

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN BEBEKLERDE
KONJENİTAL MALFORMASYON SIKLIĞI**

DR. MUSTAFA ÖZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN BEBEKLERDE
KONJENİTAL MALFORMASYON SIKLIĞI**

DR. MUSTAFA ÖZ

UZMANLIK TEZİ

**Danışman:
DOÇ. DR. NURİYE EMİROĞLU**

KONYA, 2023

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Epidemiyoloji.....	3
2.2 Sınıflama ve Terminoloji.....	4
2.2.1 Malformasyon.....	4
2.2.2 Displazi.....	4
2.2.3 Disrupsiyon.....	5
2.2.4 Deformasyon.....	6
2.2.5 Multipl Anomaliler.....	7
2.3 Etiyoloji.....	8
2.3.1 Genetik Nedenler.....	9
2.3.2 Genetik Olmayan Nedenler.....	11
2.3.3 Multifaktöriyel Nedenler.....	17
2.3.4 Etiyolojisi Bilinmeyenler.....	18
2.4 Prenatal Tanı.....	18
2.4.1 Tarama Testleri.....	18
2.4.2 Prenatal Tanı Testleri.....	19
2.5 Konjenital Anomalilerin Önlenmesi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1 Çalışma Grubunun Seçimi.....	23
3.2 Vaka Seçimi.....	23
3.3 İstatistiksel Analiz.....	23

3.4 Etik Kurul Onayı.....	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR.....	57
EK-1	74

TABLULAR

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1 Fetüste mekanik zorlanmaya neden olan faktörler	6
Tablo 2.2 Konjenital malformasyonların etiolojisinde rol oynayan faktörler	9
Tablo 2.3 İlaçların FDA risk kategorileri	12
Tablo 2.4 İlaçlar ve teratojenik etkileri.....	13
Tablo 2.5 Kimyasalların teratojenik etkileri	14
Tablo 2.6 Konjenital enfeksiyonların spesifik klinik bulguları ve duyarlı etkilenim zamanları	15
Tablo 4.1 Çoklu anomalilerin sayısal olarak dağılımı	25
Tablo 4.2 Etkilenen organ sistemlerine göre malformasyonların dağılımı.....	26
Tablo 4.3 Kardiyovasküler sistem anomalilerinin sayısal dağılımı.....	27
Tablo 4.4 Santral sinir sistemi anomalilerinin sayısal dağılımı.....	28
Tablo 4.5 Genitoüriner sistem anomalilerinin sayısal dağılımı	29
Tablo 4.6 Gastrointestinal sistem anomalilerinin sayısal dağılımı	29
Tablo 4.7 Baş-boyun-yüz anomalilerinin sayısal dağılımı	30
Tablo 4.8 Kas-iskelet anomalilerinin sayısal dağılımı.....	30
Tablo 4.9 Solunum sistemi anomalilerinin sayısal dağılımı.....	30
Tablo 4.10 Maternal hastalıklara göre etkilenen organ sistemlerinin dağılımı	31
Tablo 4.11 Maternal diyabet ile santral sinir sistemi anomalileri arasındaki ilişki	32
Tablo 4.12 Diyabetin ortaya çıkış zamanına göre anomalilerin dağılımı.....	32
Tablo 4.13 Maternal enfeksiyon öyküsü olan olgularda etkilenen sistemler.....	33
Tablo 4.14 Maternal idrar yolu enfeksiyonuyla genitoüriner anomaliler arasındaki ilişki. 33	33
Tablo 4.15 Maternal covid-19 enfeksiyonuyla santral sinir sistemi anomalileri ilişkisi	34
Tablo 4.16 Anomalili bebeklerde maternal ilaç kullanımının sistemlere göre dağılımı.....	34
Tablo 4.17 Sigara kullanan gebelerin çocuklarında görülen anomaliler	35
Tablo 4.18 Cinsiyete göre malformasyonların dağılımı	36
Tablo 4.19 Malformasyonlarının gebelik haftasına göre dağılımı.....	37
Tablo 4.20 Malformasyonlarının doğum ağırlığına göre dağılımı	38
Tablo 4.21 Malformasyonlarının anne yaşına göre dağılımı	39
Tablo 4.22 Trizomilerde görülen anomalilerin sistemlere göre dağılımı	40
Tablo 4.23 Gebelik sayısına göre anomalilerin dağılımı	41
Tablo 4.24 Mortalite oranlarının sistemlere göre dağılımı	42

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 4.1 Doğum şekline göre anomalili bebeklerin dağılımı	25
Şekil 4.2 Maternal hastalıkların dağılımı	31
Şekil 4.3 Malformasyonların cinsiyete göre dağılımı	36
Şekil 4.4 Maternal yaşa göre anomalilerin dağılımı	38
Şekil 4.5 Kromozomal anomalili olguların maternal yaşa göre dağılımı.....	39

KISALTMALAR

- AFP:** Alfa fetoprotein
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ASD: Atrial septal defekt
AVSD: Atrioventriküler septal defekt
CVS: Koryon villus örneklemesi
DNA: Deoksiribonükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EEC: Ektrodaktili, ektodermal displazi ve yarık damak
EUROCAT: Avrupa Konjenital Anomali Kayıtları Birliği
FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GH: Gebelik haftası
GİS: Gastrointestinal sistem
GÜS: Genitoüriner sistem
HbA1c: Hemogloblin A1c
hCG: Human chorionic gonadotropin
HLA: Human leukocyte antigen
IVF: İn vitro fertilizasyon
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu
KVS: Kardiyovasküler sistem
KKH: Konjenital kalp hastalığı
NT: Nukal translusensi
NTD: Nöral tüp defekti
PAPP-A: Pregnancy-associate plasma protein A
PBS: Prune Belly sekansı
PDA: Patent duktus arteriozus
SS: Solunum sistemi
SSS: Santral sinir sistemi
TORCH: Toxoplazmozis, Other, Rubella, Sitomegalovirus, Herpes
USG: Ultrasonografi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıőmam boyunca bana destek olan, engin bilgi ve tecrübelerinden çok őeyler öğrendiğim değerli hocalarıma,

Asistanlık sürecinde beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen değerli aileme,

Tezimin analizinde yardımları için Dr. ağrı Emin şahin'e, Dr. Mahmut Ziya Ünsaar'a ve pek kıymetli ağabeyim Dr. Murat Ali iekler'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Mart 2023

Dr. Mustafa ÖZ

ÖZET

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN BEBEKLERDE KONJENİTAL MALFORMASYON SIKLIĞI

DR. MUSTAFA ÖZ

UZMANLIK TEZİ, 2023

Konjenital malformasyon veya doğum kusuru, doğumda mevcut olan, genetik olarak kalıtsal olabilen, gebelik sırasında edinilmiş veya doğumdan kaynaklanan yapısal veya işlevsel herhangi bir anormallik olarak tanımlanır. Konjenital malformasyonlar yenidoğan ve çocukluk çağı ölümlerinin, kronik hastalıkların ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören olgularda konjenital malformasyonları tanımlamak, sıklığını saptamak ve etiyojide etkili olabilecek faktörleri araştırmaktır. 1 Ekim 2017 – 15 Ekim 2021 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan 4860 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu vakalar arasında malformasyon sıklığı %8.7 olarak saptandı. Organ sistemlerine göre malformasyonların dağılımına bakıldığında en sık etkilenen sistem kardiyovasküler sistemdi (%23,8). Bunu sırayla santral sinir sistemi (%21,6), genitoüriner sistem (%17,7), gastrointestinal sistem (%12,5), baş-boyun-yüz (%11,5), kas-iskelet (%7) ve solunum sistemi (%6) anomalileri izledi. En sık saptanan izole anomali ise hidronefrozu (%11,5). Çalışma kapsamına giren olgularda ayrıca; cinsiyet, anne-baba akrabalık durumu, anne yaşı, antenatal tanı alıp almadığı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, fetüs sayısı, gebelik sayısı, eşlik eden sendromlar, maternal hastalıklar, maternal ilaç, sigara ve madde kullanımı, gebelik öncesi ve gebelikte folik asit replasmanı, önceki gebeliklerde düşük, malformasyon ve ölüm hikayesi, malformasyonlu bebeklerdeki ölüm oranı, malformasyonun tipi, tekli/çoklu oluşu araştırıldı, bu parametreler arasındaki ilişki arandı. Çalışma sonucunda, idrar yolu enfeksiyonu geçiren gebelerin bebeklerinde GÜS malformasyonları ve Covid-19 enfeksiyonu geçiren gebelerin bebeklerinde santral sinir sistemi malformasyonlarının görülmesi göze çarpmaktaydı. Ayrıca preterm bebeklerde kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem anomalilerinin ortaya çıkması ve solunum sistemi

