

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PERİNATOLOJİ BİLİM DALI PRENATAL TANI VE TEDAVİ ÜNİTESİNDE
YAPILAN ULTRASONLARDA HİPEREKOJEN KARDİYAK ODAK
SAPTANAN FETUSLARIN İNCELENMESİ: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Dr. Saliha Ezgi ARGAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PERİNATOLOJİ BİLİM DALI PRENATAL TANI VE TEDAVİ ÜNİTESİNDE
YAPILAN ULTRASONLARDA HİPEREKOJEN KARDİYAK ODAK
SAPTANAN FETUSLARIN İNCELENMESİ: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Dr. Saliha Ezgi ARGAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.İzzet YÜCESOY

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KÜ GOKAEK 2019/122 NUMARALI ARAŞTIRMA PROJESİ

KOCAELİ

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca eğitime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof.Dr.İzzet YÜCESOY'a, cerrahi teknikleri ile bize yol gösteren Prof.Dr.Aydın ÇORAKÇI'ya, vizyonumuzu genişleten Doç.Dr.Emek DOĞER'e, kıymetli hocam Dr.Öğr.Üyesi Özge Senem YÜCEL ÇİÇEK'e, her zaman desteğini ve bilgi birikimini bizimle paylaşan Dr.Öğr.Üyesi Yasemin DOĞAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Emekli olmasına rağmen desteğine devam eden Prof.Dr.Gülseren YÜCESOY'a çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince sadece iş arkadaşım olmaktan çıkıp dostlarım olan bütün arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında, her zaman destekçim olan, bir an olsun beni yalnız bırakmayan aileme minnettarım. İyi ki ailem sizsiniz.

Benim için her zaman bir eşten daha fazla anlam taşıyan Yol arkadaşım Onur'a ve biricik kızım Öykü'ye varlığınız ile bana yaşattığınız bütün mutluluklar için teşekkür ederim...

Dr. Saliha Ezgi ARGAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER	3
KISALTMALAR	5
TABLO DİZİNİ	6
ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ	7
1.GİRİŞ	8
2.GENEL BİLGİLER	9
2.1.Gebelikte Kullanılan Tarama Testleri	9
2.1.1 İlk Trimester Tarama Testi	9
2.1.2 İkinci Trimester Tarama Testi	10
2.1.3. Maternal Kanda Serbest Fetal DNA Taraması	11
2.2. Ultrasonografi ile Saptanan Down Sendromu Belirteçleri	12
2.2.1 Birinci Trimester Detaylı Ultrasonografi	12
2.2.2. İkinci Trimester Detaylı Ultrasonografi	12
2.2.2.1 Minör Belirteçler	13
2.3. Gebelikte Kullanılan Tanı Testleri	18
2.3.1 Koryon Villus Biyopsisi	18
2.3.2 Amniyosentez	19
2.3.3 Kordosentez	19
2.4. Preimplantasyon Genetik Tanı	20
2.5.Kromozomal Anomaliler	20
2.5.1 Trizomi 21	21
2.5.2 Trizomi 13	22

2.5.3 Trizomi 18	22
2.5.4 Turner Sendromu	23
2.5.5. Klinefelter Sendromu	23
2.6. Konjenital Kardiyak Anomaliler	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1. İstatistiksel Değerlendirme ve Analizi	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	38
7. ÖZET	39
8. ABSTRACT	40
9. KAYNAKÇA	41

KISALTMALAR

NT	: Ense Kalınlığı (Nuchal Translucency)
HEO	: Hiperekojen Kardiyak Odak
CRL	: Baş- Popo Mesafesi
AFP	: Alfa-Fetoprotein
uE3	: Unkonjuge Estriol
NTD	: Nöral Tüp Defekti
cfDNA	: Hücre Dışı Serbest Fetal DNA
BPD	: Bipariyetal Çap
HL	: Humerus Uzunluğu
FL	: Femur Uzunluğu
PGT	: Preimplantasyon Genetik Tanı
ASD	: Atriyal Septal Defekt
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
BMI	: Vücut- Kitle İndeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 2-1: Maternal serumda bakılan üçlü test biyokimyasal belirteçlerin olası patolojilerdeki düzeyleri

Tablo 2-2: Down sendromu taramalarında kullanılan minör belirteçlerin olasılık oranları

Tablo 2-3: Maternal yaş ile kromozom anomalileri arasındaki ilişki

Tablo 2-4: Down sendromlu fetuslarda saptanan ultrasonografi bulguları

Tablo 2-5: Fetal ekokardiyografi endikasyonları

Tablo 4-1: Maternal demografik özellikler

Tablo 4-2: Fetuslarda saptanan HEO'ların kalp içerisindeki yeri

Tablo 4-3: Neonatal sonuçlar

Tablo 4-4: Trizomi 21 tanılı hastaların dağılımı

ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 2-1: NT ölçümü

Şekil 2-2: Hiperekojen Kardiyak Odak

Şekil 2-3: Hafif Piyelektazi

Grafik 4-1: Karyotip analizi sonuçları

Grafik 4-2: Kardiyak anomalisi olanlarda HEO'ların kalp içerisindeki dağılımı



1. GİRİŞ

Gebelik; oluşumundan itibaren düzenli aralıklarla annenin ve fetusun takip edilmesi gereken bir durumdur. Bu antenatal takiplerin amacı, gebeliğin anne ve fetus için sağlıklı bir şekilde ilerlemesini sağlamak ve öngörülebilecek riskleri en aza indirmektir. ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) komplike olmayan nullipar bir gebenin doğum öncesi takiplerinin; 28. haftaya kadar 4 haftada bir, 28-36. haftalar arası 2 haftada bir, 36. haftadan sonra haftalık yapılmasını önermektedir ¹. WHO'nun 2016'daki antenatal bakım kılavuzuna göre pariteye bakılmaksızın her gebe doğum öncesi en az 8 kez görülmelidir ².

Antenatal takipler sırasında her gebeye kromozomal anomali tarama testleri önerilmeli, riskli gebeliklerde tanı testleri hakkında bilgi verilmelidir. Antenatal takipler sırasında kadın hastalıkları ve doğum hekiminin en büyük yardımcısı ultrasonografidir. Ultrasonografi ile birçok hastalığın - anomalinin tanısı konulabilir ve tanısı belirlenenlerin bir kısmı tedavi edilebilir. Tedavi edilemeyecek anomaliler de gebelik ilerlemeden erken dönemde sonlandırılabilir. Birinci trimesterde ultrasonografi ile fetal kardiyak aktivitenin gösterilmesi, NT (ense kalınlığı) ölçümü, çoğul gebeliklerde koryonisitenin belirlenmesi gibi durumlarda faydalıdır. İkinci ve üçüncü trimesterde ise fetusun büyümesinin gestasyonel hafta ile uyumlu olup olmadığı, yapısal fetal anomalilerin değerlendirilmesi, amniyotik sıvı ve plasentanın incelenmesi ve invaziv girişimler için rehberlik etmesi gibi faydalar sağlamaktadır.

Çalışmamız ultrasonografide minör belirteç olarak ifade edilen hiperekojen kardiyak odak (HEO) saptanan fetusların analizini kapsamaktadır. HEO bulunmasının kromozom anomalisi, yapısal anomali, kardiyak anomali açısından risk analizi ve neonatal sonuçlara etkisi olup olmadığına bakılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Kullanılan Tarama Testleri

Tarama testlerinin amacı; bir popülasyonda belli bir durumun bulunma olasılığı yüksek olan kişileri seçmeyi hedefler. Böylece mortalite ve morbidite riski taşıyan maliyeti yüksek testlerin sadece seçilmiş kişilere yapılması planlanır. Bunun yanı sıra tarama testleri her zaman olasılık bilgisi verir. Hiçbir zaman vardır veya yoktur şeklinde yorumlanmamalıdır.

ACOG 20. haftadan önce tüm gebelere tarama testlerinin yapılmasını önermektedir³.

2.1.1 İlk Trimester Tarama Testi

Ultrasonografide NT ölçümü ile birlikte iki maternal serum belirteci; serbest β -HCG (human chorionic hormon) ve PAPP-A (gebelikle ilişkili plazma protein-A)'nın kombine edilmesi ile uygulanır⁴.

Ense kalınlığı (NT), fetusun ensesinde midsagittal düzlemde, cilt altında bulunan ve normalde ilk trimesterde sonografik olarak gözlenen yarı saydam şeffaflıktır. NT ölçümü için en uygun zaman gebeliğin 11-13+6 hafta arasındaki dönemdir. NT ölçümü yapılırken dikkat edilmesi gereken birkaç önemli nokta vardır. CRL 45-84 mm arasında olmalıdır. Ölçüm transabdominal veya transvajinal probe ile alınabilir. Ölçüm yapılırken ultrason ekranında fetusun mid-sagittal görüntüsü alınmalı ve fetusun başı ile toraksın üst bölümü bulunmalıdır. Fetus ekranın en az %75'ini kaplamalıdır. NT ölçümü sırasında baş- boyun nötral pozisyonda olmalıdır. Ölçüm alınırken amnion zarı ile fetal cilt ayrı ayrı seçilmelidir. İmleçler iç kenarların üzerine gelecek şekilde ve fetusun eksenine dik yerleştirilmelidir (Şekil 2-1). Birden fazla ölçüm alınıp en büyük olan seçilmelidir. NT ölçümü 3,5 mm ve üzerinde gösterildiğinde biyokimyasal belirteçlere bakılmaksızın invaziv test önerilmelidir.

Maternal serum belirteci olarak serbest β -HCG ve PAPP-A kullanılmaktadır. İlk trimesterde, Down sendromlu bir fetusta serum serbest β -HCG düzeyleri 2 MoM'un üzerinde, PAPP-A 0,5 MoM'un altındadır. Trizomi 18 ve 13 için her iki belirtecin düzeyi düşüktür.

Şekil 2 -1: NT ölçümü



NT ölçümü ve biyokimyasal belirteçler ayrı ayrı kullanılabilirler. Ama bu iki test kombine kullanıldığında %79-87 oranlarında bir artış izlenmektedir⁵. 1.trimester kombine tarama testi ne kadar erken yapılırsa o kadar güvenilirliği artmaktadır. 11. haftada yapılan testte trizomi 21 saptanma oranı %87 iken, test 13+6. haftada yapıldığında bu oran %82'lere düşmektedir⁶.

2.1.2 İkinci Trimester Tarama Testi

Maternal serum alfa-fetoprotein (AFP), serbest β -HCG, unkonjuge östriol (uE3) kullanılan test “üçlü test” olarak adlandırılır. Bu belirteçlerin yanına İnhibin-A eklendiğinde ise “dörtlü test” adını alır. 15-20. haftalar arasında yapılmaktadır. Üçlü testin Down sendromu saptama oranı %61-70 oranlarında iken dörtlü testin oranı %74-81 düzeyindedir⁵.

