the prenatal diagnosis of placental chorionicity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 161:1540-1542
- 15- Lewi L (2022) What fetal medicine specialists should know about the monochorionic placenta, *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, <https://doi.org/10.1016/>
- 16- Zhao DP, Peeters SH, Middeldorp JM, et al. (2015) Monochorionic placentas with proximate umbilical cord insertions: definition, prevalence and angio-architecture. *Placenta*, 36: 221-5
- 17- Lewi L, Bernard P, Marbaix E et al (2015) Anomalies of the placenta and umbilical cord in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 213: S91-S102
- 18- Couck I, Mourad Tawfic N, Deprest J, et al (2018) Does site of cord insertion increase risk of adverse outcome, twin-to-twin transfusion syndrome and discordant growth in monochorionic twin pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 52:385-9
- 19- de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM et al (2012) Arterioarterial vascular anastomoses in monochorionic placentas with and without twin-twin transfusion syndrome. *Placenta*, 33:652-4

- 20- de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, et al. (2012) Arterio-arterial vascular anastomoses in monochorionic twin placentas with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta*, 33:227-9
- 21- Gratacos E, Lewi L, Munoz B, et al. (2007) A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30:28e34
- 22- Lewi L, Cannie M, Blickstein I, et al. (2007) Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol*, 97:587 e1. 8.
- 23- de Villiers SF, Zhao DP, Cohen D, et al. (2015) Correlation between veno-venous anastomoses, TTS and perinatal mortality in monochorionic twin pregnancies. *Placenta*, 36: 603-6.
- 24- Lewi L (2022) Monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM*;4:100501.
- 25- Denbow ML, Eckersley R, Welsh AW, et al. (2000) Ex vivo delineation of placental angioarchitecture with the microbubble contrast agent levovist. *Am J Obstet Gynecol*, 182:966-71
- 26- Bamberg C, Hecher K (2022) Twin-to-twin transfusion syndrome: Controversies in the diagnosis and management, *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, [https:// doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/)
- 27- Couck I, Lewi L (2016) The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence *Twin Research and Human Genetics*, 19:184-190
- 30- Khalil A. (2017) Modified diagnostic criteria for twin-to-twin transfusion syndrome prior to 18 weeks' gestation: time to change? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49:804-5
- 31- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al (1999) Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*, 19:550-5
- 32- Bamberg C, Diehl W, Diemert A, et al (2021) Differentiation between TTTS Stages I vs II and III vs IV does not affect probability of double survival after laser therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 58:201-6
- 33- Mackie FL, Hall MJ, Morris RK et al (2018) Early prognostic factors of outcomes in monochorionic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis *Am J Obstet Gynecol*, 219:436-446
- 34- Saunders N.J., Snijders R.J.M., Nicolaides K.H. (1992). Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 166:820-4
- 35- Jauniaux E., Holmes A., Hyett J et al (2001). Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*, 21:471-476
- 36- Senat MV, Deprest J, Boulvain M et al (2004) Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*, 351:136-144
- 37- Roberts D, Gates S, Kilby M, et al. (2008) Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31:701-711
- 38- Di Mascio D, Khalil A, D'amico A et al (2020) Outcome of twin-twin transfusion syndrome according to Quintero stage of disease: systematic review and meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56: 811-820
- 39- Akkermans J, Peeters SH, Klumper FJ, et al (2015) Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review. *Fetal Diagn Ther*, 38: 241-253
- 40- Djaafri F, Stirnemann J, Mediouni I et al (2017) Twin twin transfusion syndrome- What we have learned from clinical trials *Semin Fet Neonat Med*, 22:367-375
- 41- Spruijt MS, Lopriore E, Steggerda SJ et al (2020) Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond, *Expert Rev Hematol*, 13:3, 259-267

- 42- Hessami K, Nassr A, Sanane N et al (2021) Perinatal risk factors of neurodevelopmental impairment after fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 58: 658–668
- 43- Spruijt MS, Lopriore E, Tan RRGB, et al (2019) Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Is there still Room for Improvement? *J Clin Med*, 8: 1226
- 44- Sileo FG, Curado J, D'Antonio F et al (2022) Incidence and outcome of prenatal brain abnormalities in twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1002/uog.24895>
- 45- Baschat AA, Miller JL (2022) Pathophysiology, diagnosis, and management of twin anemia polycythemia sequence in monochorionic multiple gestations, *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn>.
- 46- Tollenaar LSA, Slaghekke F, Middeldorp JM (2016) Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. *Twin Research and Human Genetics*, 19:222–233
- 47- de Villiers S F, Slaghekke F, Middeldorp JM (2013). Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta*, 34: 456–459
- 48- Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al. (2010) Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther*, 27:181–90
- 49- Khalil A, Gordijn S, Ganzevoort W, et al. (2020) Consensus diagnostic criteria and monitoring of twin anemia-polycythemia sequence: Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56: 388–94
- 50- Giorgione V, D'Antonio F, Manji A et al (2021) Perinatal outcome of pregnancy complicated by twin anemia-polycythemia sequence: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 58: 813–823
- 51- Bennasar M, Gratacos E (2020) Differences in growth: selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins. In Matias A, Blickstein I (eds) *Developmental and Fetal Origins of Differences in Monozygotic Twins, From Genetics to Environmental Factors*. 1st Edition. London, Elsevier Academic Press, pp 135– 144
- 52- ISUOG Practice Guidelines (2016) Role of Ultrasound in Twin Pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol*, 47:247–263
- 53- Khalil A, Beune I, Hecher K., et al (2019). Consensus Definition and Essential Reporting Parameters of Selective Fetal Growth Restriction in Twin Pregnancy: A Delphi Procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53: 47–54
- 54- Bennasar M, Eixarch E, Martinez M, Gratacos E (2017) Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Semin Perinat Fet Neonat Med*, 22: 376–382
- 55- Gratacos E, Lewi L, Munoz B, et al. (2007) A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30:28–34
- 56- Townsend R, Khalil A. (2016) Twin pregnancy complicated by selective growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 28: 485–491
- 57- Townsend R, D'Antonio F, Sileo FG et al (2019) Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53: 36–46
- 58- Brock CO, A. Johnson (2022), Twin reverse arterial perfusion: Timing of intervention, *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn>.

- 59- Vitucci A, Fichera A, Fratelli N et al (2020) Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: Current Treatment Options. *Int J Women Health*, 12: 435–443
- 60- Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, et al. (2010) The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol*, 203: 213. e1–4.
- 61- Vitucci A, Fratelli N, Fichera A et al (2022) Timing of intrafetal laser therapy for twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: Retrospective series and systematic review and meta-analysis *Int J Gynecol Obstet*, 1–8, doi: 10.1002/ijgo.14221
- 62- Lewi L, Couck I (2019) Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: Pathophysiology and In Utero Treatment. In Kilby MD, Johnson A, Oepkes D (eds). *Fetal Therapy Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits*. Cambridge University Press, pp 398–403
- 63- De Sousa MT, Glosemeyer P, Diemert A et al (2020) First-trimester intervention in twin reversed arterial perfusion sequence *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55: 47–49
- 64- Shek NWM, Hillman SC, Kilby MD (2014) Single-twin demise: Pregnancy outcome *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, 28: 249–263
- 65- Hoffmann C, Weisz B, Yinon Y, et al. (2013) Diffusion MRI findings in monochorionic twin pregnancies after intrauterine fetal death. *Am J Neuroradiol*, 34:212–216
- 66- Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. (2011) Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 118:928–40
- 67- Mackie FL, Rigby A, Morris RK, Kilby MD (2019) Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 126:569–78
- 68- Van Mieghem T, Abbasi N, Shinar S, et al. (2022) Monochorionic monoamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, MFM 4:100520
- 69- Alikani M, Cekleniak NA, Walters E, Cohen J. (2003) Monozygotic twinning following assisted conception: an analysis of 81 consecutive cases. *Hum Reprod*, 18:1937–43
- 70- Hack KE, Derks JB, Schaap AH, et al. (2009) Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 113:353–60
- 71- Fenton C, Reidy K, Demyanenko M et al (2019) The significance of yolk sac number in monoamniotic twins. *Fetal Diagn Ther*, 46:193–9
- 72- Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, et al. (2014) Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*, 124:498– 506
- 73- Murgano D, Khalil A, Prefumo F, et al. (2020) Outcome of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55:310–7
- 74- Litwinska E, Syngelaki A, Cimpoca B, et al (2020) Outcome of twin pregnancy with two live fetuses at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 55:32–8
- 75- Delabaere A, Bouchet P, Sendy F et al (2022) Management of monoamniotic twin pregnancies: Where, when, how? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 51: 102232
- 76- MONOMONO Working Group. (2019) Inpatient vs outpatient management and timing of delivery of uncomplicated monochorionic monoamniotic twin pregnancy: the MONOMONO study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 53:175–83
- 77- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG practice bulletin (2014) No. 144: multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol*, 123:1118–32
- 78- Kilby M, Bricker. (2017) Management of monochorionic twin pregnancy: green-top guideline No. 51. *BJOG*, 124:e1–45