malformasyonlarının ise yüksek oranda ölümlle sonuçlanması diğer öne çıkan bulgular arasındaydı. Genel olarak konjenital malformasyon sıklığının belirlenmesi ve etiolojide etkili olabilecek faktörlerin saptanıp buna göre önlemler alınması gerek morbidite ve mortalitenin azalmasında gerekse toplumların sosyoekonomik refahının artmasında önemli bir rol oynayacaktır.

Anahtar kelimeler: Anomali, konjenital malformasyon, etiyojoloji, sıklık

ABSTRACT

FREQUENCY OF CONGENITAL MALFORMATION IN BABIES FOLLOWED IN THE NEWBORN INTENSIVE CARE UNIT

DR. MUSTAFA ÖZ

SPECIALTY THESIS, 2023

A congenital malformation or birth defect is defined as any structural or functional abnormality that is present at birth, may be genetically inherited, acquired during pregnancy, or resulting from birth. Congenital malformations constitute one of the most important causes of newborn and childhood deaths, chronic diseases and morbidity. The aim of this study is to define congenital malformations, to determine the frequency and to investigate the factors that may be effective in the etiology in inpatients in the Newborn Intensive Care Unit of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital. The files of 4860 patients hospitalized in the newborn intensive care unit between October 1, 2017 and October 15, 2021 were reviewed retrospectively. Among these cases, the frequency of malformation was found to be 8.7%. Considering the distribution of malformations by organ systems, the most frequently affected system was the cardiovascular system (23.8%). This is followed by central nervous system (21.6%), genitourinary system (17.7%), gastrointestinal system (12.5%), head-neck-face (11.5%), musculoskeletal (7%) and respiratory system (6%) anomalies followed. The most common type of isolated anomaly was hydronephrosis (11.5%). In addition, in the cases included in the study; gender, parental consanguinity, maternal age, prenatal follow-up status, antenatal diagnosis, week of gestation, birth weight, mode of delivery, number of fetuses, parity number, concomitant syndromes, maternal diseases, maternal drug, smoking and substance use, Folic acid replacement before and during pregnancy, history of miscarriage, malformation and death in previous pregnancies, mortality rate in babies with malformations, type of malformation, single/multiple occurrence were investigated, and the relationship between these parameters was searched. As a result of the study, genitourinary system malformations were observed in the babies of pregnant women who had urinary tract infection, and central nervous system malformations were observed in babies of pregnant women who had Covid-19 infection. In

addition, the emergence of cardiovascular and gastrointestinal system anomalies in preterm infants and the high rate of death of respiratory system malformations were among the other prominent findings. In general, determining the frequency of congenital malformations and determining the factors that may be effective in the etiology and taking measures accordingly will play an important role in both reducing morbidity and mortality and increasing the socio-economic well-being of societies.

Keywords: Anomaly, congenital malformation, etiology, frequency

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital malformasyon veya doğum kusuru, doğumda mevcut olan, genetik olarak kalıtsal olabilen, gebelik sırasında edinilmiş veya doğumdan kaynaklanan yapısal veya işlevsel herhangi bir anormallik olarak tanımlanır (Shrestha ve Shrestha, 2020). Konjenital malformasyon ifadesi, konjenital anomali ve doğumsal defekt ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (Buğday 2020). Konjenital malformasyonlar yenidoğan ve çocukluk çağı ölümlerinin, kronik hastalıkların ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır (Aryasinghe ve ark. 2012). Yapılan farklı çalışmalarda perinatal dönemde konjenital anomalilerin sebep olduğu ölüm oranını %17 ile %32 gibi geniş bir aralıkta gösterilmiştir (Korkmaz ve ark 2010, Çetinkaya ve ark. 2013).

Şimdiye dek yapılan çalışmalar, konjenital malformasyon görülme sıklığının sosyo-ekonomik durum, beslenme alışkanlığı, genetik ve çevresel etmenlerin farklılığına bağlı olarak bölgeler ve ülkeler arasında değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Riley ve ark. 1998). Konjenital malformasyonlar, az gelişmiş ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sağlık sorunu teşkil etmektedir ve etiyojisine yönelik yeterli veriler bulunmamaktadır. Bir kısmının genetik, maternal hastalıklar, teratojenlere maruziyet ve/veya çevresel nedenlerle oluştuğu bilinmesine rağmen, vakaların yaklaşık yarısının nedeni bilinmemektedir (Rajangam 2007).

Konjenital malformasyonlar izole olabilecekleri gibi bir sendromun parçası olarak da ortaya çıkabilirler ve bu sendromlar birden çok sistem veya organı etkileyebilir (Güneş ve ark. 2005). Konjenital anomaliler intrauterin dönemde görüntüleme yöntemleri veya prenatal tanı ve tarama testleri ile tanımlanabileceği gibi doğumdan hemen sonra veya daha geç dönemlerde de fizik muayene, laboratuvar testleri veya görüntüleme yöntemleri ile tanımlanabilir (Oluş ve ark. 2010). Prenatal tanı alanında son dönemdeki hızlı gelişmeler konjenital malformasyonları daha erken ve daha doğru bir şekilde tespit etme imkanı vermiştir. Ancak prenatal tanıdaki gelişmelere rağmen konjenital anomalili fetüsler hala perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir (Biri ve ark. 2005).

Çalışmamız, hastanemizin bulunduğu bölgede referans merkezi olması ve geniş hasta popülasyonuna sahip olmasından dolayı konjenital malformasyon sıklığının saptanmasıyla bölgemizdeki güncel prevalansı saptamayı amaçlamaktadır. Ayrıca malformasyon olgularının tutulan sistemlere göre dağılımını ve bu anomalilerin ilişkili olduğu faktörlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Konjenital malformasyon fetusa ait organ veya vücut parçasının tam veya kısmi yokluğu veya anormal oluşumu ile doğumda olan gelişim kusuru olarak tanımlanmaktadır (Sak ve ark. 2019). Konjenital anomali ise fetusa ait yapı, şekil ve fonksiyonların bir bölümü veya bir kısmında morfogenez sırasında standart tipten anormal sapmayı tanımlayan ve doğumda var olan gelişim kusurudur (Balcı ve ark. 2012). Konjenital malformasyon ve konjenital anomali terimleri birbirleriyle eş anlamlı olarak doğumsal defektleri ifade için kullanılmaktadır (Aksoy 2001). Yenidoğanların %2-3'ünde olan majör yapısal anomaliler, perinatal mortalite ve morbiditenin preterm doğumlardan sonra ikinci en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Tayyar ve ark. 2018). Konjenital anomaliler genellikle spontan abortus, ölü doğum, perinatal ölüm veya prematüre doğumlara neden olmakta ve çocukluk çağı ölümlerinin, kronik hastalıkların ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır (Çakmak ve ark. 2012).

Konjenital malformasyonlar intrauterin dönemde görüntüleme yöntemleri ve diğer prenatal biyokimyasal testler ile tanımlanabileceği gibi doğumdan sonra da basit fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile tanımlanabilirler (Turan 2017). Yapılan çalışmalarda konjenital malformasyon görülme sıklığının sosyo-ekonomik durum, beslenme alışkanlığı, coğrafi bölgeler, ırksal ve çevresel etkenlere bağlı olarak toplumlar arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Baruah ve ark. 2015).