Maternal serum AFP'nin arttığı durumlar; NTD (Nöral tüp defekti), omfalosel, gastroşizis, renal agenezi, diafragma hernisi, teratom ve ikiz gebeliktir⁷. AFP'nin

2.trimesterdeki ortalaması 1 Mom ise Down sendromlu gebeliklerde 0,75 MoM olduğu gösterilmiştir⁸.

Down sendromunda β -HCG düzeyi artar, Trizomi 18’de azalır. Östriol düzeyi Trizomi 21 ve Trizomi 18’de azalır. Üçlü test yapılan hastalarda olası patolojilerdeki serum biyokimyasal değerleri gösteren TABLO 2-1 aşağıdadır. Dörtlü testte bulunan İnhibin-A düzeyi Down sendromu’nda artış gösterir.

Tablo 2-1 Maternal serumda bakılan üçlü test biyokimyasal belirteçlerin olası patolojilerdeki düzeyleri			
Taranan Patolojiler	β -HCG	AFP	uE3
Trizomi 21	Yüksek	Düşük	Düşük
Trizomi 18	Düşük	Düşük	Düşük
Trizomi 13	Normal	Hafif yüksek	Normal
Nöral Tüp Defekti	Yüksek	Yüksek	Hafif düşük

Entegre tarama; ilk trimester tarama testi yapılır, ardından dörtlü test yapılır ve iki testin sonucu birlikte açıklanır. En yüksek Down sendromu belirleme oranı %94-96 ile bu teste aittir⁵.

Ardışık tarama; ilk trimester tarama testi yapıp risk çıkanları hemen invaziv teste yönlendirir. Geri kalan grubu ise dörtlü test sonuçları ile kombine ettikten sonra risk hesaplamasını bildirir.

2.1.3. Maternal Kanda Serbest Fetal DNA Taraması

Maternal kandan hücre dışı serbest fetal DNA (cfDNA) hem anne hem de fetustan (fetusun kendisinden ve plasentadan) üretilir. cfDNA genelde paralel dizileme yoluyla elde edilir. Bu yöntem ile trizomiler, fetal cinsiyet ve Rh D genotipi belirlenebilir. İlk olarak 1997 yılında Lo YM. ve ark. tarafından uygulanmıştır. Trizomi 21-18 ve 13’ün

%98 gibi yüksek oranlarda saptanabildiği bildirilmiştir⁵. Düşük bir oranda da olsa yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar verebildiği için tarama testi olarak kabul edilir.

ACOG; Anne yaşının 35 ve üzerinde ise, ultrasonografide minör belirteç saptandıysa veya tarama testi sonucu pozitif olup aile invaziv test istemiyorsa cfDNA'nın bir tarama testi olarak aileye sunulmasını önerir⁹.

Test sonucunun güvenilir olarak elde edilmesi için anne kanındaki fetal kaynaklı serbest DNA miktarı en az %4 olmalıdır. Fetal fraksiyonun yeterli olmadığı durumlarda test ya “sonuç yok” raporu verir ya da yanlış negatif sonuç verir. Fetal fraksiyonu etkileyen durumlar aşağıda sıralanmaktadır:

- 1) Gebelik haftası (erken gebelik döneminde (<10 hafta) yeterli fetal fraksiyon maternal kanda yoktur.)
- 2) Numunenin uygun alınması (maternal kan EDTA'lı tüpe alınıp 6 saat içerisinde santrifüj edilmeli veya özel tüpler kullanılmalı)
- 3) Maternal obezite (obezlerde maternal kaynaklı cfDNA oranı daha yüksektir.)
- 4) Fetal karyotip (Trizomi 13-18 ve triploid karyotipli fetusların fetal fraksiyonları normal karyotipteki fetuslardan çok daha azdır.)

Sonucun pozitif olduğu olgularda mutlaka tanı testi önerilmelidir. Negatif sonucun ise mutlak sağlıklı bebeği garanti etmediği aileye anlatılmalıdır.

Çoğul gebeliklere ve mikroselesyon sendromları taraması için rutin cfDNA önerilmemelidir⁹.

2.2. Ultrasonografi ile Saptanan Down Sendromu Belirteçleri

2.2.1 Birinci Trimester Ultrasonografi Bulguları

Artmış NT ölçümü, nazal kemik yokluğu veya hipoplazisi, geniş frontomaksiller yüz açısı, duktus venozus anormal doppler bulguları ve triküspid regürjitasyonu saptanması artmış Down sendromu riski ile ilişkilendirilmiştir¹⁰.

2.2.2. İkinci Trimester Ultrasonografi Bulguları

İkinci trimesterde fetal anatomi üzerine uzmanlaşmış kişiler tarafından yapılan ultrasonografilerde hem yapısal fetal major anomaliler hem de minör belirteçler diğer adıyla “soft markerlar” tespit edilmektedir. Genellikle 18-24. haftalar arasında uygulanır.

Minör belirteçler tek başına bulunduğu bir risk teşkil etmezler. Normalin varyantı olarak kabul edilebilirler. İkinci trimester tarama testinde risk bulunan minör belirteç saptanmış grupta Down sendromu oranları %50-75 arasında saptanmıştır³. Yapılan bazı çalışmalarda belirli minör belirteçler ile Down sendromu arasında ilişki saptanmıştır (TABLO 2-2)¹¹. Agathokleous ve ark.¹² minör belirteçlerden ventrikülomegali, ense pilisi kalınlığı, aberrant sağ subklavyen arter ve nazal kemik hipoplazisini Down sendromu açısından en anlamlıları olarak saptamıştır.

Tablo 2-2: Down sendromu taramalarında kullanılan minör belirteçlerin olasılık oranları	
Sonografik belirteç	Olasılık oranı
Ense pilisi kalınlığı	11-18,6
Hafif renal pelvis dilatasyonu	1,5-1,6
İntrakardiyak ekojenik odak	1,4-1,8
Ekojenik barsak	5,5-6,7
Kısa femur	1,2-2,2
Hafif ventrikülomegali	25

2.2.2.1 Minör Belirteçler (Soft Markerlar)

- **Hiperekojen Kardiyak Odak (HEO)**

İlk olarak 1987 yılında Schechter ve ark.¹³ tarafından tanımlandı. Papiller kas ucundaki kalsifikasyona bağlı olarak ultrasonografide izlenen hiperekojen lezyondur. İntrakardiyak ekojenik odak kalbin içindeki, kemiğe eşdeğer ekojenitede bir görüntü olarak tanımlanır¹⁴. Histolojik olarak Brown ve ark.¹⁵ tarafından 1994 yılında yapılan çalışmada papiller kastaki mineralizasyon kaynaklı olduğu ispatlandı (Şekil 2-2).

Şekil 2-2: Hiperekojen Kardiyak Odak



Hiperekojen kardiyak odağın en sık sol ventrikülde olduğu, daha az sağ ventrikülde ve en az ise bilateral olduğu bildirilmiştir¹⁶. Genel popülasyonda %4 – 7 arasında izlenmektedir. Asya ırkında bu oran daha da artmaktadır. En sık birinci ve ikinci trimesterde saptanmaktadır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ve çocukluk döneminde HEO kaybolmaya başlar¹⁴.

Rodriguez ve ark.¹⁴ yaptığı bir çalışmada hiperekojen kardiyak odağın Trizomi 21 açısından minör belirteç olup olmadığı incelenmiştir. HEO'lu öploid grupta kalp fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğine bakılmıştır.

Tek başına HEO bulunmasının Trizomi 21 için olasılık oranı 0 ile 1,8 arasında değişmektedir¹⁴. HEO'nun sağ ventrikülde bulunması, bilateral veya multiple olmasının anöploidi riskini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır^{17,18}. Wax JR. ve ark.¹⁸'nın HEO ile ilgili dokuz çalışmayı derledikleri yayınlarında 217 sol ventrikülde HEO bulunan fetusların 10'unda, 18 sağ ventrikülde bulunan fetusun birinde, 11 bilateral bulunan fetusların üçünde anöploidi saptanmıştır.

- Ense Pilisi Kalınlığı

11-13+6 hafta ultrasonografide ölçülen NT'nin ikinci trimesterdeki karşılığıdır. Ölçüm alınabilmesi için bipariyetal çapın ölçüldüğü transvers kesiti hafif açılarak kavum septum pellucidumun ve serebellar hemisferlerin net olarak izlendiği kesit kullanılır¹⁹. Ölçüm sırasında imleçler oksipital kemiğin dış sınırına ve cildin dış sınırına yerleştirilir. Ense pilisi kalınlığı ≥ 6 mm olması patolojik kabul edilmektedir.

İzole olarak ense pilisi kalınlığının patolojik değerlerde bulunması Down sendromu riskini 11 kata kadar arttırmaktadır²⁰.

- Hiperekojen Barsak

Hiperekojen barsak fetusların %0,5'inde izlenmektedir. Tam olarak patolojik bir bulgu olarak kabul edilmez. Hiperekojen barsak ultrasonografide iliak kemiğin ekojenitesi ile karşılaştırılarak tanımlanır: Grade I; ekojenite iliak kemikten azdır. Grade II; ekojenite iliak kemik ile benzerdir. Grade III; iliak kemikten daha ekojendir¹⁹.

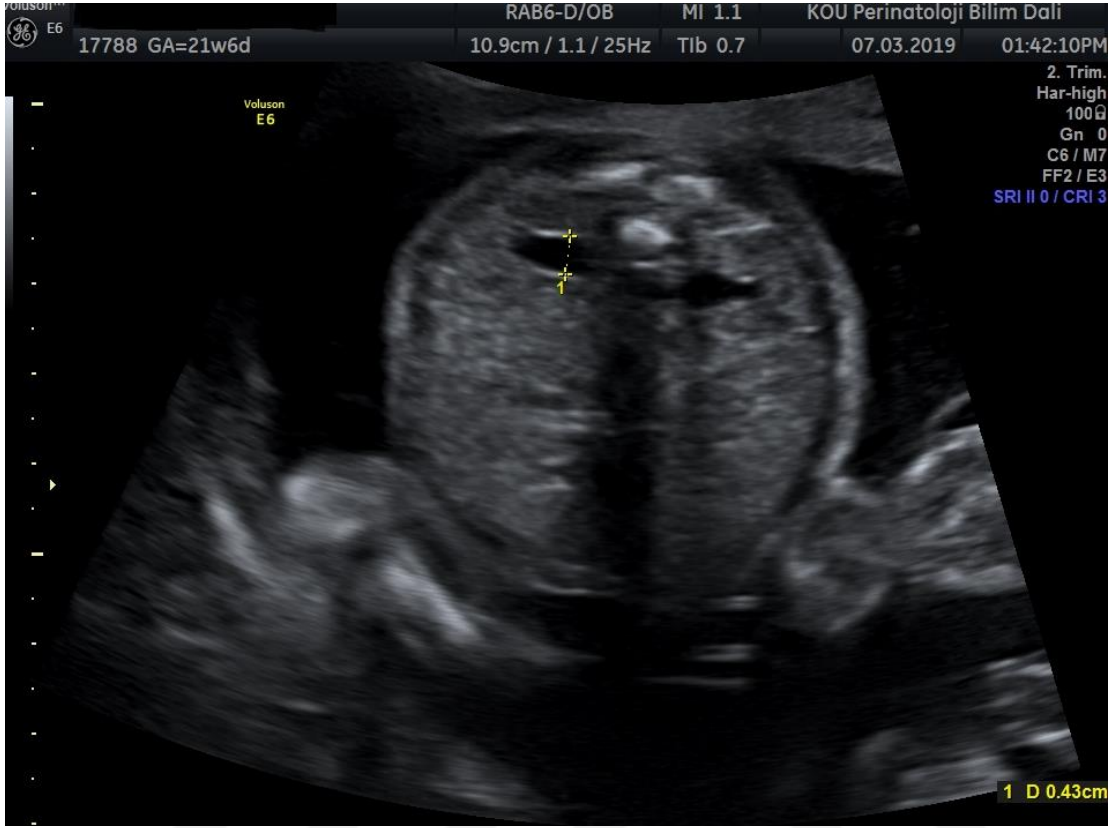
Amniyon mayi içine kanama, intrauterin enfeksiyon, kistik fibrozis ve anöploidi durumlarında hiperekojen barsak saptanmaktadır.