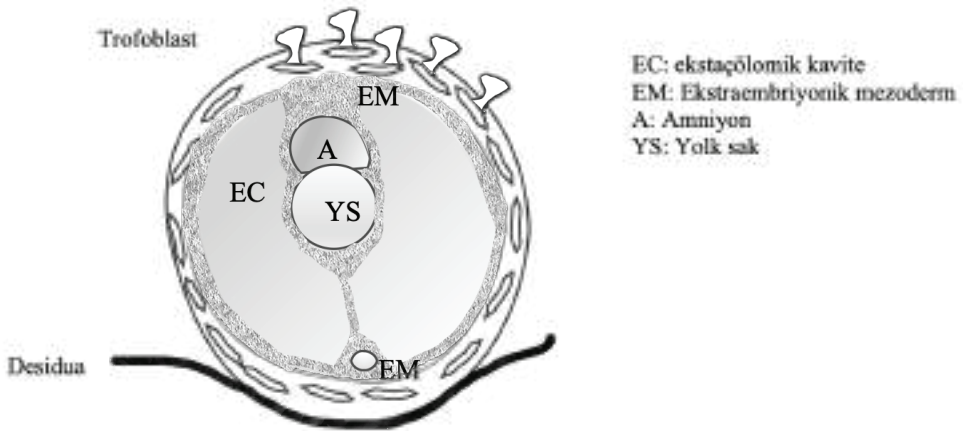
Bölüm 28 | Amniyon Sıvı Anormallikleri

Didem Kaymak • Rıza Madazlı

Gebelik süresince fetusun etrafını saran berrak, hafif sarımsı sıvıya amniyon sıvısı adı verilir.¹ Amniyon sıvısının birçok işlevi bulunmaktadır. Fetusun travmadan ve enfeksiyöz ajanlardan korunmasına yardımcı olur ve fetusla umbilikal kord arasında tampon görevi görür. Ayrıca fetus için anneden gelen proteinler, elektrolitler, immüoglobulinler ve vitaminleri içeren bir besin deposu görevi görür. Kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve pulmoner sistem gibi fetal organların normal gelişimini ve büyümesini sağlamak için gerekli sıvı, boşluk ve büyüme faktörlerini sağlar.²

Amniyon sıvısının oluşumu ve içeriği erken ve geç dönemde farklıdır. Erken dönem fertilizasyon ile 8. gebelik haftasına kadar olan süreyi, geç dönem ise 8. gebelik haftası ile doğum arasındaki süreyi kapsar.³

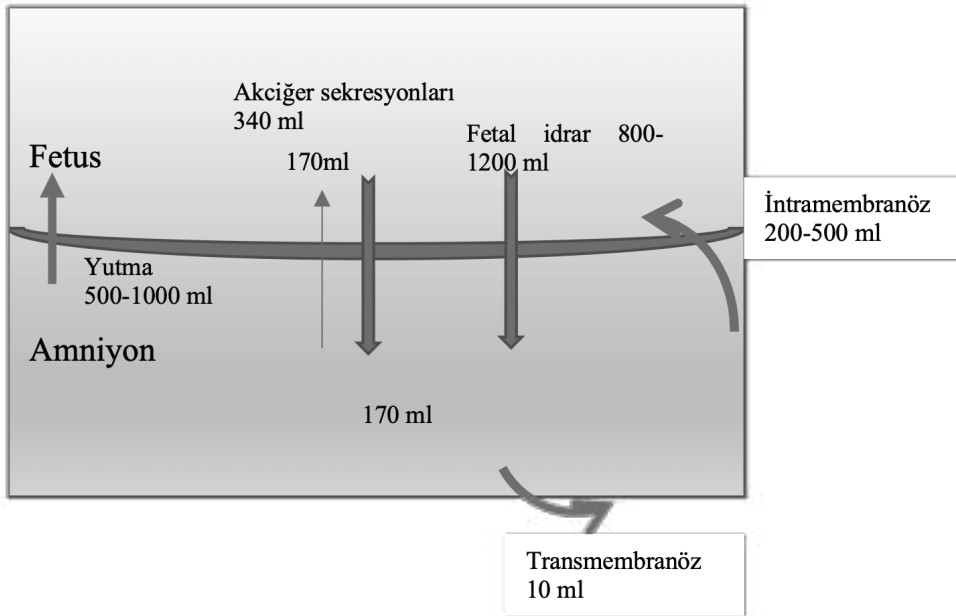
Erken dönemde (embriyonik dönem) embriyoyu çevreleyen iki adet sıvı dolu kese mevcuttur.¹ Bunlar: ekstraçölomik kavite ve amniyon kavitesidir.¹ Çölomik kavitenin oluşumu 4. haftada başlar, içerisindeki sıvı plasenta villuslarıyla doğrudan temas halindedir ve embriyo için besin deposu görevi görür.⁴ Ekstraçölomik kavite ise ekstraembriyonik mezodermden gelişir ve besin transferinde rol alır.⁴ Ekstraçölomik kavitede maternal serum, plasenta ve yolk sak ürünleri bulunur. Ekstraçölomik kavite amniyotik kavite genişleyene kadar embriyo gelişimi için oldukça önemlidir (Figür 1).



Figür 1: Ekstraçölomik ve amniyotik kavite

Amniyotik kavite genişledikçe çöломik kavite küçülür ve 12. haftada kaybolur.⁴ *Geç dönemde*, amniyotik kavite çöломik kavitenin yerini alır.⁵ Çöломik sıvının bileşimi ile karşılaştırıldığında, amniyotik sıvı daha az viskozdur ve daha düşük protein konsantrasyonu nedeniyle her zaman berraktır.² Amniyotik sıvının %98'ini su geri kalan %2'sini elektrolitler, sinyal molekülleri, peptitler, karbonhidratlar, lipidler ve hormonlar oluşturur.⁵

Amniyotik sıvı 10.gebelik haftasına kadar maternal serum kaynaklıdır, 10. gebelik haftasından sonra fetus idrar üretmeye başlar.⁵ Fetal cilt 22-25. gebelik haftalarında keratinize olur ve amniyon sıvısı için geçirgenliği kaybolur.⁵ Gebelik haftası ilerledikçe fetal böbreklerin fonksiyonu olgunlaşır ve idrar hipotonikleşir. Bu nedenlerle amniyotik sıvı ozmolalitesi ilk trimesterde 290mOsm/kg iken termde yaklaşık 255mOsm/kg'a düşer.⁵ İkinci ve üçüncü trimesterde amniyon sıvısının başlıca kaynağı fetal idrardır, ancak akciğer sekresyonları da amniyon sıvısının yaklaşık üçte birini oluşturur.⁵ Bunun dışında mide-barsak sekresyonları, umbilikal kord ve plasenta yüzeyinden gelen sıvılar da amniyotik sıvıya katkıda bulunur.⁵ Amniyon sıvısının oluşum ve atılımı arasında denge vardır ve önemlidir.⁶ Amniyon sıvısı büyük ölçüde fetal idrar ve akciğer sekresyonuyla oluşur. Atılım için en önemli mekanizmalar ise fetal yutma (16.gebelik haftasında başlar) ve intramembranöz absorpsiyondur (Figür 2).⁶



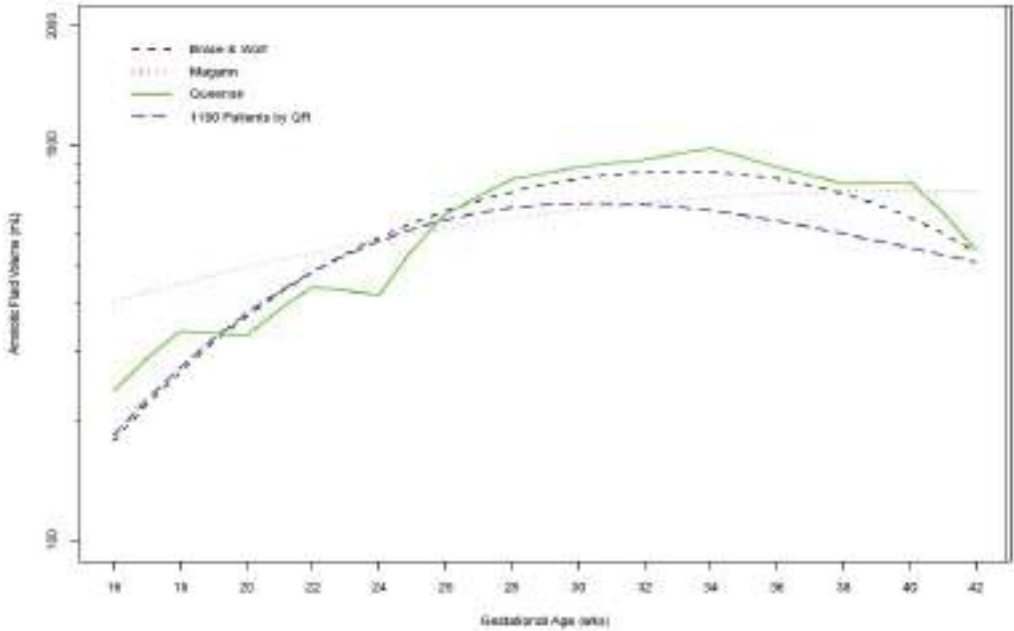
Figür 2: Amniyon sıvı regülasyonu

Amniyon sıvısının sirkülasyonu karmaşıktır ve düzenleyen mekanizmalar da tam olarak anlaşılamamıştır.⁷ Sağlıklı gebeliğin devamı için amniyon sıvısı fetusun ihtiyacı doğrultusunda gebelik haftasına göre artmalı ve maternal faktörlere de nispeten duysarsız olmalıdır.⁷ Plasentanın amniyon permeabilitesinde doğrudan görev aldığı düşünülmektedir.⁷ Amniyon sıvısının plasental geçişi sinsityotrofoblastlar tarafından düzenlenir ve gebelik haftasına göre değişiklik gösterir.⁷ Bu geçiş maternal veya fetal ozmolalitedeki veya onkotik basınçtaki değişikliklerle sağlanır.⁷ Aynı zamanda kan basıncı veya plasental kan akışındaki değişiklikler de geçiş üzerine etkilidir.⁷ Placenta yetmezliğine bağlı gelişen fetal gelişim kısıtlılığındaki oligohidramniosda, fetal idrar üretimindeki azalmanın yanı sıra amniyon sıvı döngüsündeki değişiklikler de etkilidir.⁷ İntramembranöz amniyon akışının fetal ve placenta membranlarından aquaporin kanallarıyla düzenlendiği düşünülmektedir.⁸ Özellikle aquaporin 1 kanallarındaki bozukluğun idiyopatik oligohidramnios ve polihidramnios ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.⁸ Vasküler endotelial growth faktörün de intramembranöz absorpsiyona etkisi olduğu kabul edilmektedir.⁹