Konjenital anomaliler, az gelişmiş ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sorun teşkil etmektedir ve etiyolojisine yönelik yeterli veriler bulunmamaktadır (Ajao ve Adoe 2019). Konjenital anomalili olguların etyolojisinde sıklıkla herhangi bir neden saptanamamaktadır. Bununla beraber etyolojide en sık suçlanan genetik faktörlerin yanı sıra maternal sistemik hastalıklar, çevresel ajanlar, alkol, sigara, bağımlılık yapıcı maddeler, gebelikte alınan toksik ilaçlar, radyasyon, maternal enfeksiyonlar, plasental kan akımının bozulması ve perinatal enfeksiyonlar da konjenital anomali nedeni olarak kabul edilen faktörlerdir (Balcı ve ark. 2012). Ülkemizde yapılan konjenital anomali çalışmalarında insidansın %4 ile 14 arasında değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir (Balcı ve ark. 2012, Çatak ve ark. 2014). Gerek gelişmiş görüntüleme yöntemleri ve 1. trimester serum biyokimyasal belirteçleri ve laboratuvar teknolojilerindeki gelişmeler, gerekse kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının antenatal fetal anomali taramasındaki tecrübesinin artmasıyla konjenital anomali saptanma oranı artmıştır (Boyd ve ark. 2008).

2.1 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, canlı dünyaya gelen yenidoğanların yaklaşık %3-4'ünde konjenital anomali mevcuttur (Puccio ve ark. 2013). Farklı çalışmalarda, konjenital anomali oranının %0.73 ile %2.38 arasında değiştiği bildirilmiştir (Costa ve ark. 2006, Shawky ve Sadik 2011). Majör yapısal anomaliler preterm doğumlardan sonra, perinatal mortalite ve morbiditenin ikinci en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Tayyar ve ark. 2018). Major malformasyonların prevalansı etnik gruplar arasında büyük farklılıklar göstermektedir, farklı tipteki malformasyonların görülme sıklığı; genetik yatkınlık, kültürel, sosyal ve ekonomik farklılıklar gibi nedenlere bağlı olarak ve teratojenlerden etkilenme durumuna göre değişebilir (Egbe ve ark. 2015). Düşük ve orta gelirli ülkelerde bu faktörlere bağlı olarak, konjenital malformasyonların daha sık olduğu görülmektedir (Sitkin ve ark. 2015). Yine preterm doğumlarda, düşük doğum ağırlıklı ve sezaryen ile doğan bebeklerde konjenital anomali sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Nhoncane ve ark. 2014). Prematürelilik ve düşük doğum ağırlığının konjenital malformasyonların sebebinden çok sonucu olduğu gösterilmiştir (Shrestha ve Shrestha 2020).

Etkilenen sistemlere göre konjenital malformasyonların sıklığı, çalışmanın yapıldığı klinik ve kapsadığı bölgeye göre büyük değişkenlikler göstermektedir. Avrupa Konjenital Anomali Kayıtları Birliği'nin (EUROCAT) yaptığı ve Avrupa'nın 18 ülkesine ait verilerin dahil edildiği bir çalışmada konjenital kalp hastalıkları ilk sırada yer alırken, kalp hastalıklarını sırasıyla ekstremitte anomalileri, üriner sistem anomalileri, santral sinir sistemi (SSS) anomalileri ve genital sistem anomalileri takip etmektedir. Asya kıtasında yapılan bir çalışmada ise canlı doğumlarda konjenital malformasyon prevalansı %2,6 olarak saptanmış olup en fazla GÜS malformasyonları (%24,2) görülmüştür. Bunu sırasıyla kas-iskelet sistemi (%21,2) ve KVS malformasyonları (%18,2) izlemiştir (Shrestha ve Shrestha 2020).

Türkiye'de konuyla ilgili Çatak ve arkadaşlarının (2014) yaptığı kesitsel çalışmada ve Özler ve arkadaşlarının (2014) Diyarbakır bölgesinde yaptığı araştırmada en sık anomali grubu SSS anomalileri olarak tespit edilmiştir. Dursun ve arkadaşlarının (2014) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmalarda ise en sık görülen anomali grubu KVS anomalileri olarak saptanmıştır.

Farklı çalışmalarda ortaya çıkan konjenital malformasyonların prevalans oranlarındaki farklılıklar, çalışma popülasyonundaki farklılıklar, coğrafi farklılıklar, vakaların tanımı ve sınıflandırılması, tanı protokolü ve istatistiksel hesaplama nedeniyle olabilir (Shrestha ve Shrestha 2020).

2.2 Sınıflama ve Terminoloji

Konjenital anormalileri tanımlamak için özel terimler kullanılır. Birçok çalışmada “International Working Group ve Berlin Gruplarının” terminolojisi kullanılmıştır (Aksoy 2001). Bu terminolojiye göre doğumsal defektler aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

2.2.1 Malformasyon

Bir organın bir kısmının ya da vücudun büyük bir kısmının başlangıçtan itibaren anormal gelişimi sonucu ortaya çıkan morfolojik defektlerdir (Hennekam ve ark. 2013). İlk trimesterde oluşan anomalilerdir (Özdil 2012). Malformasyonlara yol açan mekanizmalar çoğu kez bilinmemekle birlikte embriyonal dönemde hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, migrasyon hataları ve hücre ölümü sorumlu tutulmaktadır (Eryılmaz 1998). Malformasyona en iyi örnek olarak nöral tüp defekti (NTD) gösterilebilir. NTD’de gelişimin başlangıcında, nöral tüpte kapanma yetersizliği vardır (Aksoy 2001).

Malformasyonlar intrensek ya da ekstrensek faktörlere bağlı olarak meydana gelebilir. İntrensek faktörlerden kasıt primordium gelişiminin bozuk olmasıdır. Bu faktörler genetik sebepler yani kromozom anomalisi, Mendelian gen mutasyonu, mitokondriyal mutasyonlar veya multifaktöriyel nedenler olabilir (Opitz ve ark. 1997).

Malformasyonlar bütün bir gelişim alanını etkileyebilir. Embriyonik anatominin dinamik olması nedeniyle primordiumda sınırlı bir bozukluk, bu bölümden kaynaklanan birden fazla yapıda malformasyonlara neden olur. El baş parmak yokluğu malformasyona iyi bir örnektir. Ayak baş parmağı duplikasyonunda da olduğu gibi ekstremite tomurcuğunun gelişimini kontrol eden “apikal ektodermal kabartının” başlangıç evresi olan primordiumun anormal gelişimi duplikasyondan sorumludur (Buğday 2020).

Malformasyonlar zaman zaman heterojenite gösterebilirler. Baş parmak yokluğunda, radial agenezi de söz konusudur ve esasında daha geniş bir gelişimsel alandaki anormalliği de yansıtır (Opitz ve ark. 1998). Malformasyonlar tek başına veya sendrom ve asosiyasyon gibi diğer anomali kombinasyonlarıyla birlikte de görülebilirler (Opitz ve ark. 1997).

2.2.2 Displazi

Displaziler herhangi bir dokuda hücrelerin organizasyonundaki veya fonksiyonundaki bir anormallik sonucu oluşan morfolojik defektlerdir (Hennekam ve ark. 2013). Diğer bir deyişle histogenez bozukluğudur. Morfogenezden bağımsızdır. Morfogenez prenatal (embriyonik) bir olay iken histogenez ise postnatal devam eden bir süreçtir (Buğday 2020). Displaziler dokuyu oluşturacak hücrelerin anormal organizasyonu sonucu oluşan morfolojik anomalilerdir (Opitz ve ark. 1998).