İkinci veya üçüncü trimesterde hiperekojen barsak tanısı alan 680 fetusun incelendiği çalışmada; fetusların %65'i sağlıklı, %7'sinde malformasyon, %3'ünde kromozom anomalisi, %3'ünde kistik fibrozis ve %3'ünde ise viral enfeksiyon bulunmuştur²¹.

- Hafif Renal Pelvis Dilatasyonu

Renal pelvisin doğru ölçümünü almak için transvers kesitte imleçler anterior-posterior çapın iç kenarlarına yerleştirilmelidir. Fetal Üroloji Derneği Sınıflamasına göre ikinci trimesterdeki ölçümlerde 4mm'den 7mm'ye kadar olan ölçümler hafif pyelektazi - hidronefroz olarak kabul edilir¹⁰. Hafif pyelektazi normal fetuslarda %2-3 oranında bulunmakta iken Trizomi 21'li fetusların %25'ine varan oranlarda bulunmaktadır. İzole hafif pyelektazi olan fetuslarda Trizomi 21 olma olasılığı artmaktadır¹⁹ (Şekil 2-3).

Şekil 2-3: Hafif Piyelektazi



- Koroid Pleksus Kisti

Lateral ventrikül içerisinde bulunan, beyin-omurilik sıvısını üreten koroid pleksusların kistik genişlemesidir. Tek veya bilateral bulunabilirler. Çapı en az 2mm olmalıdır. Ultrasonografide lateral ventrikülün atriyum bölgesine yerleşmiş gözlenir ve çevre beyin dokusu normal olarak değerlendirilir. Ventrikülomegali ile karışabilmektedir. Koroid pleksus kistinin kalın cidarlı ve septalı olması ile ayırt edilebilir.

Koroid pleksus kisti ikinci trimester popülasyonunda %1-2 oranında görülmektedir ve çoğunlukla ilerleyen gebelik haftalarında küçülür veya tamamen kaybolurlar.

Koroid pleksus kisti ile Trizomi 18 arasında bir ilişki saptanmıştır. İzole koroid pleksus kisti bulunan fetusların Trizomi 18 olma riski yapılan bir çalışmada 1,5 kat artmış olarak saptanmıştır²². Bu nedenle koroid pleksus kisti saptanan ve ek ultrasonografik belirteç bulunan hastalara Trizomi 18 araştırılması yönünden kromozom analizi önerilmelidir¹⁹. Trizomi 21 ile koroid pleksus kisti arasında bir ilişki saptanmamıştır.

- Ventrikülomegali

Lateral ventriküllerin atriyumunda koroid pleksusun glomusu seviyesinde, en geniş yerinde, lateral ventrikülün uzun aksına dik ve imleçlerin iç kenarlara yerleştirilmesi ile ölçülür¹⁹. Normalde 10mm'nin altında ölçülür. 10-15mm arası hafif ventrikülomegali, >15mm ise ağır ventrikülomegali (hidrosefali) olarak adlandırılır.

Hafif ventrikülomegali olan fetuslarda klinik seyir iyi gidişatlıdır. Ağır ventrikülomegalilerde nörolojik sekel olasılığı %50'den fazla beklenmektedir. Ventrikülomegali saptanan bir fetusta; fetal anatomi, karyotip analizi ve konjenital enfeksiyonlar açısından ayrıntılı inceleme yapılmalıdır¹⁰.

- Humerus ve Femur Kısalığı

Trizomi 21 olan bireylerin normal popülasyondan daha kısa ekstremitelerinin olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Bundan yola çıkılarak ikinci trimester Down sendromu taramalarında humerus ve femur uzunlukları da değerlendirmeye alınmaktadır.

Ölçüm alınırken proksimal – distal diafiz arası hesaplanır. Distal ve proksimal epifizler ölçüme dahil edilmez.

Ayrı ayrı değerlendirildiklerinde humerus kısalığı ile Down sendromu arasındaki ilişki femur kısalığından daha fazladır. Humerus ve femur kısalığının birlikte bulunduğu durumlarda Down sendromu riski 11 kata kadar artmaktadır²³.

- Tek Umblikal Arter

Umblikal kord wharton jeli ile kaplı iki arter ve bir venden oluşmaktadır. Ultrasonografide mesanenin her iki yanında mesaneyi sarar şekilde gözlenmeleri gerekirken; tek umblikal arter olduğunda mesanenin yalnızca bir tarafında gözlenirler. Umblikal kordun transvers kesiti alındığında ise 3 damar kesiti yerine 2 damar kesiti izlenmektedir.

İzole tek umblikal arter bulunması anöploidi riskinde belirgin bir artış yaratmamaktadır. Eşlik eden anomaliler olarak en sık kardiyovasküler sistem ve üriner sistem anomalileri bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda tek umblikal arter varlığında fetal büyüme kısıtlılığı, düşük doğum ağırlığı oluşabileceği raporlanmıştır²⁴. Velamentöz kord yerleşimi, plasenta previa, aksesuar plasental lob tek umblikal artere eşlik edebileceğinden; plasenta ve kord insersiyonu dikkatlice değerlendirilmelidir^{25, 26}.

- Sandal Gap

Birinci ve ikinci ayak parmakları arasındaki aralığın daha geniş olmasına verilen isimdir. Down sendromu için %3'lük gibi düşük bir sensitivite gösterdiği için çok fazla kullanılmamaktadır.

- Aberrant Sağ Subklavyen Arter (ARSA)

Normal popülasyonda sağ subklavyen arter aortik topuzun bir dalı olan arteria brachiosefalikadan köken alır. Aortanın isthmus hizasından köken alıp trakea ve özefagusun arkasından geçerek sağ üst ekstremiteye yönelmesi durumuna ARSA denir.

Normal popülasyonda %1 oranında iken Trizomi 21 olan fetuslarda %24 gözlenmektedir. Tek başına Down sendromu açısından yeterli duyarlılıkta değildir²⁷. Trizomi 13 ve 18 olgularının %50'sinde, Di George sendromu olgularının %15'inde saptanır.

Ultrasonografide aksiyal planda üç damar- trakea kesitinde değerlendirilir. Trakea ve özefagusun arkasından ilerler.

İzole olmayan ARSA saptanan fetuslara mutlaka karyotip analizi önerilmelidir.

2.3. Gebelikte Kullanılan İnvaziv Tanı Testleri

2.3.1 Koryonik Villus Biyopsisi (KVS)

Gebeliğin 11-13. haftaları arasında yapılmaktadır. Transabdominal veya transservikal yolla yapılabilir. Her iki yöntemde ultrasonografi eşliğinde yapılır. Transservikal yaklaşımda gestasyonel keseyi çevreleyen trofoblastik dokuya kateter yönlendirilir ve içerisinde doku kültürü bulunan sıvıya villuslar çekilir. Transservikal yöntem sonrası vajinal lekelenme izlenebilir. Bu durum fetal kayıp yaşanacağını göstermez. Transabdominal yöntemde ise 18-20 numaralı spinal iğneleri ile işlem gerçekleştirilir. Villus negatif basınçlı enjektör ile doku kültür sıvısına çekilir. Anne Rh negatif ise Anti-D immunglobulin yapılmalıdır.

İşleme bağlı gebelik kayıp oranları amniyosentez ile benzerdir. Testin gebeliğin daha erken dönemde yapılması, sonuçların daha erken elde edilmesini sağlar. Bu durumun yarattığı avantaj ise sonlandırmanın daha erken haftalarda yapılabilmesidir.

2.3.2 Amniyosentez

Ultrasonografi eşliğinde 20-22 numara spinal iğneleri kullanılarak transabdominal yolla amniyotik sıvıdan örnek alınması işlemidir. Genellikle 15-20. haftalar arasında yapılması tercih edilir. Prenatal genetik tanı amaçlı en sık kullanılan invaziv yöntemdir.

Genetik tanı amaçlı ilk olarak 1950 yıllarında amniyosentez işlemi uygulanmıştır²⁸. Uygulama sırasında örnek alınacak amniyon mayi cebinde fetal yapı ve umbilikal kordun olmamasına dikkat edilmelidir. Alınan ilk 2mL'lik mayi maternal hücre bulaşının yüksek olması nedeniyle atılır ve yaklaşık 20mL'lik mayi örnekleme yeterli olur. İşlem sonlandırıldıktan sonra fetal kardiyak aktivite gösterilmelidir. Anne Rh negatif ise Anti-D immunglobulin yapılmalıdır. Hasta normal yaşamına hemen dönebilir. Ağır egzersiz ve cinsel aktivitenin 24-48 saat arası kısıtlanması önerilir.

Oluşabilecek komplikasyonlar arasında en önemli olanı fetal kayıp yaşanmasıdır. Bu oran 1/300 ile 1/500 arasındadır²⁹. Amniyotik sıvı sızıntısı ve koryoamniyonit, çarpık ayak (clubfoot- pes ekinovarus) diğer olası komplikasyonlardandır.

On beş haftadan küçük gebeliklerde yapılır ise “erken amniyosentez” olarak adlandırılır. Fetal kayıp riskinin daha fazla olması, hücre kültür başarısızlığı nedeniyle tekrarlayan işlem gerektirebileceği için tercih edilmemektedir.

2.3.3 Kordosentez (Fetal Kan Örnekleme)

İlk olarak alloimmünizasyona bağlı gelişen fetal anemi tedavisinde fetal transfüzyon yapmak amacıyla kullanılmıştır. Karyotip analizi sonuçları 48 saat içerisinde sonuçlanmaktadır. Teknik olarak küçük gebelik haftalarında uygulanması zordur. 20. gebelik haftasından sonra uygulanır.

Ultrasonografi eşliğinde 22 numaralı spinal iğnesi ile umbilikal vene girilir ve heparinize edilmiş enjektöre örnek alınır. İşlem plasental kordon giriş yerinden yapıldığında serbest anstan yapılmasına göre anlamlı olarak daha kısa sürmektedir. Anne Rh negatif ise Anti-D immunglobulin yapılmalıdır.