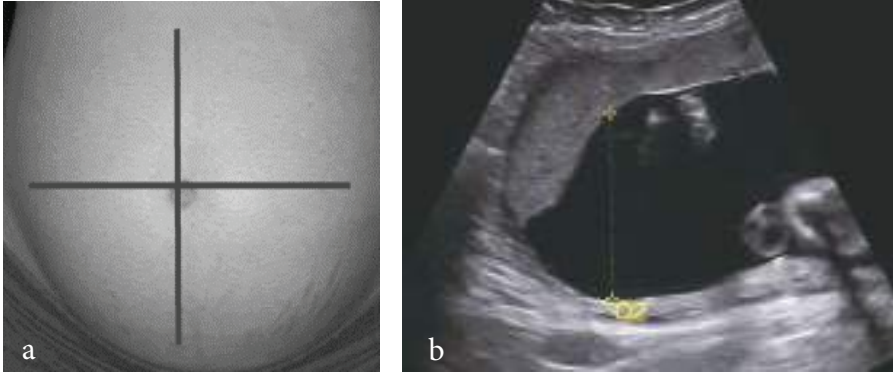
Weissman ve ark.'larının 7-13 hafta arasında 95 vakada yaptığı çalışmada, ortalama amniyon sıvı miktarı 7. hafta için 1,5 ml, 12. haftada 57,8 ml (27,4-80ml) ve 13. haftada 99,6 ml (67-158) olarak saptandı.¹⁰ Amniyon sıvı miktarı 28.gebelik haftasında ortalama 1000 ml ve 36. gebelik haftasında 900 ml'dir.¹¹ Otuzsekinci gebelik haftasından sonra hafif bir azalma gösterir, 40. gebelik haftasından sonra da haftada %8 oranında azalır.¹¹ Amniyon sıvı hacmini ölçmek için doğrudan ölçüm ve dye-dilution (boya-seyreltme) gibi tekniklerin kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur.^{12,13} Dye-dilution tekniğinde amniyotik kaviteye amino hippurat boya enjeksiyonunu takiben amniyon sıvı örneği alınarak, konsantrasyon miktarından dolayı olarak total amniyon sıvı hacmi hesaplanır.¹³ Doğrudan ölçüm ise histeretomi sırasında amniyon sıvısı ölçümüdür (kan kontaminasyonu hesaba katılır).¹² İki yöntemin de amniyon sıvısını ölçmede başarılı olduğu, dye-dilution tekniğinin amniyosentez yapacak kadar sıvı olduğu takdirde güvenle uygulanabileceği bildirilmektedir.^{11,12} Dye-dilution tekniğinin invaziv olması, doğrudan ölçüm tekniğinin doğum sırasında yapılabilmesi ve zaman alıcı olmaları nedeniyle günümüzde daha pratik olan ultrasonografik yöntem kullanılmaktadır. Gebelik haftasına göre amniyotik sıvı hacminin değişimi Figür 3'te gösterildi.¹⁴

Amniyon sıvı hacminin ultrasonla değerlendirilmesi, fetal değerlendirmenin ayrılmaz bir parçasıdır. Amniyon sıvısının artması veya azalması, perinatal morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir.¹⁵ Amniyon sıvı miktarı, amniyon sıvı indeksi (AFI) ölçümü, en derin tek cebin ölçümü (maksimum vertikal cep olarak da adlandırılır), 2X2 cebin ölçümü ve subjektif olarak değerlendirilir. Ultrasonografi ile 4 kadrant amniyon sıvısının ölçümü Phelan ve ark. tarafından bildirildi.¹⁶ Referans noktası annenin umblikusu olacak şekilde dört kadrantın herbirindeki en büyük cebin dikey çapının toplamı toplam amniyon sıvı indeksi olarak tanımlandı.¹⁶ Maksimum vertikal cep ise Chamberlain ve ark. tarafından tanımlanan en az 1 cm yatay çapa sahip amniyon sıvı cebidir.¹⁷ 2X2 cebin

ölçümü ise Megan ve ark. tarafından bildirilen en derin cepte amniyon sıvısının yatay ölçüm ile dikey ölçümünün çarpımıdır (cm^2 olarak hesaplanır).¹⁸ Subjektif değerlendirme ise amniyotik sıvının normal, artmış veya azalmış olarak değerlendirilmesidir.¹⁹ AFI ölçümü ve en derin vertikal cep ölçümünün karşılaştırıldığı Chauhan ve ark.'nın yaptığı çalışmada, iki yöntem arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, umbilikal arter pH ve APGAR skorları açısından fark olmadığı bildirildi.²⁰ Megan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise AFI ölçümü ile daha fazla oligohidramnios tanısı konulduğu, daha fazla doğum indüksiyonu yapıldığı ve fetal distress nedeniyle sezaryan doğum sıklığının da arttığı bildirildi.²¹ 2008'de yayınlanan Cochrane metaanalizine göre, oligohidramnios tanısında en derin vertikal cep ölçümünün AFI ölçümüne göre daha iyi bir seçim olduğu bildirildi.²² Polihidramnios tanısında ise AFI ölçümü en derin vertikal cep ölçümüne göre daha üstün görülmektedir.²³ En derin vertikal cep ölçülürken umbilikal kord ve ekstremitenin olmadığı en geniş cep ölçülür ve normal aralık 2-8 cm arasındadır (Figür 4).²³ AFI ölçümünde ise 4 kadrant ölçümünün normal aralığı 5-24 cm^2 'dir.²³ Renkli Doppler kordonsuz cep görüntülenmesi için kullanılabilir, ancak renkli Dopplerin gri skalaya üstünlüğü gösterilememiştir.²³ Amniyon sıvısının klinik kullanımı Tablo 1'de özetlendi.²³



Figür 3: Amniyon sıvı hacminin gebelik haftasına göre değişimi (Ounpraseuth ST, Magann EF, Spencer HJ, et al. (2017) Normal amniotic fluid volume across gestation: Comparison of statistical approaches in 1190 normal amniotic fluid volumes. J Obstet Gynecol Res 43:1122–31.)



Figür 4: a-4 kadrant amniyotik sıvı indeksi, b- en derin vertikal cep ölçümü

Tablo 1: Amniyon sıvısının klinik kullanımı

Fetal genetik hastalıkların tanısı	Amniosentez ile elde edilen hücrelerden sitogenetik ve moleküler analizler yapılarak genetik hastalıkların tanısı konulabilir.
Konjenital enfeksiyonların tanısı	Amniyon sıvısından PCR ve viral kültür yöntemleriyle konjenital enfeksiyon tanısı konulabilir.
Konjenital anomali taraması	Asetilkolinesteraz ve alfafetoprotein seviyeleri özellikle nöral tüp defektleri için kullanılabilir. Fakat ultrason tekniklerinin gelişmesiyle bu yöntem sık uygulanmamaktadır.
Fetal akciğer maturasyon tahmini	Amniyon sıvısında Lesitin/Sfingomiyelin oranı (>2 maturasyonu gösterir) ve fosfoditilgliserol değerlendirmesi yapılabilir. Fosfoditilgliserol akciğer maturasyonunu gösteren son parametredir. Amniyon sıvısında 32. Haftadan sonra bulunur ve 37-40 hafta arasında hızla artar. Amniyon sıvısında fosfoditilgliserol yokluğunda Lesitin/Sfingomiyelin >2 olsa bile yenidoğanda respiratuvar distress sendromu gelişebilir.
Rh izoimmünizasyonunun şiddeti	Amniyon sıvısında ölçülen bilirubin değerleri hemolitik aneminin şiddetini öngörmede kullanılmıştır. Invaziv olmayan middle cerebral arter dopplerinin kullanımının artmasıyla bu yöntem terkedilmiştir.
Fetal yaş tahmini	Ultrason ölçüm nomogramları gelişmeden önce amniyon sıvısında kreatinin değerine göre fetal yaş tahmini (36. haftada kreatinin $>2\text{mg/dl}$) yapılmaktaydı. Günümüzde kullanılmamaktadır.