Displazinin sebebi nonspesifiktir. Bu grup hastalıkların bazılarında enzim veya yapısal protein sentezini etkileyen, hücre biyokimyası ile ilgili bozukluklar tanımlanmıştır. İntraselüler metabolizmayı etkileyen tek gen mutasyonları sonucu oluştuklarından kalıtları Mendel yasalarına uyar ve tekrarlama riskleri yüksektir (Hennekam ve ark. 2013). Örneğin, osteogenesis imperfekta ve Marfan sendromundaki tüm anormallik bağ dokusundaki bir defekte bağlandığından her iki hastalık da birer displazi örneğidir. Böyle durumlarda makroskobik klinik anomaliler kollajen metabolizmasındaki bir defekte bağlı fonksiyonel doku defektleriyle sonuçlanır. Bu kollajen defekti tüm anatomik yerlerde bulunan doku elemanlarını etkiler (Aksoy 2001).

Displazi, malformasyon, disrüksiyon ve deformitenin aksine tek bir organa sınırlı kalmaz ve sendromlarla ilişkili olarak da görülebilir (Buğday 2020). Ayrıca glutarik asidemi tip II gibi metabolik displaziler de bildirilmiştir (Opitz ve ark. 1997).

2.2.3 Disrüksiyon

Normal gelişmekte olan bir organın tümünün ya da bir bölümünün dış nedenlere bağlı olarak bozulması sonucu ortaya çıkan anomalilerdir (Özdil 2012). Organın bir bölümünün gelişimi başlangıçta normaldir. Primordium gelişiminde patoloji yoktur. Gelişim devam ederken herhangi bir dış etkenle gelişimin bozulması ya da kesintiye uğraması sonucu morfolojik defekt ortaya çıkar (Aksoy 2001).

Disrüksiyonlar sıklıkla sınırları iyi çizilmiş anatomik bir bölgedeki farklı dokuları etkiler. Komşu dokular çoğu zaman etkilenmemiştir. Mekanik, vasküler yada enfeksiyöz nedenlere bağlı olabilir (Eryılmaz 1998). Mekanik disrüksiyona en iyi örnek amniyotik bant sendromudur. Amniyotik bant sendromu, amniyonda oluşan fibröz bantların fetus dokularını veya organlarını sıkıştırması sonucu ortaya çıkan deformasyon, malformasyon veya disrüksiyonların oluşturduğu çeşitli fetal anomalileri içeren bir spektrumdur (Hall 1992). Amniyon kesesi gebeliğin herhangi bir evresinde yırtılabilir. Geçici olarak oluşan oligohidroamniyoz, basınca bağlı iskemi veya oluşan amniyotik bantların baskısı fetusu etkiler. Fetusta oluşan bozuklukların doğası ve ağırlık derecesi rüptürün olduğu gebelik evresine ve etkilenen fetal kısma bağlıdır. Erken rüptürler genelde ağır multipl malformasyonlara, disrüksiyona, deformasyona veya spontan düşüklere; geç rüptürler ise tek ekstremita amputasyonlarına yol açar (Büyüktiryaki ve ark. 2016).

Disrüksiyonda bir diğer önemli neden de, vasküler nedenlerdir. Vasküler yapıların fetal gelişimde kesintiye uğraması yapısal anomalileri ortaya çıkarır. Birbirine bitişik organlar arasında sekonder etkileşim sonucu anomaliler ortaya çıkar. Bunlara örnek olarak

GİS atrezileri, at nalı böbrek, Poland sekansı, multistik ensefalomalazi ve sirenomeli verilebilir (Eryılmaz 1998, Gorlin ve ark. 1998).

2.2.4 Deformasyon

Fetüsün gelişimi tümüyle normal iken gebeliğin geç evrelerindeki mekanik bir zorlama ile ortaya çıkan değişiklikler deformasyon olarak adlandırılır (Hennekam ve ark. 2013). Başlangıçta organın bir kısmı normal gelişir. Fakat dışarıdan ya da bazen içeriden baskıyla ortaya çıkan sekonder değişiklikler meydana gelir. Fetüsten kaynaklanan herhangi bir problem yoktur fakat mekanik zorlama morfogenezi değiştirir (Spranger ve ark. 1982).

Başlıca iki tip deformasyon vardır. Birincisinde mekanik zorlama fetüsteki intrensek bir nedene bağlı iken ikincisinde ekstrensek bir nedene bağlıdır. Ekstrensek defektler deforme bir ayakta olduğu gibi izole bir deformasyona neden olabileceği gibi deformasyon sekansına da neden olabilir (Eryılmaz 1998). Genellikle 36-37. gebelik haftasından önce fetusun hareketlerine ve büyümesine izin verecek yeterli miktarda amniyon sıvısı vardır. Gebeliğin geç dönemlerinde fetüs uterus içinde daha geniş bir yer kaplar. Fetüs hızla büyürken, amniyotik sıvının görece azalmasından dolayı fetüs giderek artan oramlarda zorlanır. Buna bağlı olarak ekstrensek deformasyonların çoğu gestasyonun geç döneminde ortaya çıkar (Demir 2022). Fetal zorlanmayı artırdığı düşünülen faktörler tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Fetüste mekanik zorlanmaya neden olan faktörler (Eryılmaz 1998)

Maternal faktörler	Fetal faktörler
Primigravida	Fetus başının erken angajmanı
Küçük maternal beden yapısı	Fetal malpozisyon
Küçük uterus	Oligohidroamniyoz
Uterus malformasyonları	Büyük fetus (makrozomi)
Uterus fibromu	Çoğul gebelik
Küçük maternal pelvis	

Oligohidroamniyoz sonucu intrauterin kompresyona bağlı oluşan “club foot” ve “pes ekinovarus” deformiteleri ekstrensek nedenli deformasyonlara iyi birer örnektir (Aksoy 2001).

Deformiteler malformasyonlarda olduğu gibi fetustaki primer intrensek bir faktörden de kaynaklanabilir. Nöromusküler hastalıklar, lokalize büyüme eksikliği, lokalize aşırı

büyüme, içi boş organların obstrüksiyonu intrinsek deformitelere neden olur. Mandibulanın büyümesindeki lokalize eksiklik komşu dokularda deformasyonlara yol açar. Mandibula erken embriyogenez döneminde büyüyemezse, dil orofarenkste posterior lokalizasyonda yer alır. Bu durum fetal hayatın 9-10. haftasından önce gerçekleşirse, dil palatal yaprakların kapanmasını engeller ve böylece 'U' şeklinde palatal defekt gelişir. Postnatal hayatta dilin geride yerleşimine bağlı olarak üst hava yollarında obstrüksiyon oluşur. Bu bulgular bir araya geldiğinde Pierre Robin sendromu meydana gelir (Eryılmaz 1998). Postnatal dönemde bir çok deformitenin tedavisi mümkündür (Tanteles ve Suri 2007).

2.2.5 Multipl Anomaliler

Fetustaki multipl anomaliler klinik ve patogeneze göre sınıflandırılmaktadır.

2.2.5.1 Sekans (Dizi)

Bilinen bir öncül anomaliden ya da mekanik bir faktörden gelişen anomali kompleksidir. Diğer bir tanımla tek bir malformasyon ya da disrupsiyon sonucu oluşan, primer ve sekonder olaylar zinciridir (Buğday 2020). Sekanslar çoğunlukla sporadik ya da multifaktöriyel kalıtım sonucu gelişir (Corsello ve Giuffrè 2012).

Sekans ile sendrom birbirine karıştırılmamalıdır. Sekans patogenezi tanımlar nedensel bir kavram değildir. Sendromda ise neden bellidir (Örneğin; Down sendromunda trizomi 21). Sekansa en güzel örnek Potter sekansıdır. Potter sekansını başlatan olay oligohidroamniyozdur. Amniyon sıvısı eksikliği fetal hareketi kısıtlar ve fetal kompresyona neden olur. Bunun sonucunda tipik Potter değişiklikleri ortaya çıkar. Bir diğer örnek de Prune Belly sekansıdır (PBS) (Giovanni ve ark. 2012). PBS üriner sistem anomalileri, kriptorşidizm ve abdominal kasların agenezisi veya hipoplazisi ile karakterizedir. Bu sendromun en dikkat çekici özelliklerinden birisi üriner sistem anomalileridir ve bunların içinde de en başta mega mesane gelmektedir. Diğer üriner sistem anomalileri içinde renal displazi (multistik renal displazi), hidroüreter ve hidronefroz olduğu bildirilmiştir (Riley ve ark. 1998). PBS'na ekstremiteler anomalileri, akciğer hipoplazisi, Potter yüz görünümü gibi özellikler de eşlik edebilmektedir (Özcan ve ark. 2008).