Komplikasyon olarak fetal kayıp (% 1-2), kord hematomu, umbilikal korda giriş yerinde kanama, fetal bradikardi ve feto-maternal kanama gösterilebilir.

2.4. Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT)

İlk olarak 1986 yılında Edwards tarafından yapılmıştır³⁰. Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan embriyolar genetik açıdan incelenip sağlıklı olanlar transfer edilerek gebelik oluşur. Doğum öncesi tanılara bir alternatif oluşturmaktadır.

İncelenmek üzere DNA örneklerinin alınma yöntemleri olarak; fertilizasyondan 5-6 gün sonra oluşan blastokistte yer alan trofektoderm hücrelerinden biyopsi veya oositte bulunan polar cisim biyopsisidir. İlgili gen dizisi PCR ile çoğaltılır, daha sonra FISH yöntemi ile sonuçlandırılır. Genetik inceleme sonucu çıkana kadar embriyolar veya oositler dondurulmalıdır.

Bu teknik; embriyoda tek gen hastalıklarını (kistik fibrozis, Talasemi vb.), cinsiyetin belirlenmesini (X'e bağlı hastalıkları taramak amacıyla), anöploidinin araştırılmasını amaçlamaktadır. Klinik gebelik sonlandırılmasının önüne geçmek için kullanılır²⁸.

2.5.Kromozomal Anomaliler

Kromozom anomalileri tüm insanlarda bulunan 46-XX veya 46-XY karyotip dizisindeki bozulma kaynaklıdır. Canlı doğan bebeklerin %0,5'inde, ölü doğumların %5'inde ve spontan gebelik kayıplarının %50'sinde kromozomal anomali izlenir.

Maternal yaş arttıkça kromozomal anomali riski genellikle artmaktadır^{28,31} (Tablo 2-3).

Maternal Yaş	Trizomi 21 Riski (miad)	Herhangi bir kromozomal anomali riski (miad)
20	1/1667	1/526
25	1/1250	1/476
30	1/952	1/384
35	1/385	1/204
40	1/106	1/65
45	1/30	1/20
49	1/11	1/7

- *Sayısal Bozukluklar:*

Tespit edilmesi kolay olan kromozom anomalileridir.

Anöploidi: Normal kromozom sayısına bir eklenmesi ($2n+1$) veya kaybolmasıdır ($2n-1$).

Örnek olarak; Trizomi 21-13-18, Turner Sendromu (45, X) vb.

Poliploidi: Haploid kromozom sayısının anormal katlarda olmasıdır. Triploidi ($3n$), tetraploidi ($4n$) vb.

- *Yapısal Bozukluklar:*

Kromozomun yapısında meydana gelen değişikliklerdir. Translokasyon, duplikasyon, delesyon yapısal bozukluklara örnek olarak verilebilir.

2.5.1 Trizomi 21 (Down Sendromu)

Canlı doğumların $1/800$ 'ünde gözlenir. Letal olmayan en sık gözlenen trizomidir. 21 numaralı kromozomun bir kısmının üçe katlanması ile oluşur. Çoğunlukla mayoz I safhasında gerçekleşir. Geri kalanı ise mayoz II oluşur¹⁰. Sıklığı maternal yaş ile artar.

Karakteristik özellikleri arasında; brakisefali, basık burun kökü, avuç içinde simian çizgisi, epikantal kıvrımlar, geniş kısa parmaklar, sandal gap yer almaktadır.

Hafif – orta derecede mental retardasyon, işitme kaybı, optik kırma sorunları izlenir. Down sendromlu erkeklerin tamamına yakını sterildir. Yenidoğan döneminde en sık kardiyak problemler eşlik eder (endokardiyal yastık defekti, VSD vb.). Gastrointestinal sistem problemlerinden de duodenal atrezi, Hirschsprung gözlenmektedir.

Prenatal dönemde ultrasonografik olarak tespit edilenlerin bir kısmı Tablo 2-4'de belirtilmiştir.

Tablo 2-4: Down sendromlu fetuslarda saptanan ultrasonografi bulguları
• Ekojenik barsak
• Hiperekojen kardiyak odak
• Ense pilisi kalınlığı
• Kısa humerus / femur
• Hafif renal pelvis dilatasyonu
• Tek umblikal arter
• Sandal gap
• Hafif mikrosefali

Down sendromlularda mortalitenin en sık sebebi konjenital kalp hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları ve lösemi başta olmak üzere malignitelerdir³².

2.5.2. Trizomi 13 (Patau Sendromu)

Çoğunluğu 13. kromozomdaki mayotik ayrılmama nedeniyle, bir kısmı ise Robertsonian translokasyonu sonucu oluşur. 12000 canlı doğumda bir görülür. Oldukça ölümcül seyreder. Çoğu miada ulaşmadan kaybedilir. Doğum yapılan olguların bir haftalık sağkalım oranı %40 iken, bir yıllık sağkalım oranı %3'tür³³.

İlk trimester bulguları olarak; artmış ense kalınlığı, fetal taşikardi, anormal duktus venozus akımı, gebelik haftasına göre daha küçük bir CRL izlenebilir. İkinci trimesterde ise HEO, ekojen barsak, tek umblikal arter, intrauterin büyüme kısıtlılığı gözlenir.

Holoprozensefali, mikrosefali, yarı dudak- damak, burun anomalileri, mikroftalmi, beşik ayak (rocker-bottom feet) vb. anomaliler gözlenir. Düşük doğum ağırlığı eşlik edebilir. Karakteristik özellik olarak holoprosensefali gösterilebilir, olguların %65'ine eşlik eder. Artmış preeklampsi riski ile ilişkilendirilmiş tek trizomidir¹⁰.

2.5.3. Trizomi 18 (Edwards Sendromu)

Canlı doğumlarda sıklığı 1/6000 ile 1/8000 arası değişmektedir. Kromozomal anomali özellikle mayoz II safhasında oluşur. Trizomi 18'li gebeliklerin %85'i 10. Hafta ile miad

arasındaki dönemde kaybedilir. Canlı doğanların hemen hepsinde ciddi büyüme ve gelişme geriliği bulunur²⁸. Kız çocukların erkek çocuklara göre 3 kat daha fazla riski vardır³⁴.

Karakteristik özellikleri arasında; çilek şeklinde kalvaryum, düşük ve sivri kulaklar, mikrosefali, mikrognati, pençe el (clenched hand) vardır. Ultrasonografide koroid pleksus kisti, IUGR, tek umbilikal arter vb. görüntüler elde edilir. Polihidramniyos ve gelişme geriliği saptanan fetuslarda Trizomi 18 ön tanımlar arasında sıralanmalıdır.

Trizomi 18'li bebekler incelendiğinde büyük bir çoğunluğunda kardiyak anomaliler eşlik etmektedir. Doğum sonrası değerlendirilebilen nadir olgularda mental retardasyon saptanmıştır³⁵.

2.5.4. Turner Sendromu (45, X)

Yaşamla bağdaşan tek monozomidir. 2500 kızda bir görülür. Genellikle paternal seks kromozomunun olmaması nedeniyle oluşur. Monozomi X taşıyan fetusların %98'i ilk trimester abortusları olarak kaybedilir. Bir kısmı birinci ve ikinci trimesterde geniş kistik higromalı hidropsa giden fetuslardır. En düşük oranda da üçüncü trimestere ilerleyen canlı doğan kısmıdır¹⁰.

Canlı doğanların fenotipik özellikleri arasında; düşük ense-saç çizgisi, yele boyun, kısa boy, ayrık meme uçları sıralanır. En sık kardiyak anomaliler eşlik eder. Eşlik eden kardiyak anomalilere; biküspid aorta, aort koarktasyonu örnek verilebilir.

2.5.5. Klinefelter Sendromu (47, XXY)

En sık görülen seks kromozom anomalisidir. İki veya daha fazla X kromozomu içerir. Fenotipi erkek görünümündedir. 600 erkek bebekte bir oranında gözlenir. X kromozom sayısı arttıkça mental retardasyonun şiddeti, iskelet anomalisi görülme olasılığı artar. Gonadal disgenezi mevcuttur. Yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olabilirler²⁸.

2.6. Konjenital Kardiyak Anomaliler

Canlı doğumların %0,5 ile %0,8'i arasında konjenital kardiyak anomaliler saptanır. Bu anomalilerin az bir kısmı kromozomal anomaliler ile birliktelik gösterir.

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde, haftası ile uyumlu kilodaki bebeklere göre daha fazla kardiyak anomali saptanmıştır³⁶.

Sigara kullanan anne bebeklerinde konjenital kardiyak anomali (ASD, PDA vb.) açısından risk artışı bulunmaktadır³⁷. Zhang ve ark.³⁸ 2017’de yayınladığı bir meta-analizde gebelik boyunca annenin sigara kullanması %10 oranında artmış konjenital kardiyak anomali riski taşımaktadır. Çin’de Zhao ve ark.³⁹, maternal aktif veya pasif içiciliğin ve paternal sigara kullanımının hepsinin konjenital kalp hastalığı riskini arttırdığı, özellikle de ASD riskinin anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir.

Konjenital kardiyak anomalileri saptamak için yüksek risk grubunda bulunan gebelere fetal ekokardiyografi yapılmalıdır (Tablo 2-5).

Tablo 2-5: Fetal ekokardiyografi endikasyonları
Maternal Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus
Maternal Fenilketonüri
Maternal otoimmün hastalığının olması
Maternal kalp hastalığının bulunması
Miyokardit yapabilen maternal viral enfeksiyonların olması (CMV-Parvovirus- koksaki virüs vb)
Teratojen etkileşimi (Valproik asid, Lityum, Warfarin vb.)
Baba veya kardeşte doğumsal kalp hastalığının olması
Hidrops fetalis
Fetal disritmi
Fetal anemi
Hiperekojen kardiyak odak

Sıklık sıralamasına göre konjenital kardiyak anomaliler; VSD, ASD (sekundum), PDA, aort koarktasyonu, Fallot tetralojisi, pulmoner kapak stenozu, aort kapak stenozu, büyük arter transpozisyonu, hipoplastik sol ventrikül, hipoplastik sağ ventrikül, trunkus arteriozus, total pulmoner venöz dönüş anomalisi, triküspit atrezisi, çift çıkışlı sağ ventrikül, tek ventrikül olarak sıralanmaktadır⁴⁰.

- Ventriküler Septal Defekt (VSD)

Konjenital kalp hastalıklarından %30 oran ile en sık VSD izlenmektedir. Etyolojisi multifaktöriyeldir. Ventriküler septal defektten sorumlu patogenezi; sağ ve sol ventrikül arasındaki septumun kapanma sürecinin gecikmesidir.

Fetal ekokardiyografide kalbin 4 odacık görünümünde ventriküler septum intakt olmalıdır. Ultrason dalgaları septuma paralel olarak konumlandırıldığında gerçek defektlerde sınırları parlak, keskin noktalar şeklinde izlenir ve “T bulgusu” olarak adlandırılır¹⁹.