Oligohidramnios

Oligohidramnios, amniyon sıvısının gebelik haftasına göre azalmasıdır.¹⁶ Ultrasonografi- de en derin vertikal cep ölçümünün $<2\text{cm}$, 4 kadran ölçümüyle değerlendirilen AFI'nın $<5\text{cm}$ ölçülmesi olarak tanımlanır (AFI $<7\text{cm}$ olan olgularda ölçüm dikkatli yapılmalıdır).¹⁶ İlk trimesterde oligohidramnios nadir görülür ve kötü prognozladır.²⁵ Konjenital kalp anomalileri ve anöploidi nedeniyle olabilir veya CVS sonrası iyatrojenik olarak gelişebilir.²⁵ Gadelha ve ark.'ları 8-11 gebelik haftası arasında amniyon sıvı hacminin 5 persentilden küçük olduğu gebeliklerde abortus oranlarının arttığını bildirdi.²⁵ Oligohidramnios ikinci trimesterde %1' den az oranda görülür ve erken membran rüptürü, konjenital üriner sistem anomalileri, fetal gelişim kısıtlılığı, maternal ve plasental problemler nedeniyle olabilir.²⁶ Term gebelikte sıklığı %1-5, posttermde ise %5-11 oranındadır.²⁶ Oligohidramnios tespiti sonrasında sistematik değerlendirme yapılmalı, fetal, maternal ve plasental nedenler araştırılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2: Oligohidramnios etyolojisi

Fetal -PPROM -Kromozom anomalileri (Trizomi 18, Turner sendromu, Triploidi X) -Miad aşımı -Fetal gelişim kısıtlılığı -Konjenital anomaliler -renal agenezi, renal displazi -PUV -Mesane çıkış obstruksiyonları -Kardiyak anomaliler -Santral sinir sistemi anomalileri -ORPKBH, ODKBH	
Maternal -Uteroplasental yetmezlik -Kronik hipertansiyon -Preeklampsi	İlaç -ACE inhibitörü -İndometazin
Plasental -Ablasyo plasenta -İkiz-ikiz transfüzyon sendromu	İyatrojenik -Amniyosentez CVS sonrası

PPROM: Preterm prematür membran rüptürü, PUV: Posterior üretral valv, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, ODKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

Fetal nedenlerden en sık görüleni membran rüptürüdür. Preterm prematür membran rüptürü 2-3. trimesterde gözlenen oligohidramnios vakalarının %37'sini oluşturur.²⁷ Diğer nedenler genitoüriner anomaliler, postterm gebelik, fetal gelişim kısıtlılığı ve kromozom anomalileridir.²⁷ Steril spekulum muayenesi ve vajinal sıvı tesleriyle (nitrazin, ferning, plasental alfa mikroglobulin tespiti-Amnisure) 2-3. trimesterde oligohidramnios saptanan olgularda, öncelikle membran rüptürü dışlanmalıdır.²⁷ Membran rüptürü yoksa, ağır oligohidramniosun en sık nedeni üriner sistem anomalileri olduğundan fetal üriner sistem anatomisi ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.²⁷ Sonografik değerlendirme, böbrek boyutları, morfolojisi, parankimi, renal pelvis boyutları ve mesaneyi kapsar.²⁷ Bilateral renal agenezi tipik olarak ağır oligohidramnios ile ilişkilidir ve çoğunlukla 16. gebelik haftasından sonra saptanabilir.²⁷ Çift taraflı üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu veya polikistik böbrek hastalığı ikinci trimesterin sonlarına kadar saptanamayabilir ve çoğunlukla hafif oligohidramniosu neden olur.²⁷ Tek taraflı üriner sistem obstrüksiyonları ise nadiren amniyon sıvı hacminde ölçülebilir düzeyde azalmaya neden olur.²⁷ Oligohidramniosu olan gebeliklerde fetal anatomi detaylı olarak değerlendirilmelidir.²⁷

Membran rüptürü ve üriner sistem anomalileri yoksa, uteroplasental yetmezlik açısından değerlendirme yapılmalıdır.²⁸ Uteroplasental yetmezlikte, fetusda gelişim kısıtlılığı mevcuttur, uterin ve umbilikal arter Dopplerlerinde anormallikler vardır.²⁸ Ağır oligohidramniosu fetal gelişim kısıtlılığı eşlik ediyorsa perinatal mortalite ve morbidite yüksektir.²⁸

İzole oligohidramnios olan gebeliklerde kromozom anormalliklerinin sıklığı kesin olarak bilinmemektedir.²⁹ Stoll ve ark'nın 154 oligohidramniosu olan gebelikte yaptığı çalışmada anormal karyotip sıklığı %20 olarak belirlendi (12 Trizomi 21, 4 Trizomi 18, 2 Trizomi 13 ve 7 Monozomi X).³⁰ Ancak bu çalışmada ilave yapısal anomalilerin varlığı bildirilmemiştir.³⁰ İzole oligohidramniosu olan fetuslarda karyotip analizi önerilmesi tartışmalıdır. Singer ve ark'nın oligohidramniosu olan fetuslarda yaptıkları kromozomal mikroarray analizinde, patojenik kopya sayısı değişikliği oranının [%2 (1/50)] normal amnios sıvısına sahip 5541 gebelikden anlamlı olarak farklı olmadığını bildirdiler.²⁹ Tüm ekzom dizilimi veya panel testler ise renal anomali varlığında (hiperekomen, boyutları artmış böbrek gibi) veya spesifik bir sendromdan şüpheleniliyorsa istenmelidir.²⁹

Etyolojiden bağımsız olarak oligohidramnios perinatal morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir.²⁶ Oligohidramniosun yönetimi ve prognozu, altta yatan etyolojiye, tanı anındaki gebelik haftasına ve amniyon sıvı miktarına bağlı olarak değişir.³¹ İkinci trimesterde oligohidramniosun fetal veya maternal problemlerle ilişkili olma olasılığı daha yüksek iken üçüncü trimesterde olguların yarısından fazlasının nedeni bilinmemektedir (membran rüptürü hariç tutulduğunda).³¹ İkinci trimesterde tanı konulan oligohidramnios olgularında pulmoner hipoplazi fetal mortalitenin en önemli belirleyicisidir.³¹ İkinci trimesterde oligohidramnios saptanan fetuslarda postnatal ölüm oranı %90 gibi yüksek rakamlara çıkabilir ve bu ölümlerin nedeninin %87'sini pulmoner hipoplazi oluşturur.³¹

Fetal akciğer maturasyonunun en önemli aşamalarından biri olan terminal sakkulasyonun geliştiği 16-24. gebelik haftalarında oligohidramnios mevcut ise pulmoner hipoplazi daha ağır seyredir.³¹ İkinci ve üçüncü trimesterdeki oligohidramniosta baskıya bağlı olarak ekstremiteler deformiteleri de görülebilir.³¹

Termde oligohidramnios tanısı konulursa doğum önerilmektedir.³² Oligohidramnios, intrapartum non reaktif kardiyotokografi, fetal distrese bağlı sezaryan oranı, 1 ve 5. dakika düşük APGAR skoru, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım yatış oranları artmaktadır.²⁶ Rabie ve ark'nın yayınladığı metaanalizde, izole oligohidramnios olan gebeliklerde mekonyum aspirasyon sendromu (RR: 2.83; %95 CI, 1.38-5.77), fetal distres nedeniyle sezaryan doğum (RR: 2.16; %95 CI, 1.64-2.85) ve yenidoğan yoğun bakım yatışında (RR: 1.71; %95 CI, 1.20-2.42) artış bildirildi.³³ Komplike olan gebeliklerde ise (preeklampsi gibi) düşük doğum ağırlığı (RR: 2.35; %95 CI, 1.27-4.34) oranlarında artış bildirildi.³³ Madazlı ve ark'nın izole oligohidramnios ve normal gebeliklerde modifiye miyokardiyal performans indeksini (MPI) karşılaştırdığı çalışmasında izole oligohidramnios olan fetuslarda modifiye MPI'nın arttığı bunun nedeninin de hafif kardiyak yetmezlik olabileceği bildirildi.³⁴ Artmış MPI'nın olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilgili olmadığı belirlendi.³⁴ İzole oligohidramnios saptanması durumunda 32. gebelik haftasında kadar 2-3 hafta aralıklarla ultrasonografi ve umbilikal arter Doppler değerlendirilmesi, 32-36. gebelik haftası arasında 1-2 hafta aralıklarla umbilikal arter Doppler ve non stress test (NST) değerlendirmesi, 36. Gebelik haftasından sonra ise haftada iki kere Doppler ve NST değerlendirmesi yapılmalıdır.³⁵ American College of Obstetric and Gynecology derneği izole oligohidramniosta 36-38. gebelik haftaları arasında doğumun planlanmasını önermektedir.³⁵