2.2.5.2 Sendrom

Eş ve özgün bir nedene bağlı olduğu düşünülen multipl konjenital anomali tablosudur (Bozkaya 2008). Sekans gibi farklı mekanizmalarla oluşabilir. Viral enfeksiyon ve spesifik kromozom bozuklukları gibi tek bir etiyolojik ajan neden olabilir (Moore ve Persaud 1993).

Sendromların çoğu bir veya daha fazla majör anomali ile beraber değişken sayılarda minör anomali de içerir. Bugün birçok sendrom tanımlanmıştır. Bunların çoğu çok nadirdir. Down (trizomi 21), trizomi 13 ve 18 sendromları, delesyon sendromları gibi kromozom

anomalileri, Holt-Oram sendromu, Bardet-Biedl sendromu gibi tek gen mutasyonları ve teratojenler sendromlarının bilinen en önemli nedenleridir (Özdil 2012). Önemli bir bölümünde ise herhangi bir etiyolojik faktör saptanamamıştır (Eryılmaz 1998). Zaman içinde bir sendrom sekansa dönüşebilir (Aksoy 2001).

2.2.5.3 Asosiyasyon

Asosiyasyonlar anomalilerin ya da çeşitli ve birkaç adet morfolojik defektin rastlantısal olmayan şekilde bir arada bulunmalarıdır (Bozkaya 2008). Etkilenmiş bir çocukta birlikte görülen altı ile yedi anomaliden üç tanesi varken başka bir çocukta beş tanesi görülebilir (Hall 1992). Bunlar tipik olarak eş embriyolojik zamanlı majör anomalilerden oluşurlar.

Asosiyasyonlarda patogenetik veya nedensel bir ilişki bulunmaz (Hall 1992). Özgün bir nedene bağlı olmadıkları için sendromlardan farklıdır. Genelde klinik özelliklerin baş harflerinden oluşan akronimlerle isimlendirilirler. “VATER” ve “CHARGE” bilinen en iyi asosiyasyon örnekleridir. Vertebral, anorektal, trakeo-özofageal, radial ve renal anomaliler gösteren VATER asosiyasyonu, mezoderm kökenli oluşumların etkilenmesine bağ gelişir (Özdil 2012, Göktolga ve ark. 2013). CHARGE asosiyasyonu ise kolobom, kalp defektleri, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, genital hipoplazi ve kulak anomalileri ile karakterize nadir görülen bir konjenital bozukluktur (Dilli ve ark. 2004). Ek olarak, hipopitüitarizm, beyin anomalileri, fasiyal paralizi, mikrognati, yarı damak, yutma güçlükleri, trakeoözofageal fistül görülebilir. Etiyolojisi bilinmemektedir (Dilli ve ark. 2004).

2.3 Etiyoloji

Bazı anomalilerin nedenlerinin saptanması ilk olarak 20. yüzyıl ortalarında mümkün olmuştur. Avustralyalı bir göz hekimi olan Norman Gregg 1941 yılında rubella enfeksiyonunun konjenital malformasyonlara sebep olabileceğini saptamıştır. Talidomidin teratojenik etkileri ise ilk olarak 1961’de William McBride tarafından gösterilmiştir (Nemutlu 2017). Son yıllarda moleküler genetik ve embriyoloji dalındaki ilerlemelere karşın çok iyi tanımlanmış bazı konjenital anomalilerde bile altta yatan nedenler henüz bilinmemektedir (Balcı ve ark. 2012).

Konjenital anomalilerin ortaya çıkmasında rol oynayan genetik faktörler arasında akraba evliliklerinin sık yapılması, adölesan ve ileri yaş gebeliklerinin nadir olmaması sayılabilir (Ütine ve Boduroğlu 2013). Düşük sosyoekonomik düzey, gebelikte geçirilen enfeksiyonlar, annenin beslenme durumu, annedeki hastalıklar (diyabet, otoimmün hastalıklar, fenilketonüri gibi), gebelikte ilaç kullanımı, radyasyon maruziyeti ve çevresel

faktörler de anomali gelişiminde risk faktörleri olarak sayılabilir. Konjenital anomaliler genetik ve/veya çevresel etkenlerle oluşabilir ancak yaklaşık %50'sinin sebebi bilinmemektedir (Rajangam 2007). Birleşik Devletler'de yapılan bir çalışmada da konjenital anomalilerin yaklaşık %80'inin kesin sebebinin saptanamadığı gösterilmiştir (Feldkamp ve ark. 2017). İdiyopatik olmayan konjenital anomalilerin nedenleri genetik, genetik olmayan ve multifaktöriyel olarak sınıflandırılabilir (Shrestha ve Shrestha 2020). Tablo 2.2'de konjenital malformasyonların etiolojisinde rol oynayabilecek faktörler verilmiştir.

Tablo 2.2 Konjenital malformasyonların etiolojisinde rol oynayan faktörler (Buğday 2020)

Konjenital malformasyonların etiolojisi	
1. Genetik nedenler	2. Genetik olmayan nedenler
1-Kromozomal anomaliler	1-Maternal hastalıklar
i. Sayısal	2-Kimyasal ajanlar (ilaçlar, sigara ve madde kullanımı)
ii. Yapısal	3-Enfeksiyonlar (virüsler, bakteriler, parazitler)
2-Tek gen hastalıkları (monogenik)	4-Fiziksel ajanlar (Radyasyon ve sıcak)
3. Poligenik (multifaktöriyel) nedenler	5-Prematürite
4. Etiyolojisi bilinmeyenler	6-Çoğul gebelik
	7-Yardımcı üreme tekniklerine bağlı nedenler
	8-Parental yaş
	9-Akrabalık

2.3.1 Genetik Nedenler

2.3.1.1 Kromozom Anomalileri

Normal kromozom sayısında (anöploidiler veya poliploidiler) veya yapısında (delesyon, mikrodelesyon, duplikasyon, translokasyon, inversiyon) değişikliklerle oluşur. Canlı ve ölü doğumlarla birlikte gebelik tahliyelerinin de incelendiği bir çalışmada, kromozom bozukluğu sıklığı, 1/250 gebelik olarak bildirilmiştir (Korkut ve ark. 2018). Gebeliğin ilk üç ayında meydana gelen abortusların %50'sinden kromozom bozuklukları sorumludur (Romero ve ark. 2015). Gebeliğin ilerleyen haftalarında kaydedilen kayıplarda

ise kromozom bozukluğu riski daha düşüktür (Levy ve ark. 2014). Genel olarak kromozomal anomalilerin artan anne yaşı ile doğru orantılı olduğu da gösterilmiştir (Cavadino ve Morris 2017).