İntrauterin dönemde tanı alan olguların birçoğu prenatal veya postnatal dönemde 5 yıla kadar kapanmaktadır. Küçük ve perimembranöz olanların kapanma eğilimi daha fazladır. VSD’lerin çoğunluğu asemptomatiktir.

- Atriyal Septal Defekt (ASD)

1500 canlı doğumda bir görülmektedir. İntrauterin dönemde atriyal septumun sekundum bölümündeki foramen ovale her zaman açıktır¹⁹. Doğum sonrası sol atriyum basıncı sağ atriyumdakini geçmesiyle birlikte foramen ovale kapanır. Doppler kan akımı ile ASD gösterilir. En sık sekundum tipi ASD gözlenir.

Çoğu zaman asemptomatik seyreder. Dinleme bulgusu olarak geniş ve sabit çift olarak işitilen ikinci kalp sesi ile yumuşak bir üfürüm vardır.

- Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

İntrauterin dönemde akciğerler aktif görev almadığı için pulmoner arterlerdeki kan duktus arteriyozus ile aortaya yönelir. Normal şartlar altında doğumdan hemen sonra kapanır. Açık kaldığı durumlarda kan basınç farkı nedeniyle aortadan pulmoner artere doğru geçiş yapar.

PDA küçük ise genelde asemptomatiktir. PDA büyük ise gelişme geriliği, kalp yetmezliği ve solunum yolu enfeksiyonu vb. belirtiler izlenir. Sıçrayıcı nabız ve sistolo-diyastolik üfürüm muayene bulgularındandır. Tedavide; indometazin, kateter ile PDA'ya tıkaç yerleştirilmesi, açık kalp ameliyatı gibi yöntemler uygulanmaktadır.

- Aort Koarktasyonu

Konjenital kalp hastalıklarının %5'ini oluşturur. Erkeklerde daha sık gözlenir⁴⁰. En sık sol subklaviyen arterin arcus aortadan çıkışının hemen distalinde bulunur. Ekokardiyografide; sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter çapı genişlemiş izlenir. Aortik ark hipoplaziktir¹⁹. Fetal dönemde tanı alan bebeklerin operasyon öncesi ve sonrası mortaliteleri daha düşüktür⁴¹.

- Fallot Tetralojisi

VSD, pulmoner stenoz, sağ ventrikül hipertrofisi ve septal defekt üzerinden ata biner tarzda çıkan aorta olmak üzere dört bileşenden oluşur.

Olguların yarısından fazlasında non-kardiyak anomaliler eşlik eder. Örnek olarak; orta hat defektleri, renal ve iskelet sistemi anomalileri gösterilebilir. Hidrops eşlik edebilir¹⁹. Prognozunu pulmoner stenozun derecesi belirler. Siyanotik kalp hastalıklarındandır. Kesin tedavisi tam düzeltme ameliyatıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Prenatal Tanı ve Tedavi Merkezi'nde Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında yürütüldü. Ultrasonografide hiperekojen kardiyak odak saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak tekil gebelik, hiperekojen kardiyak odak bulunması, hastanın ultrasonografisinin perinatolog veya perinatoloji yan dal asistanı tarafından yapılmış olmasıdır. Hiperekojen kardiyak odak saptanan 470 hastanın 365'i çalışmaya dahil edildi. Hiperekojen kardiyak odak (HEO) bulunan çoğul gebelikler çalışmadan çıkarıldı.

Tüm sonografik görüntüler Voluson E6 (GE Healthcare, Kretz Ultrasound, Zipf, Austria) cihazıyla 4-8 MHz transabdominal prob ile elde edilmiştir. Gerekli olan maternal ve neonatal bilgiler; ayrıntılı obstetrik ultrasonografi raporlarından, elektronik tıbbi kayıtlardan ve telefon görüşmelerinden elde edildi.

Ultrasonografide hiperekojen kardiyak odakları doğru bir şekilde saptamak için kullanılan kriterler:

- Hiperekojen odağın papiller kasların yer aldığı ventriküller içinde olması
- Birden fazla açıdan bakıldığında görülmesi
- Speküler yansıma bölgesinden ayrı seçilmesi olarak sıralanabilir.

Ekojenik parlaklık dereceleri 1'den 5'e kadar puanlandırıldı:

1 puan; Endokardiyumdan bir miktar daha ekojen olması

3 puan; subkutan yağ dokusuna benzer ekojenitede olması

5 puan; kemik kadar parlaklığa sahip olması.

2 ve 4 puan ara puanlamalardır. Lezyonun hiperekojen kardiyak odak olarak değerlendirilebilmesi için skora göre 4 veya 5 puan alması gerekir.

Hiperekojen kardiyak odak olarak yanlış değerlendirilen lezyonlara örnek olarak; mitral kapak, endokardiyal yastık, triküspid kapak vb. üzerinde olan artmış ekojeniteler verilebilir.

Hiperekojen kardiyak odak bulunma yerlerine göre üç gruba ayrıldı: sol ventrikül, sağ ventrikül ve bilateral.

Çalışmamızda hiperekojen kardiyak odak gebeliğin kaçınıcı haftasında saptandığı, maternal yaş, vücut-kitle endeksi, gravida- parite bilgileri, ek minör belirteç bulunup bulunmadığı, tarama testi var ise risk durumu analizi ve karyotip analizi bilgileri elde edildi. Doğum sonrası verileri olarak doğum şekli, 1. ve 5. Dakika APGAR skorları, doğum kiloları, devam eden kardiyak patolojinin veya hastalığın olup olmadığı kaydedildi.

Prenatal veya doğum sonrası yapılan ekokardiyografiler alanında uzman pediatrik kardiyologlar tarafından yapıldı.

3.1 İstatistiksel Değerlendirme ve Analizi

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Nümerik değişkenler; Ortalama \pm standart sapma ve medyan (25.-75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılığı değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Monte Carlo Ki-kare Testi kullanılmıştır. İki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ yeterli kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında perinatoloji ünitesinde bakılan 5312 hastanın 470'inde hiperekojen kardiyak odak saptanmıştır. Çoğul gebelikler dışlandığında kalan 365 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hiperekojen kardiyak odak tespit haftası $21 \pm 2,7$ olup en erken 11+3'de saptanmıştır. Bu hastaların %84,9'u (310) 18-24. haftalar arasında yani ayrıntılı ultrasonografi zamanı saptanmıştır. 29 gebede 18. haftadan önce, 26 gebede 24. haftadan sonra saptanmıştır.

Maternal yaş 17-44 arasında değişmekle birlikte ortalama $28,7 \pm 5,489$ olarak hesaplanmıştır. 35 yaş ve üzeri 55 gebe (%15,06) bulunmaktadır. Maternal demografik bilgiler Tablo 4-1'de gösterilmiştir. Gebelik sonlandırılma oranı ek anomaliler kaynaklı %4,2 ve 24 haftanın üzerinde bir geç terminasyon bulunmaktadır. Gebelerin %9,2'si (32) sigara kullanmaktadır.

Tablo 4-1: Maternal demografik özellikler	
	Medyan değer
Gravide	2 (1-3) *
Parite	1 (0-1) *
Boy (cm)	163 (159-167) *
Kilo (kg)	67 (61-73) *
BMI	25,01 (23,03-27,69) *
*: 25. Ve 75. Persentil bilgileri	

İntrakardiyak ekojen odakların %89,2'si tek, %10,8'i multiple olarak bulunmaktadır. Yerleşim yerlerine göre dağılımını Tablo 4-2'de gösterildi.

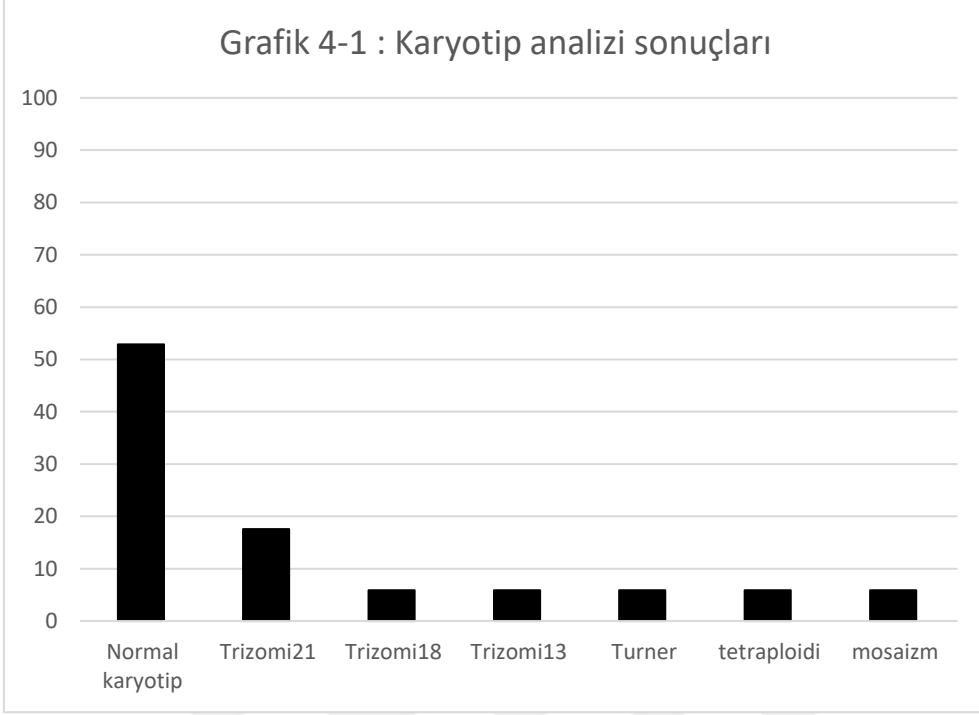
Tablo 4-2: Fetuserde saptanan hiperekojen kardiyak odakların kalp içerisindeki yeri			
		sayı	yüzde
Tek	Sol	207	%80,8*
	Sağ	25	%9,76
Multiple	Sol	15	%5,85
	Sağ	1	%0,39
	Bilateral	8	%3,12

*: p<0.05

HEO'ların yeri ve sayısı karşılaştırıldığında tek ve sol ventrikülde bulunanlar ile diğerleri arasında ki-kare testi ile anlamlı farklılık çıkmıştır (p<0.05).

Elde edilen bilgilere göre gebelerin %40,7'si tarama testi yaptırmamıştır. Test yaptıranların en çok tercih ettiği tarama testi %26,9 ile 1. trimester kombine testidir. Tarama testi sonuçlarının %21,3'ünde yüksek risk (<1/300), %16'sında ara zon (gri zon) (1/300- 1/1000) saptanmıştır.

Toplamda 18 hasta invaziv tanı testi yaptırmış olup, bunların 13'ü amniyosentez, 5'i koryon villus biyopsisidir. 17 hastanın sonucuna ulaşılmıştır. Hastaların dokuzunda karyotip analizi normal olarak gelmiştir. Anormal karyotip sonucu olarak; üç fetusta Trizomi 21, birer fetusta Trizomi 18, Trizomi 13, Turner sendromu, tetraploidi ve mozaizm saptanmıştır. Aşağıdaki Grafik 4-1 karyotip analizi sonuçlarını yüzde dağılımı olarak içermektedir.