Amniyoinfüzyon

Amniyoinfüzyon ultrason eşliğinde steril iğne ile kaviteye girerek 250-500 cc ($\leq$ 50 ml/dk) olacak şekilde ısıtılmış salin veya ringer laktat solüsyonunun uterin kaviteye verilmesidir.²⁷ Membran rüptürü mevcut ise tek veya çift lümenli katater ile transservikal yoldan da verilebilir.²⁷ Amniyoinfüzyon 2-3. trimesterde özellikle ağır oligohidramnios olgularında fetal anatomisinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir.²⁷ Chhabra ve ark'nın membran rüptürü olmayan oligohidramnios olgularında (50 transabdominal amniyoinfüzyon ve 50 kontrol) perinatal mortalite oranlarının amniyoinfüzyon uygulanan ve uygulanmayanlarda sırasıyla %4 ve %18 olarak bildirildi.³⁶ Amniyoinfüzyonun membran rüptürü olmayan oligohidramnioslu preterm olgularda yenidoğan sonuçlarını iyileştirdiğine dair yayınlar mevcuttur ancak bu konuda bir görüş birliği yoktur.^{36,37} Üçüncü trimesterde membran rüptürü olan olgularda amniyoinfüzyon uygulamasının değerlendirildiği Cochrane metaanalizinde, transservikal amniyoinfüzyon yapılanlarda umbilikal arter pH'ında iyileşme (mean fark 0.11; %95 CI: 0.08 -0.14; 1 çalışma- 61 vaka) ve doğum

eylemi süresinde geç deselerasyonlarda azalma (RR:0.52; %95 CI 0.30 - 0.91; 1 çalışma-86 vaka) bildirildi.³⁸ Aynı metaanalizde transabdominal amniyoinfüzyon yapılanlarda neonatal ölüm (RR :0.30; %95 CI 0.14-0.66; 2 çalışma-94 vaka), neonatal sepsis (RR: 0.26; %95 CI 0.11-0.61; 1 çalışma, 60 vaka), pulmoner hipoplazi (RR: 0.22; %95 CI 0.06-0.88; 1 çalışma, 34 vaka) ve puerperal sepsiste (RR:0.20; %95 CI 0.05 -0.84; 1 çalışma, 60 vaka). azalma bildirildi.³⁸ Bu sonuçların umut verici görünmesine karşın, vaka sayısının az olması nedeniyle üçüncü trimester membran rüptürü olgularında amniyoinfüzyon uygulaması önerilmesi için yeterli değildir.³⁸ Yirmialtıncı gebelik haftasından önce membran rüptürü olan gebeliklerde amniyoinfüzyonun değerlendirildiği Cochrane metaanalizinde ise, iyi tasarlanmış çalışmaların eksikliği nedeniyle transabdominal amniyoinfüzyonun önerilemeyeceği ve amniyoinfüzyon tedavisi isteyen ailelerin olumsuz sonuçlar hakkında iyi bilgilendirmesi gerektiği vurgulanmaktadır.³⁹

Polihidramnios

Polihidramnios, amniyon sıvısının gebelik haftasına göre artmasıdır ve %0,2-2 arasında bildirilmektedir.⁴⁰ Ultrasonografide en derin vertikal cep ölçümünün ≥ 8 cm, 4 kadran AFI ölçümünün ≥ 24 -25 cm veya total amniyon sıvısının ≥ 2000 ml ölçülmesi olarak tanımlanır.⁴⁰ Hafif, orta ve ağır polihidramnios kriterleri Tablo 3'de gösterildi. Polihidramnios, amniyotik sıvının atılımında (absorbsiyon ve fetal yutma) azalma, üretiminde artma veya idiyopatik olabilir.⁴⁰

Amniyotik sıvının atılımında en önemli faktörler fetal yutma ve intramembranöz absorpsiyondur.⁴⁰ Fetal yutmanın azaldığı durumlar yapısal ve genetik anomalilerle birlikte olabilir.⁴⁰ Fetal yutmanın azaldığı yapısal anomaliler; özefagial ve duodenal atrezi, diyafragma hernisi, anensefali gibi santral sinir sistem anomalileri, konjenital enfeksiyonlar ve nöromusküler hastalıklardır.⁴⁰ Amniyon sıvısının büyük çoğunluğunu fetal idrar oluşturur.⁴⁰ Fetal idrar yapımında artışa neden olan yapısal anomalilere örnek olarak hidrops, anemi ve fetal aritmiler verilebilir.⁴⁰ Maternal diyabette de fetal idrar yapımında artış söz konusudur.⁴¹ Maternal hiperglisemiye bağlı olarak gelişen fetal hiperglisemi ve insülinemi sonucunda ozmotik diürezde ve fetal glomerular filtrasyon hızında artış ve fetal poliüri oluşur.⁴¹ Polihidramnios vakalarının yarısından fazlasının etyolojisi belirlenemez.

Tablo 3: Polihidramnios sınıflandırması

	Amniyon sıvı indeksi	En derin vertikal cep
Polihidramnios (cm)	≥ 24	≥ 8
Hafif	24-29.9	8-11
Orta	30-34.9	12-15
Ağır	≥ 35	≥ 16

Fetal ve plasental membranlarda bulunan aquaporin kanallarının idiopatik polihidramnios etyolojisinde rol oynadığı kabul edilmektedir.^{8,42} Farklı dokulara spesifik birçok aquaporin kanalı tanımlanmıştır.^{8,42} Aquaporin 1 eksikliği ve aquaporin 8-9'da artışın idiopatik polihidramnios vakalarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{8,42} Polihidramnios vakalarının %60'ı idiopatik, %30'u fetal anomali kaynaklı, %10'u ise maternal nedenlerden kaynaklanmaktadır.⁴³

Polihidramnios tespit edildiğinde, ultrasonografik fetal değerlendirme ve istenecek tetkiler Tablo 4' de özetlendi. Kornacki ve ark'nın 94 polihidramnios olgusunda yapısal anomalileri değerlendirdiği çalışmasında en sık gastrointestinal sistem anomalileri saptandı.⁴⁴ Amniyon sıvı miktarı arttıkça anomali görülme sıklığının arttığı, hafif polihidramnios olgularında %11.7 yapısal anomali görülürken, ağır polihidramnios olgularında bu oranın %53,3 olduğu belirlendi.⁴⁴ Sagi-Dain ve ark'nın 1729 idiopatik polihidramnios olgusunu değerlendirdiği metaanalizde, kromozom anomalisi sıklığı %3 olarak saptandı.⁴⁵ Polihidramnios olmayan vakalarla kıyaslandığında idiopatik polihidramnios vakalarında kromozom anomalisi riskinin arttığı belirlendi (RR:3.09, %95 CI 1.92-4.97).⁴⁵ Polihidramnios vakalarının kromozomal mikroarray açısından değerlendirildiği başka bir çalışmada, 742 izole polihidramnios vakasında %3,1 oranında klinik olarak anlamlı kopya sayısı değişikliği bildirildi.⁴⁶ İzole olmayan polihidramnios olgularında ise (özellikle kardiyak ve santral sinir sistemi anomalileri eşlik edenler) %6.7 oranında klinik olarak anlamlı kopya sayısı değişikliği bildirildi.⁴⁶ Literatür verileri ışığında izole polihidramnios için tanısız amniyosentezi destekleyen veri olmasa da aileye kromozomal mikroarray analizi seçeneğinin sunulması önerilmektedir.⁴⁷ Ağır polihidramnios vakalarında fetal hareketlerde azalma varsa, aileye nöromusküler hastalıklar açısından genetik danışma önerilmelidir.⁴⁷

Polihidramnios olan gebeliklerde maternal dispne, preterm eylem, prematür preterm erken mebran rüptürü, anormal fetal prezentasyon, umbilikal kord prolapsusu ve postpartum hemoraji sıklığı artar.⁴⁸ İdiopatik polihidramnioslu 2392 gebeliğin sonuçlarının değerlendirildiği metaanalizde, neonatal ölüm (OR 8.68; %95 CI 2.91-25.87), intrauterin fetal kayıp (OR 7.64; %95 CI 2.50-23.38), yenidoğan yoğun bakım yatışı (OR 1.94; %95 CI 1.45-2.59), 5.dakika Apgar skoru ≤ 7 (OR 2.21; %95 CI 1.34-3.62), makrozomi (OR 2.93; %95 CI 2.39-3.59), malprezentasyon (OR 2.73; %95 CI 2.06-3.61), ve sezaryan doğum oranları (OR 2.31; %95 CI 1.79-2.99) normal popülasyona göre daha yüksek bildirildi.⁴⁹

Polihidramnios gebeliklerinde preterm eylem ve prematür preterm erken mebran rüptürü riski arttığı için serviks ölçümü 2 haftada bir yapılmalıdır.³⁵ Serviks uzunluğu gebelik haftasına göre değerlendirilmeli, 34 haftadan küçük gebelik haftasında serviste kısalma gözlenirse antenatal betametazon için değerlendirilmelidir.³⁵ ACOG idiopatik polihidramniosta erken term doğum önerilmemekte, 39-41 gebelik haftalarında doğumu önermektedir.³⁵

**Tablo 4: Polihidramnios değerlendirmesi**

1)Fetal ultrasonografi	2)Laboratuvar
Fetal yutmada azalma Gastrointestinal obstrüksiyon -Özefagial/Duodenal atrezi -Trakeaözefagial fistül -Torasik kitle -Diyafragma hernisi Nöromuskuler -Miyotonik distrofi -Artrogripozis -Intrakranial anomali Kraniofasyal -Yarık damak dudak -Boyunda kitle (teratom, lenfanjiom) - Mikrognati Fetal idrar çıkımında artma Renal/Üriner -Üreteropelvik bileşke darlığı -Mezoblastik nefroma -Bartter sendromu Kardiyak -Kardiyak yapısal anomali -Taşiaritmi -Sakrokoksigeal teratom (anemi) -Koryoanjiom (anemi) Ozmotik diürez -Maternal diyabet -Hidrops -Idyopatik	- Pregestasyonel ve gestasyonel diyabet için tarama - Rh izoimmünizasyonu taraması - Konjenital enfeksiyon taraması - Ebeveyn talasemi sorgulaması