Trizomi 21 canlı doğumlarda saptanan en sık kromozomal anomalidir (Collins ve ark. 2008, Gezginç ve ark. 2011). Yaklaşık 700 ile 800 canlı doğumda 1 rastlanır. Bu durum, mayoz bölünmenin ilk kısmında 21. kromozomların birbirinden ayrılmaması sonucu bir hücrede 21. kromozomdan üç tane bulunmasıyla ortaya çıkar (De Graaf ve ark. 2015). Down sendromunun görülme sıklığında anne yaşının etkisi büyüktür. Trizomi 21 görülme oranı 20 yaşındaki annelerin gebeliklerinde 1/1500 civarında iken 35 yaşındaki annelerin gebeliklerinde 1/350'ye yükselir (Nicolaidis 2011). Ölü doğumlarda yapılan araştırmalarda ise sıklıkla trizomi 13, 18, 21, seks kromozomu anöploidileri ve dengesiz translokasyonlar saptanmıştır (Buğday 2020). İyi tanımlanmış kromozom anomalisi sendromlarından birisi de Klinefelter (47, XXY) sendromudur, sıklığı 100.000 canlı erkek doğumda 150 olarak saptanmıştır (Gravholt ve ark. 2018).

a) Sayısal Kromozom Anomalileri

Anöploidiler veya poliploidiler bu gruptadır. Yirmi üç haploid sayısının katları olmayan sayıda kromozom içerenlere (Örneğin trizomi 21, monozomi X) anöploidi, tam katı sayıda olanlara poliploidi denir (Örneğin 69 kromozom varlığı). Anöploidilerde temel sebep hücre bölünmesi sırasındaki yetersiz veya yanlış ayrışmadır. Trizomiler ve seks kromozomu monozomileri (Turner sendromu) bu gruptadır (Turan ve ark. 2015).

b) Yapısal Kromozom Anomalileri

Birçoğu kromozomal kırıklar ve bunların anormal bir şekilde onarımları sonucu gelişir (Karkucak 2016). Translokasyon, delesyon, ring kromozom, duplikasyon ve inversiyon bu grupta yer alır (Edward 2014). Yapısal bozukluklara 5. kromozom kısa kolunun terminal parçasının delesyonuyla oluşan “cri du chat” sendromu örnek verilebilir. Sendromun bileşenleri zayıf kedi benzeri ağılama, mikrosefali, ciddi mental retardasyon ve konjenital kalp hastalıklarıdır (Seçgin 2018). Mikrodelesyon sendromlarının en klasik örnekleri ise Prader-Willi ve Angelman sendromlarıdır. Her ikisi de 15. kromozomdaki q12 bandının delesyonu ile oluşur; delesyon baba tarafından ise Prader-Willi, anne tarafından ise Angelman sendromu ortaya çıkar. Prader-Willi sendromu klinik olarak, kısa boy, hafif mental retardasyon, obezite, hiperfaji ve hipogonadizm ile kendini gösterir. Angelman sendromu ise ciddi mental retardasyon, mikrosefali ve ataksi ile karakterizedir (Ütine ve ark. 2012).

2.3.1.2 Tek Gen Hastalıkları

Tek gen hastalıkları Mendel kurallarına göre kuşaklar boyu kalıtılan ve tek bir gen üzerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan hastalıklardır (Yener ve Erden 2014). Otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı geçiş gösterebilir. Majör anomalilerin %7-8'inde tek gen hastalıkları sorumludur (Ütine ve Boduroğlu 2013). Otozomal dominant kalıtıma EEC sendromu (ektrodaktili, ektodermal displazi ve yarı damak) örnek verilebilir (Buğday 2020). Tek gen hastalıklarının büyük çoğunluğu otozomal kalıtım gösterir ve konjenital anomali riski akraba evliliklerinde belirgin olarak artar. Birinci derece akraba çocuklarında risk %50, ikinci derece akraba çocuklarında %5-10 ve kuzen evliliklerinde yaklaşık %3-5'tir (Buğday 2020)).

2.3.2 Genetik Olmayan Nedenler

2.3.2.1 Maternal Hastalıklar

Pek çok maternal hastalığın doğumsal anomalilerle ilişkisi gösterilmiştir. Toksik metabolit veya antikörlerin plasental yolla fetusa geçmesiyle etki ederler (Buğday 2020). Düşük ve orta gelirli ülkelerde ciddi konjenital anomalilerin daha sık görülmesinin bir nedeni, annelerin gıdaya ulaşımında kısıtlılık olması, yeterli kalori ve vitamin alımının olmamasıdır (Baruah ve ark. 2015). Diğer nedenler ise daha sık enfeksiyöz ajanlar ve teratojenik maddelere maruz kalınması, daha sık akraba evliliğinin görülmesi olarak gösterilebilir (Özdil 2012). İleri anne yaşının da konjenital anomalilere neden olduğu bilinmektedir (Laopaiboon ve ark. 2014). Pregestasyonel diabetes mellitus konjenital anomali riskini 2-4 kat artırır (Mihmanlı ve Mihmanlı 2015). Tip 1 diyabetli anne bebeklerinin %2,9-7,5'inde ve tip 2 diyabetli anne bebeklerinde %2,1-12,3 oranında konjenital malformasyon görülmektedir (Kitzmiller ve ark. 2010, Al-Agha ve ark. 2012). Ayrıca yapılan çalışmalarda konjenital anomali riskinin Hemoglobin A1c'nin (HbA1c) artışıyla orantılı olduğu görülmüştür. Birleşik Krallık'ta geniş bir popülasyonla yapılan çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabetli annelerin HbA1c değerinde her %1'lik düşüş ile konjenital malformasyon riskinde %30'luk bir düşüş olduğu gösterilmiştir (Bell ve ark. 2012). Pregestasyonel diyabeti olan annelerin bebeklerinde sık görülen malformasyonlar, KKH, NTD, ekstremitte defektleri ve orofasyal yarıklardır. Konjenital kalp hastalıkları bu anomalilerin en sık görülendir ve yaklaşık %45'ini oluşturur. Bunu sırayla GİS ve GÜS malformasyonları izler (Karagöl ve ark. 2012). Sakral agenezi ya da kaudal displazi (kaudal omurga ve omuriliğin yetersiz fetal gelişimi) genel popülasyonda nadir görülmesine karşın olguların %15-25'ini diyabetik anne bebekleri oluşturur (Al Kaissi ve ark. 2008).

Maternal obezitenin NTD riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir ve yine kardiyovasküler anomaliler, ekstremitelerde defektleri, orofasyal yarıklar ve anorektal atrezi ile ilişkisi gösterilmiştir (Rasmussen ve ark. 2008, Stothard ve ark. 2009).

Amerika’da, 1996 yılından bu yana tüm gebelere NTD gelişimini önlemek amacıyla 400-800 mcg folik asit alımı önerilmektedir. Folik asit ve diğer vitamin desteklerinin NTD dışında orofasyal yarıklar ve kalp defektleri gibi konjenital anomalilerin de önlenmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Botto ve ark. 2004). 2009 yılında yapılan bir çalışmada prekosepsiyonel dönemde en az 1 yıl süreyle günlük folik asit replasmanının preterm doğum oranını %50-70 oranında azaltabileceği gösterilmiştir (Bukowski ve ark. 2009).

2.3.2.2 Kimyasal ajanlar

a. İlaçlar

Gebelikte ilaç güvenilirliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sistem beş kategoriye ayrılmıştır (A, B, C, D, X). Güncel şekli ile bu sistem ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından da kabul edilmektedir.

Tablo 2.3 İlaçların FDA risk kategorileri (Kaplan ve ark. 2014)

Kategori	Açıklama
A	Kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarda; ilk trimesterde veya sonraki trimesterlerde kullanıldığında fetüs üzerine herhangi bir risk tespit edilmemiştir.
B	Hayvan deneyleri fetal risk olmadığını göstermekle birlikte insanlarda yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur. Ya da hayvanlarda yan etki gösterilmekle birlikte kontrollü insan deneylerinde bu tür yan etkiler gösterilmemiştir.
C	Hayvan çalışmalarında fetüs üzerine istenmeyen etkiler saptanmıştır ancak yeterli sayıda insan çalışmaları yoktur. Ya da bu konuda ne hayvan ne de insan çalışması yapılmamıştır.
D	Kanıtlanmış fetal riski mevcuttur. Ancak ilacın yararı bu fetal risk ile karşılaştırıldığında ağır basar.
X	Kanıtlanmış fetal risk mevcuttur. İlacın zararı yararından çok fazladır.