HEO saptanan fetuslarda başka bir belirteç veya maternal risk faktörü var ise fetal ekokardiyografi önerildi. Sadece %34,8'i fetal ekokardiyografi yaptırmıştır. Pediyatrik kardiyolog tarafından yapılan ekokardiyografilerde 6 fetusta VSD saptandı. VSD saptanan 3 fetusa postnatal ekokardiyografi ile değerlendirme aile başvurmadığı için yapılamamıştır. Sol ventrikülünde rabdomyom saptanan bir fetusun postnatal dönemde yapılan ekokardiyografisinde de rabdomyom görüntülenmiştir ve bebek 28.günde ex olmuştur.

Hiperekojen kardiyak odağın yanı sıra olguların; %4,4'ünde kardiyak, %21,4'ünde non-kardiyak ve %4,4'ünde ise hem kardiyak hem de non-kardiyak ultrasonografik bulgular saptanmıştır.

Hiperekojen kardiyak odağa eşlik eden minör belirteçler; hiperekojen barsak (%10,1), koroid plexus kisti (%3,8) ve pelviectazi (%4,1) idi.

Spina bifida, acrania, renal agenezi, meningosel, diafragma hernisi, multikistik displastik böbrek vb. majör konjenital anomaliler 25 hastada saptandı.

Doğum şekli olarak; %63,8 (155) sezeryan, %36,2 (88) vajinal doğumdur. Bebeklerin cinsiyet dağılımı ise %50,8 erkek, %48,9 kızdır. 1. dakika APGAR skoru minimum 2, maksimum 9, 5. dakika APGAR skoru minimum 4, maksimum 10'dur.

Bebeklerin doğum kiloları 750gr ile 4550gr arasında değişmektedir. APGAR skorları ve doğum kilolarına ait bilgiler Tablo 4-3'de yer almaktadır.

Tablo 4-3: Neonatal sonuçlar	
	Medyan değer
APGAR 1. DK	8 (7-8) *
APGAR 5. DK	9 (8-9) *
Doğum kilosu (GR)	3200 (2750-3500) *
*: 25 - 75. Persentil bilgileri	

Prenatal dönemde invaziv tanı testi ile saptanan 3, postnatal genetik tanı konmuş 2 olmak üzere toplamda 5 hastada Trizomi 21 saptandı (Tablo 4-4). İnvaziv test yapılma nedenleri; maternal yaşın 42 olması, tarama testinde yüksek risk saptanması, ek ultrasonografik belirteç olarak kistik higroma saptanmasıdır.

Tablo 4-4: Trizomi 21 tanılı hastaların dağılımı			
	Fetal Ekokardiyografi	Çocuk Ekokardiyografi	Ek ultrasonografik belirteç
Prenatal tanı alan Trizomi 21 (3)	1	1	1 (koroid plexus kisti) 1 (kistik higroma)
Postnatal tanı alan Trizomi 21 (2)	1	2	2 (kısa humerus-femur, ense pilisi kalınlığı)

İntrauterin dönemde 3 fetusta ölüm gerçekleşmiştir (gebelik haftası < 24'tür). Fetal ölüm nedenleri; Trizomi 18, hidrops fetalis, erken başlangıçlı IUGR idi.

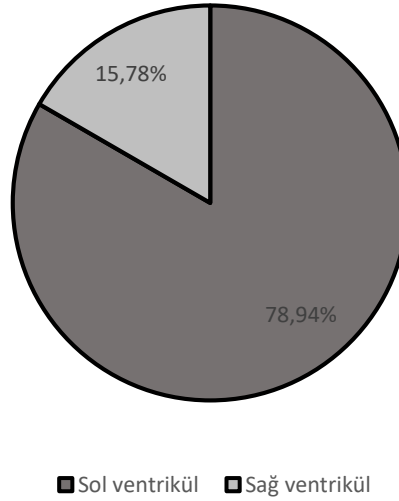
Gebelik sonlandırma işlemi 12 fetusa uygulandı. Gebelik sonlandırma nedenleri; Trizomi 21(2), Trizomi 18, Spina bifida (3), acrania, renal agenezi idi.

Postnatal dönemde 70 bebeğe (%24,6) çocuk ekokardiyografisi uygulandı. Fetal ekokardiyografi yaptırmayıp sadece doğum sonrasında bebeğe ekokardiyografi yaptıranların sayısı 33'tü. Ekokardiyografide görüntülenen patolojik özellikler; patent foramen ovale, ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, patent duktus arteriyozus, mitral yetmezlik- dilate kardiyomyopati, pulmoner stenoz, biküspid aorta, hipoplastik sol kalptir. En sık patent foramen ovale saptanmış olup ilerleyen dönemlerde majör kardiyak problem yaratmamıştır.

Postnatal dönemde ölen bebeklerden ilki bir günlük iken diafragma hernisi kaynaklı, ikincisi 28 günlük iken sol ventriküldeki rabdomyom nedeniyledir.

Doğum sonrası kardiyak anomali oranı %6,6'dır. Kardiyak anomali olan 19 hastanın hiperekojen kardiyak odakların kalpteki dağılımı; 15'inde sol ventrikülde, 3'ünde sağ ventrikülde ve bir olguda ise yeri belirtilmemiştir (Grafik 4-2).

Grafik 4-2 : Kardiyak anomali olanlarda HEO'ların kalp içerisindeki dağılımı



5. TARTIŞMA

İntrauterin dönemde, gerek yapısal gerekse kromozomal bozuklukların tanısının konması büyük önem taşımaktadır. Böylelikle anomali nedeniyle istenmeyen gebelikleri, gebelik haftası büyümeden sonlandırabilir, intrauterin ölümleri azaltabilir ve intrauterin müdahaleleri arttırabiliriz. Bu nedenle bütün gebelere tarama testlerini ve ultrasonografik değerlendirmeyi yaptırmaları, risk çıkması dahilinde ise tanı testlerinden uygun olanın yapılması önerilmelidir.

İzole minör belirteçler öploid (normal) fetusların %10-17'sinde bulunmaktadır. Ultrasonografi sırasında majör yapısal defektlerin yanı sıra minör belirteçler de saptanmaktadır. Minör belirteçler birden fazla olduğunda veya tarama testi sonucunda risk saptanan hastalarda anöploidi açısından daha anlamlıdır⁴².

Bromley ve ark.⁴³ 1995 yılında 1334 hastanın incelenmesi sonrası hiperekojen kardiyak odak prevalansını %4,9 olarak bildirmişlerdir. Todros ve arkadaşlarının⁴⁴ İtalya'nın Piemonte Bölgesi'nde gebelik haftası 18'den büyük olan 4523 fetüsü incelediği çalışmasında ise HEO %4,9 olarak belirtilmiştir. Hindistan'da Gupta ve ark.⁴⁵ yaptığı çalışmada genel popülasyonun %6,3'ünde HEO tespit edilmiştir. Türkiye'de Yazıcıoğlu ve ark.⁴⁶ 14-40 haftalar arasında ultrasonografisi yapılan 5877 olgunun 196 (%3,33) tanesinde HEO saptanmış. İncelediğimiz 11+3 - 34+1 gebelik haftaları arasındaki 5312 hastanın 470'inde hiperekojen kardiyak odak saptanmış olup %8,8 oranındadır. Çalışmamız 3. basamak bir hastanede, düşük ve yüksek risk grubu ayrımı yapılmayan bir popülasyonda yürütüldüğünden hiperekojen kardiyak odak saptanma oranı diğer çalışmalara göre daha yüksektir.

Kalpte hiperekojen odak sağ ventrikül, sol ventrikül veya bilateral olarak bulunabilmektedir. Gupta ve ark.⁴⁵ 762 fetusun 48'inde HEO saptamışlar ve bu odakların %77'si sol ventrikülde izlenmiştir. 2013 yılında Pakistan'da Shakoor ve ark.⁴⁷ yaptığı çalışmada da sol ventrikülde tespiti daha yüksektir. Dildy ve arkadaşlarının⁴⁸ çalışmasında 506 fetus değerlendirilmiş olup 25'inde HEO saptanmıştır. HEO'ların dağılımı %76 sol ventrikül, %24 sağ ventrikül olarak belirlenmiştir. Huggon ve ark.⁴⁹ 2001'de yaptığı çalışmada 6904 fetus incelenmiş olup 905'inde HEO saptanmış ve HEO'lu fetusların 551'inde (%61) sol ventrikülde görüntülenmiştir. Araştırmamızın

sonucunda daha önceki yapılan çalışmalara benzer olarak HEO %86,7 gibi yüksek bir oranda sol ventrikülde tespit edilmiştir.

Postnatal kardiyak anomali açısından ekojenik kardiyak odağın yerinin önemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Guo ve ark.⁵⁰ yaptığı çalışmada 14846 fetus incelenmiş olup 2647'sinde HEO izlenmiştir. Sol ventrikülde hiperekojen odak bulunan 2498 olgunun 93'ünde (%3,7), sağ ventrikülde bulunan 45 olgunun 5'inde (%11,1) konjenital kalp hastalığı gelişmiştir. Bu oranlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 2019 da yayınlanan Gin Chiu'nun⁵¹ çalışmasında da HEO saptanan 758 fetus odakların yerine göre sol, sağ ve bilateral olarak üç gruba ayrılmış ve yapısal kardiyak anomali olup olmamasına göre sınıflandırmışlardır. Hiperekojen odağı sol ventrikülde bulunan 643 fetusun %2,8'inde (18), sağ ventrikülde bulunan 27 fetusun %14,8'inde (4), bilateral bulunan 88 fetusun ise %2,3'ünde (2) yapısal kardiyak defekt saptanmıştır. Wei M. ve ark.⁵² 2645 fetusu incelediği çalışmada fetal malformasyon açısından hiperekojen kardiyak odağın sağ ventrikülde veya bilateral bulunmasının daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda kardiyak anomali saptanan 19 fetusun HEO'larının kalpteki dağılımı; %78,94'ünde sol ventrikülde, %15,78'inde sağ ventrikülde görüntülenmiştir.

Bronshtein ve ark.¹⁷ multiple veya diffüz HEO saptanan fetuslarda yapısal veya kromozomal anomali riskinin daha yüksek olduğunu, bu nedenle de bu fetusların ileri düzey incelemeleri hak ettiklerini savunmaktadır. Petrikovsky ve ark.⁵³ 1996-2002 yılları arasında yaptığı çalışmada 16-18. haftalar arasında yapılan prenatal ultrasonografi sırasında fetusların dokuzunda çoklu hiperekojen kardiyak odak bulunmuştur. Çoklu odak saptanan fetusların ise sadece birinde yapısal kardiyak anomali olarak pulmoner atrezi saptanmış. Bizim çalışmamızda çoklu odak saptanan 31 olgunun hiçbirinde kromozomal anomali saptanmadı. Yapısal kardiyak anomali olarak; iki olguda vsd, bir olguda fallot tetralojisi saptanmıştır.