Amniyoredüksiyon

Amniyoredüksiyon amniyosentez yoluyla amniyon sıvı hacminin azaltılmasıdır (100 ml-1000 ml).⁵⁰ Annede solunum sıkıntısı, ağrı veya kasılmalar olduğunda uygulanmaktadır.⁵⁰ Etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmamaktadır.⁵⁰ Amniyoredüksiyon yapılırken AFI veya en derin vertikal cebin normal veya normalin üst sınırına getirilmesi amaçlanır.^{50,51} Yirmi dakika içerisinde 1000 ml'den fazla amniyon sıvısı alınmamalı ve AFI üst sınıra geldiğinde işlem sonlandırılmalıdır.⁵⁰ Amniyoredüksiyon yapılanların %1-5'inde koryoamniyonit, fetal bradikardi, ablasyo plasenta ve erken membran rüptürü gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır.⁵¹ Maternal semptomların tekrarlaması durumunda 33-34. gebelik haftasına kadar tekrarlanabilir.⁵¹

İndometazin

İndometazin prostoglandin sentetaz inhibitörüdür ve fetal renal arterlerin vazokonstriksiyonu sonucunda idrar çıkışını azaltarak polihidramnios tedavisinde kullanılan bir ajandır.⁵² Aynı zamanda fetal arjinin vazopressini uyararak antidiüretik etki de gösterir.⁵² En önemli yan etkisi duktus arteriozusun erken kapanmasıdır.⁵² Duktus arteriosus kapanması açısından 30. gebelik haftasından sonraki indometazin kullanımlarında, ultrasonografi ile günlük fetal kalp değerlendirilmesi yapılmalıdır. İndometazinin polihidramnios tedaisinde önerilen başlangıç dozu 8 saate bir 25 mg'dır, günlük 150 mg'a kadar arttırılabilir.⁵² Prenatal indometazine maruz kalan yenidoğanlarda kreatinin yüksekliğinin devam ettiği ve tokoliz için kullanılan indometazin sonrası gerçekleşen preterm doğumlarda intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve nekrotizan enterokolit sıklığında artış gözleendiği bildirilmektedir.^{53,54} İndometazin polihidramnios tedavisinde rutin olarak kullanılan bir tedavi rejimi değildir. Society for Maternal Fetal Medicine, polihidramnios tedavisi için indometazin kullanımını önermemektedir.⁴⁷

Kaynaklar

- 1- ten Broek CM, Bots J, Varela-Lasheras et al. (2013) Amniotic fluid deficiency and congenital abnormalities both influence fluctuating asymmetry in developing limbs of human deceased fetuses. PLoS One. 8: e81824
- 2- Tong XL, Wang L, Gao TB et al. (2009) Potential function of amniotic fluid in fetal development---novel insights by comparing the composition of human amniotic fluid with umbilical cord and maternal serum at mid and late gestation. J Chin Med Assoc, 72: 368-73
- 3- Beall MH, van den Wijngaard JP, van Gemert MJ et al. (2007) Amniotic fluid water dynamics. Placenta, 28:816-23
- 4- Jauniaux E, Gulbis B (2000) Fluid compartments of the embryonic environment. Hum Reprod Update, 6:268-78
- 5- Suliburska J, Kocylowski R, Komorowicz I et al. (2016) Concentrations of Mineral in Amniotic Fluid and Their Relations to Selected Maternal and Fetal Parameters. Biol Trace Elem Res, 172:37-45

- 6- Brace RA. (1997) Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol*, 40: 280-9
- 7- Beall MH, van den Wijngaard JP, van Gemert MJ, et al. (2007) Regulation of amniotic fluid volume. *Placenta*, 28:824-32
- 8- Mann SE, Ricke EA, Yang BA et al. (2002) Expression and localization of aquaporin 1 and 3 in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 187:902-7
- 9- Cheung CY. (2004) Vascular endothelial growth factor activation of intramembranous absorption: a critical pathway for amniotic fluid volume regulation. *J Soc Gynecol Investig*, 11:63-74
- 10- Weissman A, Itskovitz-Eldor J, Jakobi P. (1996) Sonographic measurement of amniotic fluid volume in the first trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*, 15:771-4
- 11- Queenan JT. (1991) Polyhydramnios and oligohydramnios. *Contemp Obstet Gynecol*, 36:60-6
- 12- Horsager R, Nathan L, Leveno KJ. (1994) Correlation of measured amniotic fluid volume and sonographic predictions of oligohydramnios. *Obstet Gynecol*, 83:955-8
- 13- Magann EF, Whitworth NS, Files JC, et al. (2002) Dye-dilution techniques using aminohippurate sodium: do they accurately reflect amniotic fluid volume? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 11:167-70
- 14- Ounpraseuth ST, Magann EF, Spencer HJ, et al. (2017) Normal amniotic fluid volume across gestation: Comparison of statistical approaches in 1190 normal amniotic fluid volumes. *J Obstet Gynecol Res*, 43:1122-31
- 15- Bakhsh, H., Alenizy, H., Alenazi, S. et al (2021) Amniotic fluid disorders and the effects on prenatal outcome: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 21: 75
- 16- Phelan JP, Smith CV, Broussard P et al. (1987) Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med*, 32:540-542.
- 17- Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. (1984) Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 150:245-9
- 18- Magann EF, Nolan TE, Hess LW, et al. (1992) Measurement of amniotic fluid volume: accuracy of ultrasonography techniques. *Am J Obstet Gynecol*, 167:1533-1537
- 19- Goldstein RB, Filly RA. (1988) Sonographic estimation of amniotic fluid volume. Subjective assessment versus pocket measurements. *J Ultrasound Med*, 7:363-9
- 20- Chauhan SP, Doherty DD, Magann EF, et al. (2004) Amniotic fluid index vs single deepest pocket technique during modified biophysical profile: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 191:661-668
- 21- Magann EF, Doherty DA, Field K, et al. (2004) Biophysical profile with amniotic fluid volume assessments. *Obstet Gynecol*, 104: 5-10
- 22- Nabhan AF, Abdelmoula YA. (2008) Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD006593.
- 23- Magann EF, Whittington JR, Morrison JC, et al (2021). Amniotic Fluid Volume Assessment: Eight Lessons Learned. *Int J Womens Health*, 13:773-779
- 24- indal A, Sharma M, Chaudhary C. (2022) Amniocentesis.. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): PMID: 32644673.
- 25- Gadelha PS, Da Costa AG, Mauad Filho et al. (2006) Amniotic fluid volumetry by three-dimensional ultrasonography during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol*, 32:1135-9
- 25- Moore TR, Cayle JE. (1990) The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 162:1168-73

- 26- Panda, S., Jayalakshmi, M., Shashi Kumari, G. et al. (2017) Oligoamnios and Perinatal Outcome. *J Obstet Gynecol India*, 67 104–108
- 27- Thomas Moore. (2015) Abnormal Amniotic Fluid Volume, Protocol 38. *Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach*, Sixth Edition. John T. Queenan, Catherine Y. (eds) John Wiley & Sons pp 315-328
- 28- Nawathe A ve Lees C (2017) Early onset fetal growth restriction. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol*, 38:24-37
- 29- Singer A, Maya I, Sukenik-Halevy R, et al. (2019) Microarray findings in pregnancies with oligohydramnios - a retrospective cohort study and literature review. *J Perinat Med*, 48:53-58
- 30- Stoll C, Alembik Y, Roth MP, et al. (1998) Study of 224 cases of oligohydramnios and congenital malformations in a series of 225,669 consecutive births. *Community Genet*, 1:71–77
- 31- Shipp TD, Bromley B, Pauker S et al. (1996) Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7:108-113
- 32- AAP Committee on Fetus and Newborn, and ACOG Committee on Obstetric Practice. (2007) Guidelines for perinatal care. American Academy of Pediatrics
- 33- Rabie N, Magann E, Steelman S et al. (2017) Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49:442-449
- 34- Madazlı R, Erenel H, Özel A et al. (2021) Fetal left ventricular modified myocardial performance index and renal artery pulsatility index in pregnancies with isolated oligohydramnios before 37 weeks of gestation. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 22:286-292
- 35- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. (2021) Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol*, 138:e35-e39
- 36- Chhabra S, Dargan R, Nasare M. (2007) Antepartum transabdominal amnioinfusion. *Int J Gynaecol Obstet*, 9:95-99
- 37- Turhan NO, Atacan N. (2002) Antepartum prophylactic transabdominal amnioinfusion in preterm pregnancies complicated by oligohydramnios. *Int J Gynaecol Obstet*, 76:15-21
- 38- Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. (2014) Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 30;(3):CD000942
- 39- an Teeffelen S, Pajkrt E, Willekes C et al. (2013) Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks. *Cochrane Database Syst Rev* (8):CD009952.
- 40- Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM et al. (2002) Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol*, 100:134-139
- 41- Nobile de Santis MS, Radaelli T, Taricco E et al (2004) Excess of amniotic fluid: pathophysiology, correlated diseases and clinical management. *Acta Biomed*, 75:53-55
- 42- Zhu X, Jiang S, Hu Y et al. (2010) The expression of aquaporin 8 and aquaporin 9 in fetal membranes and placenta in term pregnancies complicated by idiopathic polyhydramnios. *Early Hum Dev*, 86:657-63
- 43- Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA et al. (2007) A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 62:795–802
- 44- Kornacki J, Adamczyk M, Wirstlein P et al. (2017) Polyhydramnios - frequency of congenital anomalies in relation to the value of the amniotic fluid index. *Ginekol Pol*, 88: 442-445