Bazı ilaçların spesifik zamanlarda maternal kullanımı fetüs için teratojenik olabilir (Brent 2007). Sık karşılaşılan bazı teratojen ilaçlar tablo 2.4’te verilmiştir.

Tablo 2.4 İlaçlar ve teratojenik etkileri (Ergün 2016)

İlaç	Teratojenik etki
Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	Oligohidramniyoz, akciğer hipoplazisi, postnatal böbrek yetmezliği, intrauterin büyüme geriliği, kafa kemiklerinde hipoplazi
Aminopterin	Abortus, intrauterin büyüme geriliği, mikrosefali, frontal kemiklerde hipoplazi
Dietilstilbesterol	Vajinal adenozis, uterus anomalileri, vajinal karsinogenezis
Fenitoin	Fetal hidantoin sendromu: İntrauterin büyüme geriliği, fasiyal dismorfogenez, zeka geriliği, distal parmak hipoplazisi
İzotretinoin	Santral sinir sistemi anomalileri, kraniofasiyal anomaliler, kardiyovasküler malformasyonlar, timik anomaliler, nöral tüp defektleri
Karbamazepin	Fasiyal dismorfogenez, nöral tüp defektleri
Metotreksat	Abortus, intrauterin büyüme geriliği, mikrosefali, frontal kemiklerde hipoplazi
Talidomid	Fokomeli, yüz anomalileri, kalp ya da böbrek defektleri
Tetrasiklin	Kemik depozitleri, dişlerde diskolorasyon
Trimetadion	Fasiyal dismorfogenez, intrauterin büyüme geriliği, intrauterin fetal ölüm, neonatal ölüm
Valproat	Lumbosakral spina bifida, fasiyal dismorfogenez, hidrosefali, kalp ve iskelet defektleri
Varfarin	Nazal hipoplazi, epifizyal benekleme, optik atrofi, kanama, zeka geriliği, mikrosefali

b. Sigara

ABD’de 2002 yılında gerçekleşen preterm doğumların %5-8’i, intrauterin gelişme geriliğinin %13-19’u prenatal dönemde fetüsün sigara maruziyetiyle ilişkilendirilmiştir (Tong ve ark 2013). Sigara içen annelerin bebeklerinde toplam konjenital anomali prevalansının içmeyenlere göre yüksek olduğu gösterilememiş olsa da maternal sigara içiminin, yarık dudak-damak, gastroşizis, anal atrezi, ekstremitte defektleri, konjenital kalp

anomalileri ve renal agenezi ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da vardır (Slickers ve ark. 2008). Bununla birlikte sigara ile ilişkilendirilen anomalilerin belli gen varyantları taşıyan bireylerde ortaya çıktığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Shi ve ark. 2007).

c. Kimyasal ve Madde kullanımı

Yaygın olarak kullanılan ve teratojen etkiye sahip kimyasallar tablo 2.5'te verilmiştir.

Tablo 2.5 Kimyasalların teratojenik etkileri (Brent 2007, Ergün 2016)

Kimyasal	Teratojenik etki
Toluen	Bağımlılık halinde fasyal dismorfoloji ve mental retardasyon yapabilir.
Civa	Minamata hastalığına yol açar (serebral palsi, mikrosefali, mental retardasyon, körlük, serebellar hipoplazi). Gebelik boyunca fetüs üzerinde etkilidir.
Alkol	Fetal alkol sendromuna neden olur (mikrosefali, mental retardasyon, büyüme geriliği, tipik yüz görünümü, kulak anomalileri, küçük palpebral aralık). İlk trimesterde fetal alkol sendromuna, iki ve üçüncü trimesterde nörogelişimsel bozukluklara yol açar.

2.3.2.3 Enfeksiyöz Ajanlar

TORCH (Toxoplazmozis, Other [Sifiliz, Varisella Zoster, Parvovirüs B19], Rubella, CMV ve Herpes) enfeksiyonları ile Zika virüs fetüs ya da embriyoya zararları bilinen enfeksiyöz ajanlardır (Özdil 2012, Buğday 2020). Brezilya'da 2015 yılında görülen mikrosefali salgının nedeninin konjenital Zika virüs enfeksiyonunun olduğunun saptanması ile konjenital enfeksiyonlar yeniden gündeme gelmiştir (França ve ark. 2016).

Tablo 2.6 Konjenital enfeksiyonların spesifik klinik bulguları ve duyarlı etkilenim zamanları (Buğday 2020)

Konjenital enfeksiyonu	Spesifik klinik bulguları	Duyarlı gebelik dönemi
Rubella	Katarakt Konjenital glokom Mikrosefali Nöromotor retardasyon Konjenital kardiyak anomaliler	0-16. gebelik haftaları
Herpes simplex virüs	Mikroftalmi Beyin anomalileri (hidransefali, mikrosefali)	Tüm gebelik boyunca
Varisella	Mikrosefali Mental retardasyon	İlk trimester
Sitomegalovirüs	İntrakranyal kalsifikasyonlar Mikrosefali	İlk iki trimester
Toksoplazmoz	Diffüz intrakranyal kalsifikasyonlar Hidrocefali	Tüm gebelik boyunca
Sifiliz	İskelet anomalileri	Tüm gebelik boyunca
Zika virüs	Mikrosefali Artrogripozis Oküler anomaliler	0-20. gebelik haftaları

2.3.2.4 Radyasyon ve Hipertermi

Yüksek dozlarda iyonizan radyasyon mental retardasyon, mikrosefali, iskelet anomalileri, yarı damak ve mikroftalmiye neden olabilir (Buğday 2020). İnsan için gebeliğin 18-38. gün aralığı fetusun embriyo evresinden erişkin evreye geçtiği dönem olup radyasyona en duyarlı olunan fazdır (Bıçakçı 2009). Fetusa zararlı olabilecek kümülatif iyonize radyasyon dozu için sınırın ise 5 rad (50 mGy) olduğu bildirilmiştir. Meslek gereği radyasyon ile çalışan annelerin tüm gebelikleri boyunca almalarına izin verilen en yüksek doz 5 mSv'dir. Çocuk doğurmayı planlayan radyasyonla çalışan kadınlarda yıllık biriken

doz sınırı ise 20-30 mSv'dir. Gebelik öğrenildikten sonra ise yapılması en uygun olan radyasyon alanlarının dışında çalışmaktır (Hall ve Giaccia 2006).

Erken gebelikte uzamış hiperterminin mikrosefali, mikroftalmi ve nöral migrasyon defektlerine neden olabileceği bildirilmiştir (Buğday2020). Ayrıca maternal ateşin nöral tüp defekleriyle konjenital kalp anomlilerinin görülme olasılığını arttırdığı da gösterilmiştir (Dreier ve ark. 2014).

2.3.2.5 Prematürite

Konjenital malformasyonlu bebeklerin yaklaşık %12,5'i gebelik haftasına göre preterm doğmaktadır (Rasmussen ve ark. 2001, Hoyert ve ark. 2006). Preterm bebeklerde term bebeklere göre konjenital anomali riski 2 kat daha fazladır (Honein ve ark. 2009). 30 gebelik haftası (GH) ve altında doğan bebeklerde konjenital anomali riski %8'den fazla iken, 37 hafta ve üzeri olan bebeklerde ise risk %2 civarındadır (Rasmussen ve ark. 2001). Konjenital anomalilerin preterm eyleme yatkınlık oluşturmadaki mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu artışın sebebi olarak maternal sigara kullanımı ve diyabet gibi preterm doğum riskini artıran nedenlerin bazı anomalilerle de ilişkili olması ileri sürülmektedir (Özdil 2012, Tong ve ark 2013).