Hiperekojen kardiyak odakların doğum sonrası kardiyak problemlerle ilişkisi tartışmalıdır. Bu konu ile ilgilenen araştırmacıların bir kısmı normalin varyantı gibi kabul edilmeli derken diğerleri ise önemli bir bulgu olarak görüp derinlemesine araştırılması ve dikkate alınması gerektiğini düşünmektedir. 1996 yılında İngiltere'de yapılan 228 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada düşük riskli hiperekojen kardiyak odak saptanan

fetuslarda anormal kardiyak yapı saptanmamıştır⁵⁴. Shakoor ve ark.⁴⁷ 2013 yılında yaptığı bir çalışmada ise HEO'ların kardiyak defektler açısından anlamlı olduğunu savunmaktadır. Bizim çalışmamızda HEO bulunan fetuslarda doğum sonrası kardiyak anomali %6,6 oranında saptanmıştır. Bu oran normal popülasyondakine benzer bulunmuştur.

Barsoom ve ark.'nın⁵⁵ 2001'de yaptığı çalışmanın amacı HEO saptanan bütün fetüslara ekokardiyografi yapılması gerekip gerekmediğini değerlendirmektir. Çalışma sonucunda 230 izole HEO'lu fetüsün bir tanesinde VSD saptandı. Çalışmamızda da 255 izole HEO bulunan hastaların ikisinde ASD, birinde VSD saptanmıştır. Ek bir risk faktörü yok ise izole HEO için her fetüsa ekokardiyografi yapmak maliyeti büyük ölçüde arttıracaktır.

2013 yılında yayınlanan bir meta-analiz raporunda ikinci trimester ultrasonografide HEO'ların Down sendromlu fetüslerin %21-28'inde, öplöid fetusların %3 ile %5 arasında görüldüğü belirtilmiştir⁵⁶. 2016 yılında Mirza ve ark.⁵⁷ Orta Doğu popülasyonunu inceleyerek yaptığı çalışmada da izole hiperekomen odağın Trizomi 21 ve diğer trizomiler için anlamlı olmadığı belirtilmiştir. İkinci trimester genetik sonogram belirteçlerini değerlendiren Smith-Bindman ve ark.⁵⁸ izole halde bulduklarında hiçbir anlamlılığının olmadığını belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada ise düşük risk grubundaki fetüslerde izole HEO saptanmasının Down sendromu açısından risk artışında bulunabileceği raporlanmıştır⁵⁹. Hem düşük hem de yüksek risk grupları üzerine yapılmış 25 çalışmanın derlendiği bir meta-analizde yüksek riskli grupta HEO saptanmasının daha anlamlı olduğuna karar verilmiştir⁶⁰. Trizomi 21 saptanmış 5 olgumuzun hiçbirinde hiperekomen kardiyak odak izole olarak bulunmamıştır. Trizomi 21 saptananlara eşlik eden bulgular; koroid plexus kisti, kistik higroma, talipes, ASD, VSD, kısa humerus, kısa femur ve artmış ense pilisi kalınlığıdır.

İzole HEO saptanan, tarama testleri ile Trizomi 21 açısından düşük risk grubu olarak belirlenen fetusların ailelerine danışmanlık hizmeti verilmesi önerilir⁶¹. Bu hizmetin amacı gereksiz invaziv testlerin yapılması nedeniyle ortaya çıkacak mortalite ve morbiditeyi önlemektir.

2001 yılında Nyberg ve Souter'in⁶² çalışmasında Trizomi 13 olgularında en sık rastlanan minör belirteç HEO olarak bildirilmiştir. 2008-2012 yılları arasında Orkun Çetin ve ark.⁶³ amniyosentez ile anöploid saptanan fetusların ultrasonografik anomali

taramasının incelendiği çalışmaları Trizomi 13 saptanan olguların hepsinde, Trizomi 21’li fetusların %8,57’sinde HEO tespit edilmiştir. Trizomi 18 tanılı hiçbir fetusta HEO izlenmemiştir. Roberts ve Genest⁶⁴ çalışmalarında 126 Trizomi 21’li hastanın 20’sinde (%15,9), 23 Trizomi 13’lü hastanın 9’unda (%15,9) HEO saptanmıştır. Pavliček ve ark.⁶⁵ 2019’da yayınladığı çalışmada izole HEO olan 829 fetusun hiçbirinde genetik anomali saptanmamıştır. Çalışmamızda çeşitli ek nedenler ile invaziv işlem yapılan olguların karyotip analizi sonuçları; 3 fetusta Trizomi 21, bir fetusta Trizomi 13 ve bir fetusta Trizomi 18 şeklinde raporlanmıştır.

Wax ve ark.⁶⁶ 2004 yılında HEO olan ve olmayan Trizomi 21’li 139 fetusta kardiyak defekt oranlarını karşılaştırmışlar ve HEO bulunmasının kardiyak anomali açısından anlamlı olmadığını saptamışlardır. Huggon’un⁴⁹ çalışmasında Trizomi 21’li fetuslarda HEO saptanma oranı 28/80’dir (%35). Trizomi 21’li fetuslar çıkarıldığında HEO saptanma oranı 825/6904’tür (%11,94). Bu istatistiklere göre HEO ve Trizomi 21 arasında artmış rölatif risk bulunmaktadır. Çalışmamızda yer alan beş adet Trizomi 21 saptanan olguların birinde ASD - VSD saptanmıştır. Trizomi 21 saptanan iki fetusa terminasyon yapılmış olup otopsi aileler tarafından kabul edilmediği için kardiyak anomalileri incelenememiştir.

Çalışmamızın sınırlılıklarını değerlendirecek olursak; kontrol grubunun bulunmaması kıyaslama yapmamızı engellemektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmı hastanemizde doğum yapmadığı için doğum sonrası bilgilerinin bir kısmı resmi evrak yerine aile bireylerinden telefon görüşmeleri ile alınmak zorunda kalındı. Bazı ailelere telefon ile ulaşılamadı, bazı aileler ise bilgileri paylaşmak istemedi. Hiperekojen kardiyak odak saptanan her fetusa antenatal dönemde fetal ekokardiyografi, postnatal dönemde ise ekokardiyografi yapılmaması doğum sonrası kardiyak anomali ile ilişkisini değerlendirmede çalışmanın eksik kalınan yönüdür. Sonuçlarımızı doğrulamak için daha geniş gruplarda çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ultrasonografik incelemede hiperekojen kardiyak odak saptanan 365 fetus değerlendirildi. Hiperekojen kardiyak odağın yeri, literatür ile uyumlu olarak en sık sol ventrikülde saptandı.

Kromozom anomalisi saptanan bütün hiperekojen kardiyak odaklar sol ventrikülde ve tek olarak saptanmıştır. Çoklu (multiple) hiperekojen kardiyak odak bulunmasının veya sağ ventrikülde olmasının kromozom anomalisi yönünden bir risk artışı yaratmadığı tespit edilmiştir.

İzole hiperekojen kardiyak odak saptanan ve ek risk faktörü bulunmayan hastalarda yapısal kardiyak anomali ve kromozom anomalisi tespit edilmemiştir. Bu nedenle izole HEO'lu düşük risk grubundaki fetüslara ileri inceleme yapılmasına gerek olmadığı sonucuna varıldı.

Prenatal ultrasonografide HEO görüntülenmesinin postnatal değerlendirmede APGAR skorları ve doğum kiloları üzerine etkisi saptanmamıştır.

7. ÖZET

Amaç: Ultrasonografik inceleme sırasında hiperekojen kardiyak odak saptanan fetuslarda anöploidi, konjenital anomali riski, HEO bulunmasının neonatal sonuçlar üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016 – Aralık 2018 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Prenatal Tanı ve Tedavi Merkezi'nde ultrasonografi yapılan ve hiperekojen kardiyak odak saptanan 365 tekil gebelik incelendi. İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki farklılığı değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Monte Carlo ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

Bulgular: Hiperekojen kardiyak odağın tespit edildiği gebelik haftası $21 \pm 2,7$ 'dir. HEO kalpte %86,7 oranı ile en sık sol ventrikülde saptandı. Çoklu hiperekojen kardiyak odak bulunan 31 fetusun hiçbirinde kromozomal anomali izlenmedi. Hiperekojen kardiyak odağa eşlik eden diğer minör belirteçler sıklık sıralamasına göre; hiperekojen barsak, pelviectazi, koroid pleksus kisti idi. Ek risk faktörleri bulunduran 18 hastaya invaziv tanı testi yapıldı, 3 hastanın karyotip analizi sonucu Trizomi 21 olarak saptandı. Doğum şekli %63,8 ile en çok sezeryan idi. Doğum sonrası kardiyak anomali oranı %6,6 idi. Fetusta hiperekojen odak bulunmasının, doğum kilosuna veya APGAR skorları ile ilişkisi saptanmadı.

Sonuç: Hiperekojen kardiyak odağın çoklu olması ile kromozom anomalisi arasında ilişki saptanmadı. İzole HEO saptanan ve ek risk faktörü bulunmayan fetuslarda kromozom anomalisi veya yapısal kardiyak anomali saptanmadı. Bu nedenle bu gruptaki hastalara ileri inceleme yapılmasına gerek olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Hiperekojen kardiyak odak, kromozomal anomali, yapısal kardiyak anomali

8. ABSTRACT

Objective: Aneuploidy, congenital anomaly risk and the effect of hyperechogenic cardiac focus on neonatal outcomes were investigated in fetuses with hyperechogenic cardiac focus during ultrasonographic examination.

Material and Methods: Between January 2016 and December 2018, 365 singleton pregnancies with ultrasound and hyperechogenic cardiac focus were examined in Kocaeli University Faculty of Medicine Prenatal Diagnosis and Treatment Center. Statistical analysis was performed using IBM SPSS 20.0. Monte Carlo chi square test was performed in categorical variables in order to evaluate the difference among the groups. In two-way tests, a p-value less than 0.05 ($P < 0,05$) was considered statistically significant.

Results: The gestational week with hyperechogenic cardiac focus was 21 ± 2.7 . Intracardiac echogenic focus was most frequently identified in the left ventricle of the heart (86,7 %). None of the 31 fetuses with multiple intracardiac echogenic focus had chromosomal anomalies. Other minor markers associated with hyperechogenic cardiac focus are; echogenic bowel, pyelectasis, choroid plexus cyst. Invasive diagnostic tests were performed on 18 patients who had additional risk factors and 3 patients were chromosomally diagnosed with Trisomy 21. The most frequent delivery method was Cesarean section (63,8 %). The ratio of cardiac anomalies diagnosed after delivery was 6,6%. The presence of intracardiac echogenic focus was not related neither to their birth weight nor the APGAR score.