- 45- Sagi-Dain L, Sagi S. (2015) Chromosomal aberrations in idiopathic polyhydramnios: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Genet*, 58:409-415
- 46- Sagi-Dain L, Singer A, Falik-Zaccai T et al. (2021) The effect of polyhydramnios degree on chromosomal microarray results: a retrospective cohort analysis of 742 singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*, 3: 649-656.
- 47- Dashe JS, Pressman EK, Hibbard JU. (2018) SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol*, 219: B2-B8.
- 48- Magann EF, Doherty DA, Lutgendorf MA, et al. (2010) Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: a prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res*, 36:268-77
- 49- Pagan M, Magann EF, Rabie N, et al (2022) Idiopathic polyhydramnios and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, doi: 10.1002/uog.24973.
- 50- Rode L, Bundgaard A, Skibsted L, Odum L et al. (2007) Acute recurrent polyhydramnios: a combination of amniocenteses and NSAID may be curative rather than palliative. *Fetal Diagn Ther*, 22:186-189.
- 51- Leung WC, Jouannic JM, Hyett J et al. (2004) Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23:154-8
- 52- Kirshon B, Mari G, Moise KJ. (1990) Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios. *Obstet Gynecol*, 75: 202-205
- 53- Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. (2007) Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 197: e1-10.
- 54- Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. (2015) Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 212:e1-13

A

Aberenthy sendromu, 251
Aberrant sağ subklavian arter, 50
Aicardi sendromu, 130
Akondrogenezis, 161, 357, 363, 365-368, 373, 375
Akondroplazi, 75-76, 355, 357-358, 363-364, 368-373, 390, 393, 505
Alt üriner sistem obstruksiyonu (LUTO), 311, 327
Ambiguous genitalya, 349
Amniyodrenaj, 592
Amniyoinfüzyon, 311, 331-332, 398, 614-615
Amniyon sıvı indeksi, 609, 615
Amniyoredüksiyon, 397, 404, 618
Amniosentez, 7, 10-11, 18, 27-31, 42-43, 47, 50, 52, 69, 72, 74, 93, 117, 164-165, 174, 285, 310, 314, 352, 358, 369-371, 394-396, 460, 541, 555, 559, 562, 566-568, 574, 576, 609, 611-612, 618
Anal atrezi, 300, 439
Anansefali, 113, 505
Anöploidi, 1, 5-6, 17-18, 31-32, 42-45, 47, 49, 51-57, 59, 61, 63-64, 66-67, 70-73, 79, 113, 120, 172, 214, 310, 312, 392, 505, 612
Aort koarktasyonu, 87, 182, 196, 199-200, 202, 211-214
Aortik stenoz, 211
Apert sendromu, 169
Aprozensefali, 118-119
Araknoid kist, 142-144
Arnavut kaldırımı (Cobblestone) malformasyonu, 134, 139
Asfikse torasik distrofi, 357
Atelensefali, 118-119
Atelosteogenezi, 379
Atnalı böbrek, 270
Atriyal flutter, 228, 231, 233-234

B

Ballantynes sendromu, 386
Bardet Biedl sendromu, 312, 316-317, 320
Beckwith-Wiedemann sendromu, 93, 271, 288, 409

Bigemine veya trigemine bloke atriyal erken atımlar, 230
Biyotinidaz eksikliği, 19, 21
Blake kesesi kisti, 128
Bochdalek hernisi, 268
Bronkojenik kist, 256, 260
Bronkopulmoner sekestrasyon, 259-260, 270, 433, 467
Bronşial atrezi, 256, 261-262
Büyük damarların transpozisyonu, 204, 217

C

CAKUT, 305, 323
Cantrell sendromu, 303
CHARGE sendromu, 90, 165
Chiari II malformasyonu, 115-116
Çift çıkışlı sağ ventrikül, 181, 202, 215-217, 246, 269-270
Çift toplayıcı sistem, 305, 319-321, 326, 443
Cinsel gelişim bozuklukları, 99, 342-343, 345, 347, 349-353
Cornelia de Lange sendromu, 91-92
CPAM volume ratio (CVR), 258

D

Dandy Walker malformasyonu, 128-130
Diastematomyeli, 118
Diastrofik displazi, 161, 363, 366-367, 378
Dissegmental displazi, 363, 380
Diyaframatik eventrasyon, 268
Double inlet ventrikül, 200, 203-204
Duchenne muskuler distrofi, 23
Duedenal atrezi, 297-298
Duktus venosus agenezisi, 245, 250
Duktus venosus Doppler, 515, 519
Duodenal atrezi, 84, 298, 615, 617
Dural sinus malformasyonu, 141
Düzeltilmiş büyük arter transpozisyonunda, 219

E

Ebstein anomalisi, 205-206, 389

Eksensefali, 113
 Ellis-van Creveld sendromu, 357, 363, 377
 Ensefalosel, 109, 112-115, 171, 311, 313, 316-320, 390, 427, 429
 Entegre test, 54, 56-57
 Enterik duplikasyon kisti, 291
 Epignathus, 406-407
 Epulis, 167, 406-407
 EXIT prosedürü, 173-174, 477

F

Fallot tetralojisi, 84, 88, 181, 196, 200, 202, 206-208, 210, 213-214, 269-270, 390
 Fenilketonüri, 19-21, 503
 Fetal biyofizik profil, 516
 Fetal Endoluminal Trakeal Oklüzyon (FETO), 275
 Fetal gelişim kısıtlılığı, 10, 51, 66, 72, 86, 92, 138, 174, 212, 284, 288, 497-499, 501-507, 509, 511-513, 515, 517, 519, 521, 523-525, 527, 529, 531, 553, 560, 563, 565-566, 575, 585, 587, 589, 591, 595-596, 612-613
 Fetal gelişim kısıtlılığı öngörü, 524
 Fetal kan örneklemesi, 27, 30, 42, 543, 553, 555, 562, 564, 568
 Fetal Manyetik Rezonans görüntüleme, 99, 310, 415, 417, 419, 423, 425, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453
 Fetal over kisti, 346-347
 Fetal sistoskopi, 332
 Fetal trombositopeni, 551, 555
 Fetoskopik cerrahi spina bifida onarımı, 117
 Fetoskopik laser kuagülasyon, 592
 Fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığı, 497, 532-533, 535, 537, 539, 541, 543, 545, 547, 549
 Fetuslardan birinin ölümü, 589, 599
 Fibrokondrojenesi, 379
 Floresan insitu hibridizasyon (FISH), 32
 Frasil X sendromu, 23-24, 166
 Fukuyama konjenital müsküler distrofi (FCMD), 139

G

G-Bantlama, 31
 Gangliyonik eminence kavitasyonu, 142-144

Gastroşizis, 282-285, 439, 445, 454, 469, 471, 481, 505
 Gebelik terminasyon yöntemleri, 486
 Geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığı, 502
 Gelen ven anevrizması, 138, 140-141
 Genetik danışmanlık, 1, 16-19, 21, 23, 25, 158, 163, 485, 493
 Greenberg diplazisi, 380

H

Hemimegalensefali, 137-138, 141
 Hemoglobinoopatiler, 22
 Heterotaksi sendromları, 245, 247, 390
 Hidransefali, 146, 599
 Hiperekojen barsak, 50-51, 94-95, 263, 513, 560, 563, 591
 Hiperekojen böbrek, 37, 311-313, 330
 Hipofosfatazya, 357, 363, 365-366, 368, 374-375, 377
 Hipokondroplazi, 355, 358, 370, 372
 Hipoplastik sol kalp sendromu, 211
 Hipospadias, 346-347
 Holoprozensefali, 86, 109, 112, 118, 120-121, 126, 154, 416, 421
 Holt-Oram sendromu, 94-95
 HPA-1a, 553-555, 558
 Hücre dışı fetal DNA, 1, 52, 62-63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 88, 94, 346, 369, 541
 Human immunodeficiency virüs, 560, 569

I

IgG avidite testi, 562, 565, 574
 İkiz anemi polisitemi sekansı (TAPS), 589, 593
 İkiz ikiz transfüzyon sendromu (TTTS), 589
 İkiz ters arterial kanlanma sekansı (TRAP), 589, 597
 Imperfore himen, 348-349
 Imprinting, 13
 İnce barsak atrezisi, 299-300
 İndometazin, 612, 618
 İnensefali, 115
 İnsan genomu, 2
 İntakt septumlu pulmoner atrezi, 204, 207
 İntrakranial kanama, 142

Intrakraniyal tümörler, 404
Intrauterin transfüzyon, 546

J

Jarcho-Levin Sendromu, 367, 380
Jejunoileal atrezi, 469
Jeune sendromu, 376-378
Joubert sendrom, 132, 316, 320

K

Kalkarin sulkus, 106-107, 425
Kampomelik displazi, 161, 357, 366, 393
Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QF-PCR), 32
Kardiyotokografi, 228, 233, 288, 299, 515, 614
Kesintili aortik ark, 200, 208, 214-215
Kesintiye uğramış inferior vena kava, 245
Kimerizim, 10
Kısa kaburga polidaktili sendromu, 368
Kistik fibrozis, 19-20, 25, 75-76, 94, 295, 299, 440
Kistik higroma, 37, 50, 73-74, 85, 87, 90, 171-172, 387, 390, 407-409
Kleidokraniyal displazi, 368, 379
Kloaka ekstrofisi, 282, 289, 351, 446
Kniest displazi, 363, 380
Koledok kistleri, 471
Kombine test, 54-57, 79, 601
Kondrodizplazi punktata, 356-357, 363, 379
Kondroektodermal displazi (Ellis-van Creveld sendromu), 377
Konjenital adrenal hiperplazi, 19, 21, 68-69, 75-76, 333-334, 350
Konjenital atriyoventriküler kalp bloğu, 230
Konjenital diyafram hernisi, 99, 268-269, 271-273, 275, 277, 279, 281, 433, 458
Konjenital pulmoner havayolu malformasyonu, 256, 258, 465
Konjenital üst solunum yolu obstrüksiyonu sendromu (CHAOS), 261-262
Konus medülleris, 113
Koroid pleksus kisti, 50, 56, 142, 144-145
Koronavirüs, 571
Korpus kallozum agenezisi, 86, 92, 122-124, 131, 141, 270, 421