Conclusions: The presence of multiple echogenic cardiac focus was not found to be related to a chromosomal anomaly. No chromosome anomaly or structural cardiac anomaly was detected in fetuses with isolated HEO and without additional risk factors. Therefore, it was concluded that there is no need for further examination in this group of patients.

Key words: Echogenic cardiac focus, chromosomal anomaly, structural cardiac anomaly

9. KAYNAKÇA

-
- ¹ American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Guidelines for Perinatal Care, 8th, Kilpatrick SJ, Papile L (Eds), 2017.
- ² WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization, Geneva, 2016.
- ³ American College of Obstetricians and Gynecologists : screening for fetal chromosomal abnormalities. Practice Bulletin No.77, January 2007, Reaffirmed 2013c
- ⁴ Benacerraf, BR. Sonographic findings associated with fetal aneuploidy. In: UptoDate, Basow, DS (Ed), UptoDate, Waltham MA, 2013
- ⁵ American College of Obstetricians and Gynecologists : Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Committee opinion No.545, December 2012b
- ⁶ Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al; First trimester or second-trimester screening, or both, for Down syndrome. N Engl J Med 353:2001,2005
- ⁷ Johnson MA, Palomaki GE, Haddow JE. The effect of adjusting maternal serum AFP levels for maternal weight in pregnancies with fetal open spina bifida: A United States Collaborative study. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:9
- ⁸ Ross JA, Jurkoviç D, Nicolaides K: Coelocentesis: a study of short-term safety. Prenatal Diagn,1997;17: 913-917
- ⁹ American College of Obstetricians and Gynecologists. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640. Obstet Gynecol 2015;126(3): e31–7
- ¹⁰ Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Spang CY, Dashe S. Williams Obstetrik. Ed: Yıldırım G. 24. Baskı. 2015
- ¹¹ American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 163: Screening for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol 2016; 127:e123
- ¹² Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 247–261
- ¹³ Schechter AG, Fakhry J, Shapiro LR, Gewitz MH. In utero thickening of the chordae tendinae: a cause of intracardiac echogenic foci. J Ultrasound Med 1987; 6:691–695

-
- ¹⁴ Rodriguez, Roberto; Herrero, Beatriz; Bartha, Jose L. The continuing enigma of the fetal echogenic intracardiac focus in prenatal ultrasound. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*: Apr 2013- vol25-issue2-145,151
- ¹⁵ Brown DL, Roberts DJ, Miller WA. Left ventricular echogenic focus in the fetal heart: pathologic correlation. *J Ultrasound Med*. 1994; 13:613–616
- ¹⁶ Gin Chiu, Andi Zhao, Bo Zhang & Tianxiao Zhang (2019) Intracardiac echogenic focus and its location: association with congenital heart defects, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32:18, 3074-3078
- ¹⁷ Bronshtein M, Jakobi P, Ofir C. Multiple fetal intracardiac echogenic foci: not always a benign sonographic finding. *Prenat Diagn* 1996; 16:131–135
- ¹⁸ Wax JR, Philput C. Fetal intracardiac echogenic foci: does it matter which ventricle? *J Ultrasound Med* 1998; 17:141–144
- ¹⁹ Arthur C. Fleischer, Eugene C. Toy, Wesley Lee, Frank A. Manning, Roberto J. Romero. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles & Practice*, Seventh Edition. Ed; Topuz S. 7. Baskı, 2013
- ²⁰ Serdar Günalp, Kunter Yüce. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Güneş tıp kitabevi, 3. Baskı, 2014
- ²¹ Simon-Bouy B, Satre V, Ferec C, et al. Hyperechogenic fetal bowel: a large French collaborative study of 682 cases. *Am J Med Genet A* 2003;121 A (3): 209-13
- ²² Snijders RJ, Shawa L, Nicolaides KH. Fetal choroid plexus cysts and Trisomy18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenat Diagn* 1994;14(12):1119-27
- ²³ Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol*. 2005 Dec;29(6):386-94
- ²⁴ Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, et al: Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *Obstetr Gynecol* 116(4):843,2010
- ²⁵ A.N. Battarbee, A. Palatnik, L.M. Ernst, W.A. Grobman, Association of isolated single umbilical artery with small for gestational age and preterm birth, *Obstet. Gynecol.* 126(4) (2015) 760-764
- ²⁶ A.N. Battarbee, A. Palatnik, L.M. Ernst, W.A. Grobman, Placental abnormalities associated with isolated single umbilical artery in small for gestational age births. *Placenta*. 2017 Nov;59:9-12

-
- ²⁷ Benacerraf, BR. Sonographic findings associated with fetal aneuploidy. In: UptoDate, Basow, DS (Ed), UptoDate, Waltham MA, 2013
- ²⁸ Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5/E. Ed: Sener T., Tanır H. Mete, 2009
- ²⁹ American College of Obstetricians and Gynecologists: Invasive prenatal tetsting for aneuploidy. Practice Bulletin No.88, December 2007, Reaffirmed 2012 a
- ³⁰ Gardner RL, Edwards RG. Control of the sex ratio at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts. Nature 1968; 218: 346-349
- ³¹ Hook EB Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gyenocol 58(3):282-5, 1981 Sep
- ³² Balcı S. Kromozom Hastalıkları. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (Ed.) / Beksaç MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medical Netvork, 2001: 149-156
- ³³ Tennant PW, Pearce MS,BythellM, et al; 20-year survival of children born with congenital anomalies; a population-based study. Lancet 375(9715):649, 2010
- ³⁴ Parker MJ, Budd JL, Draper ES, Young ID. Trisomy 13 and trisomy 18 in a defined population: Epidemiological, genetic and prenatal observations. Prenat Diagn 2003; 856-860
- ³⁵ Tekin N, Akşit A, Gürpınar M. Trizomi 18 Sendromlu Bir Olguda Unilateral Radius Aplazisi. Perinatoloji Derg 2001; 9:262-264
- ³⁶ Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. Prog Pediatr Cardiol 19 2004;1: p.5-13
- ³⁷ Kallen K, Maternal smoking and congenital heart defects. Eur J Epidemiol 15 (1999)
- ³⁸ Zhang D, Cui H, Zhang L, Huang Y, Zhu J, Li X. Is maternal smoking during pregnancy associated with an increased risk of congenital heart defects among offspring? A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Mar;30(6):645-657
- ³⁹ Zhao L, Chen L, Yang T, Wang L, Wang T, Zhang S, Chen L, Ye Z, Zheng Z, Qin J. Parental smoking and the risk of congenital heart defects in offspring: An updated meta-analysis of observational studies. Eur J Prev Cardiol. 2019 Mar 23:2047487319831367
- ⁴⁰ Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson

HB (Eds.). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. United States of America: Saunders; 2004: 1499-1554

⁴¹ Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002;87:67-9

⁴² Breathnach FM, Fleming A, Malone FD. The second trimester genetic sonogram. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007; 145:62

⁴³ Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benaceraff BR. Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1995;86:998- 1001

⁴⁴ Todros T, Faggiano F, Chiappa E, et al. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. *Prenat Diagn.* 1997;17:901–906

⁴⁵ Gupta G, Aggarwal S, Phadke SR. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome. *J Clin Ultrasound.* 2010 Nov-Dec;38(9):466-9

⁴⁶ Yazıcıoğlu HF, Ozyurt N, Dulger O, Çankaya A. , Aygun M, Demirbaş R. İntrakardiyak Hiperekojenik Odağın Türk Populasyonunda Down Sendromu Belirteci Olarak Kullanımı. *Perinatoloji Dergisi.* 2004;12 (4): 163-67

⁴⁷ Shakoor S, Ismail H, Munim S. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome – review of cases from a tertiary care centre in Karachi, Pakistan. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:2–4

⁴⁸ Dildy GA, Judd VE, Clark SL. Prospective evaluation of the antenatal incidence and postnatal significance of the fetal echogenic cardiac focus: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1008–1012

⁴⁹ Hugdon IC, Cook AC, Simpson JM, Smeeton NC, Sharland GK. Isolated echogenic foci in the fetal heart as marker of chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Jan;17(1):11-6.

⁵⁰ Guo Y, He Y, Gu X, Zhang Y, Sun L, Liu X, Zhao Y, Han J. Echogenic intracardiac foci and fetal cardiac anomalies: A review of cases from tertiary care center in China. *J Clin Ultrasound.* 2018 Feb;46(2):103-107

⁵¹ Chiu G, Zhao A, Zhang B, Zhang T. Intracardiac echogenic focus and its location: association with congenital heart defects. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Sep;32(18):3074-3078

-
- ⁵² Wei M, Zhang J, Liu ZY, Yang RQ, Yu QQ, Wang F, Fan LM, Nan Y. Correlation between fetal intracardiac echogenic foci and chromosome and heart function. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018 Dec 18;98(47):3864-3867
- ⁵³ Petrikovsky BM, Challenger M, Ansari AH. Multiple isolated intracardiac echogenic foci. Are they significant? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Dec; 26(7):795-6
- ⁵⁴ Simpson JM, Cook A, Sharland G. The significance of echogenic foci in the fetal heart: a prospective study of 228 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8: 225–228
- ⁵⁵ Barsoom MJ, Feldman DM, Borgida AF, Esters D, Diana D, Egan JF. Is an isolated fetal cardiac echogenic focus an indication for fetal echocardiography? *J Ultrasound Med* 2001;20:1043–1046
- ⁵⁶ Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:247–61
- ⁵⁷ Mirza FG, Ghulmiyyah L, Tamim H, Bou Hamdan F, Breidy J, Geagea S, Usta I, Adra A, Nassar AH. Echogenic intracardiac focus on second trimester ultrasound: prevalence and significance in a Middle Eastern population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(14):2293-6
- ⁵⁸ Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2007 Jun;27(6):535-44
- ⁵⁹ Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone FD, eds. *Fetology: diagnosis and management of the fetal patient*. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2010
- ⁶⁰ Lorente AMR, Moreno-Cid M, Rodriguez MJ, Bueno G, Tenias JM, Roman C, Arias A, Pascual A. Meta-analysis of validity of echogenic intracardiac foci for calculating the risk of Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;56(1):16-22
- ⁶¹ Murphy H, Phillippi JC. Isolated intracardiac echogenic focus on routine ultrasound: implications for practice. *J Midwifery Womens Health*. 2015 Jan-Feb;60(1):83-8
- ⁶² Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med* 2001;20:655-74
- ⁶³ Çetin O, Atmaca FFV, Deregözü A, Zebitay AG, Yücel O. Anöploidi olgularının prenatal ultrasonografik belirteçlerinin değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2013;21(4):124-128 DOI: 10.2399/prn.13.0213005

⁶⁴ Roberts DJ, Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992;23:1130–40

⁶⁵ Pavlíček J, Klásková E, Kaprálová S, Doležálková E, Matura D, Špaček R, Piegzová A, Gruszka T, Procházka M. Echogenic foci in fetal heart from a pediatric cardiologists point of view. *Ceska Gynekol.* 2019 Spring;84(3):190-194.

⁶⁶ Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Are intracardiac echogenic foci markers of congenital heart disease in the fetus with chromosomal abnormalities? *J Ultrasound Med* 2004;23:895–898