Kortikal gelişim anomalileri, 108, 132, 134, 136, 138, 141, 563
Koryon villus örnekleme, 27-28, 42, 460
Kraniosinostoz, 356, 380
Kromozom hastalıkları, 4
Kromozom mikroyarray analizi (CMA), 32, 47, 109

L

Langer mezomelik displazisi, 380
Lenfatik malformasyonlar, 477
Limon bulgusu, 116
Listerya, 551, 577-579
Lizansefali, 109, 134-135

M

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), 310, 415, 453, 492
Marker kromozomlar, 8-9
Masif paralel DNA dizilenme yöntemi, 63
Maternal serum alfa fetoprotein, 114
Maternal serum biyokimyasal analizler, 44, 46
Meckel sendromu, 119, 311, 313, 316-320
Megalensefali, 137
Megasisterna magna, 128, 131
Megasistis, 325, 327-329, 332-333, 417, 446
Merkezi sinir sistemi anomalileri, 99-101, 107-109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 164
Mesane ve Kloaka Ekstrofisi, 282, 289
Mifepriston, 486-488
Mikrognati, 50, 86, 88-92, 153, 160-163, 367, 377, 382, 617
Mikropenis, 344, 346-347
Mikrosefali, 21, 33-34, 88, 92, 109, 119, 126, 134-138, 307, 379, 382, 393, 560-563, 565-566, 571, 574-575, 599
Misoprostol, 487-490, 494
Monoamniyotik gebelikler, 589
Monokoryonik plasenta, 586, 588, 590
Monozigotik, 52-53, 73, 93, 584-586, 600
Monozomi X (Turner Sendromu), 87
Mozaisizim, 10

Multikistik displastik böbrek (MKDB), 311
 Multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), 32
 Mutasyon, 2-3, 9, 12-13, 17-23, 75-77, 88, 91-92, 94-95, 140, 169, 318-319, 321, 351, 355, 370, 380, 585

N

Nadir otozomal trizomiler, 74
 Neu-Laxova sendromu, 130, 390
 Non-invaziv prenatal test, 52
 Nonimmün hidrops fetalis, 99, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401
 Noonan sendromu, 37, 48, 89-90, 166, 171, 263, 390, 392, 505
 Nöral tüp defektleri, 108, 112-113, 428
 Nöroblastom, 333-334, 409, 417, 441, 454, 476
 Nöroblastom, 333-334, 409, 417, 441, 454, 476
 Nöronal heterotopi, 139, 427
 Notokord, 112-113, 314
 Nukkal translusensi, 47-49, 84-85, 87, 90

O

OEIS Kompleks, 282, 289
 Oligohidramnios, 312, 323-327, 331, 394, 415, 445, 499, 512, 516, 560, 590-591, 609-610, 612-614
 Omfalosel (Exomphalos), 286
 Orta serebral arter Doppler, 391, 395
 Ortak arterial gövde, 215
 Osteogenezis imperfekta, 356-357, 363, 365-368
 Osteokondrodisplazi, 354
 Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH), 311
 Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPK-BH), 311, 317
 Özafagus atrezisi, 91
 Özofagus atrezisi, 246, 296-297, 439, 454, 456-457, 478

P

Parieto-okspital sulkus,, 106
 Parvovirüs B19, 393, 568

Patolojik kopya sayısı değişkenlikleri (CNV), 109
 Pelvik böbrek, 306-308
 Periventriküler psödokist, 144, 560
 Persistan sol süperior vena kava, 246-248
 Plevral efüzyon, 90, 260, 262-264, 397-398
 Polihidramnios, 48, 90-91, 93, 138, 141, 159, 163, 167, 173, 257, 260, 262-264, 273, 287, 296-299, 358, 368, 370, 372, 375, 385, 404, 406-407, 409-412, 439, 455, 465, 469, 560, 566, 576, 590, 598, 609-610, 615-618
 Polimikrogiri, 134-136, 139-140
 Poliploidi, 4, 6
 Porenselali, 109, 145-146, 599
 Portal venöz sistem agenezisi, 250
 Posterior fossa anomalileri, 86, 127-131, 416
 Posterior üretral valv (PUV), 305
 Postmortem inceleme, 99, 484-485, 487, 489, 491, 493, 495
 Preimplantasyon genetik tanı, 17, 23
 Prematür ventriküler atımlar, 229
 Prenatal genetik danışma, 18
 Proboscis, 86, 119
 Pulmoner kapak yokluğu sendromu, 210
 Pulmoner stenoz, 90, 196, 206-207, 217

R

Rabdomiyom, 90-92, 231, 256, 389, 403, 409
 Relatif Haploid Dosaj, 78
 Relatif mutasyon dozaj, 77
 Renal agenezi, 287, 305, 308-310, 312, 314, 394, 441, 444, 612-613
 Renal displazi, 305, 330, 421, 474, 612
 Renal ektopi, 307, 314
 Renal pelvis dilatasyonu, 311, 313, 322-323, 328
 Rombensefalosinapsis, 128, 131-132, 141
 Rubella, 144, 166, 294, 354, 393, 505-506, 513, 551, 560, 564-565, 579-581

S

Sakrokoksigeal Teratom, 291, 390, 392, 404, 410, 416-417, 428, 475, 617
 Sebosefali, 119
 Sefalosel, 114, 139, 428

Selektif fetal gelişim kısıtlılığı (sFGK), 587, 589, 595
 Septum pellucidum, 102, 122, 124, 126, 139
 Serebeller Hipoplazi, 128, 132, 138
 Serebroplasental ratio, 501-502
 Sifiliz, 294, 389, 505, 513, 551, 576-577
 Siklopiya, 119
 Siliyopatiler, 314, 316-318, 356
 Sinüs Bradikardisi, 229-230
 Sinüs taşikardisi, 231
 Sinus venosus, 237
 Sitomegalovirus, 166, 505-506
 Şizensefali, 109, 126, 135, 138, 140-141, 425, 560
 Smith-Lemli-Opitz sendromu, 48, 69, 92, 119, 166
 Spina bifida, 86, 101, 109-110, 113, 115-117, 149, 282, 428
 Spinal disrafizm, 113
 Spinal Musküler Atrofi, 19, 22
 Spondiloepifizel Displazi, 377
 SRY gen mutasyonu, 352
 Sulkuslar, 106, 138, 425
 Supraventriküler taşikardi, 231-232, 389
 Sylvian fissür, 104, 106-107, 136, 138, 141

T

Tanatorforik displazi, 75, 168, 355, 357, 363, 365-372, 393
 Tekrar dizi hastalıkları, 13
 Teratom, 167-168, 170-171, 173, 256, 291, 390, 392, 403-411, 416-417, 428, 431, 454, 474-475, 617
 Tethered kord sendromu, 117
 Toksoplazma, 110-111, 142, 144, 294, 393, 395-396, 505-506, 513, 551, 573-575
 Torkular herofil trombozu, 141-144
 Total pulmoner venöz dönüş anomalisi, 197, 246
 Translokasyon, 5, 7, 31, 33, 69, 88, 271
 Triploidi, 6, 35, 45, 47, 64, 66-67, 71, 87, 113, 119, 155, 161, 165, 167, 288, 392, 505, 551, 612
 Trizomi 13 (Patau Sendromu), 42

Trizomi 18 (Edwards Sendromu), 85
 Trizomi 21 (Down Sendromu), 84
 Trombosit otoantikörleri, 552
 Trombositlere özgü antijen (HPAs), 553
 Tuberoz skleroz, 140, 409

U

Umbilikal arter Doppler, 508, 512, 516, 596
 Uniparental dizomi, 11, 13, 64, 74
 Üreteropelvik bileşke darlığı (UPJ), 324
 Üreterovezikal bileşke darlığı (UVJ), 305
 Uterin arter Doppler, 285, 288, 508, 512-513, 524

V

Valaciclovir, 580
 Varicella-zoster, 506, 565, 580
 Varyasyon, 3
 Ventriküler septal defekt, 199
 Ventrikülomegali, 50, 84-85, 107-108, 116-117, 122, 124, 126, 137-139, 141, 144, 273, 393, 415-416, 420-422, 513, 560, 562-563, 571, 575, 600
 Vermian Hipoplazi, 128, 131, 138-139, 426, 560
 Vezikoamniyotik şant (VAS), 330-331
 Vulvulus, 284, 294, 299, 304, 390, 394, 468-469, 471
 W, 79-80, 82, 97, 149, 176-178, 220, 224, 252, 266, 340, 384, 401, 427, 451-452, 478, 494, 511, 526, 528, 550, 582, 604-605
 Walker-Warburg sendromu (WWS), 139

Y

Yarık dudak/damak, 154-159
 Yeni nesil DNA dizileme (YND), 63
 Yenidoğanda genetik hastalık taraması, 19

Z

Zika virus, 579, 581