2.3.2.6 Çoğul Gebeliğe Bağlı Nedenler

Çoğul gebeliklerde konjenital malformasyonlar daha siktir ve asıl olarak monozigotik ikizlerde görülür (Buğday 2020). Tekiz gebeliklere göre anensefali, biliyer atrezi, hidrosefali, pulmoner atrezi ve stenoz, mesane ekstrofisi, ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), Fallot tetralojisi ve hipospadias gibi konjenital defektlerin daha sık olduğu gösterilmiştir (Özdil 2012). Çoğul gebeliklerde konjenital anomalilerin oluşması arasındaki altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber muhtemel üç sebep üzerinde durulmuştur. Bunlar; intrauterin alanın kalabalıklaşması sonucu mekanik defektlerin daha fazla oluşu, çoklu fetüs taşıyan annenin hamilelik boyunca yeterli gıda desteği alamaması ve çoğul gebeliği arttıran üreme tekniklerinin spontan mutasyonlara yol açabilmesidir (Zhang ve ark. 2011).

2.3.2.7 Yardımcı Üreme Tekniklerine Bağlı Nedenler

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile gerçekleşen gebeliklerde konjenital malformasyon görülme olasılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir fakat bunun sebebinin infertilitenin kendisi mi yoksa YÜT'e bağlı sebepler mi olduğu aydınlatılamamıştır. (Heisey ve ark. 2015, Boulet ve ark. 2016). Vücudun tüm organ sistemlerinin malformasyonlarının görülme riski artmıştır fakat en fazla SSS malformasyonlarının görülme olasılığı artar (Wen ve ark. 2012).

2.3.2.8 Parental Yaş

İleri yaşta gebe kalan annelerde Down sendromu gibi kromozom anomalilerinin gelişme riski yüksektir (Kulhan ve ark. 2017). Anne yaşı arttıkça doğumdan itibaren bekleyen ovumun içindeki kromozomların birbirine yapışma riski artmakta ve hücre bölünmesi sırasında ayrılamama nedeniyle trizomi ve monozomi gibi anomaliler görülebilmektedir (Özdil 2012). Adölesan annelerde de gastroşizis, konjenital enfeksiyonlara bağlı gelişen malformasyonlar, SSS anomalileri daha fazla görülmektedir (Kazaura ve ark. 2004; Loane ve ark. 2007; Sherman ve ark. 2007).

İlerlemiş baba yaşı da spermde artmış DNA mutasyonları ve kromozomal anomalilerle ilişkilendirilmiştir (Maconochie ve ark. 2007, Puscheck ve Jeyendran 2007).

2.3.2.9 Akrabalık

Akraba evliliği ile oluşan çocuklar birçok allel için homozigot olmakta ve otozomal resesif hastalık riski artmaktadır. Ayrıca akrabalığın ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, prematüre apnesi, düşük, bebek ve çocuk ölümleri, konjenital defektler ve malformasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir (Khalid ve ark. 2006, Obeidat ve ark. 2010). Akrabalık derecesi yakınlıkla doğumsal anomali riski artmaktadır (Özdil 2012).

Akraba evlilikleri multifaktöriyel/poligenik kalıtılan hastalıkların da sıklığını arttırmırlar. Akrabalık ile izole konjenital kalp defektleri arasındaki ilişki araştırılmış, VSD (en çok), ASD, tek ventrikül ve hipoplastik sol kalp de sıklığının özellikle birinci derece kuzen evliliklerinde fazla olduğu gösterilmiştir (Khalid ve ark. 2006).

2.3.3 Multifaktöriyel Nedenler

Genetik yatkınlığın çevresel etmenlerle birleşmesi sonucu ve bazen birden çok genin etkisiyle oluşan kalıtım şekli multifaktöriyel kalıtım olarak adlandırılır (Özkınay 2011). KKH, NTD, yarık dudak damak, pes ekinovarus ve gelişimsel kalça displazisi gibi sık rastlanılan konjenital anomaliler bu grupta yer alır. Multifaktöriyel konjenital anomalilerin en sıklarından olan nöral tüp defektlerinin insidansı genetik ve çevresel etmenlere göre geniş bir aralıkta değişiklik gösterir (Zaganjor ve ark. 2016). Son yıllarda yiyeceklerin folik asit ile zenginleştirilmesinin NTD gelişme olasılığını azalttığı görülmüştür (Altaş ve ark. 2012). Yarık damak ve dudak deformitesinin etiolojisinde sıklıkla multifaktöriyel kalıtım rol oynar (Yiğit ve ark. 2015). Antiepileptik ve folik asit antagonisti ilaçlar, folik asit eksikliği, annenin sigara ve alkol kullanımı ile obezitenin yarık damak-dudak deformitelerinin etiolojisinde genetik etmenlerle birlikte rol oynadığı gösterilmiştir (Hernández-Díaz ve ark. 2000, Stothard ve ark. 2009).

2.3.4 Etiyolojisi Bilinmeyenler

Görüntüleme yöntemleri ve diğer prenatal tanı testlerinin gelişmesi, obstetrisyenlerin fetal anomali taramasında deneyimlerinin artmasına rağmen hala konjenital anomalilerin yaklaşık yarısında saptanabilir bir neden bulunamamaktadır (Aryasinghe ve ark. 2012).

2.4 Prenatal Tanı

Günümüzde genetik tanı teknolojilerinin ve ultrasonografinin gelişip yaygınlaşması ile pek çok konjenital anomalinin invazif ve noninvazif yöntemlerle prenatal tanısı konulabilmektedir. Konjenital anomalilerin en erken dönemde saptanarak ailelere anomalili bir bebeğe sahip olup büyütme konusunda plan yapma ya da gebeliğin sonlandırılması seçeneklerinin sunulabilmesi ve toplumda konjenital anomalili birey sayısının azaltılması açısından konjenital anomalilerin prenatal tanı büyük önem kazanmıştır (Lo ve Chiu 2007).

Prenatal tanı; rutin tarama testlerini, biyokimyasal parametreleri, koryon villus örnekleme ve amniyosentez gibi invazif yöntemler ile özelleşmiş ultrasonografi ve diğer fetal görüntüleme tekniklerini içerir (Esmer ve Yüksel 2012).

Prenatal tanının amacı; kısa ve uzun dönem prognoz, tekrarlama riski ve potansiyel tedaviyle ilgili doğru bilgi sağlayarak danışmanlık hizmetlerini geliştirmek ve sonuçları iyileştirmek olarak söylenebilir (Özdil 2012).

2.4.1 Tarama Testleri

2.4.1.1 İlk Trimester Tarama

En sık kullanılan ilk trimester protokolü sonografik nukal translusensi ile iki maternal serum belirtecini içerir ve 11-14.haftalar arasında yapılır (Orgul ve ark. 2020).

Serum Belirteçleri; İlk trimester anöploidi taramasında kullanılan iki serum belirteci human koryonik gonadotropin (hCG) ve gebelik ile ilişkili plazma protein A'dır (PAPP-A). Down sendromlu bir fetüste ilk trimesterde serum hCG değeri yüksek PAPP-A düzeyi düşük saptanır. Trizomi 13 ve 18 olgularında ise iki belirteç de düşük saptanır (Spencer ve ark. 1999, Malone ve ark. 2005).

Nukal translusensi (NT); Fetal boynun arkasındaki cilt ile vertebrayı örten yumuşak doku arasındaki saydam bölgenin en geniş mesafesidir. NT artışı artmış fetal anomali riski ile ilişkili bir belirteçtir. NT ölçümü artmış olarak saptanırsa fetüste yaklaşık 1/3 oranında bir kromozom anomalisi gelişecektir ve bu olguların yarısı Down sendromudur (Korkmazer ve ark. 2018). NT artışı saptandığında serum belirteçlerinin de değerlendirmeye katılmasıyla anöploidi riskinin dışlanması mümkün değildir ve invaziv test mutlaka önerilmelidir (Comstock ve ark. 2006).

Kombine Birinci Trimester Tarama; En sık kullanılan ilk trimester tarama protokolü NT ile serum hCG ve PAPP-A ölçümlerinin kombinasyonudur. Bu protokolün Down sendromunu belirleme oranı %79-87 arasındadır (Nicolaidis 2004).

2.4.1.2 İkinci Trimester Tarama

İkinci trimester taramada AFP değeri, hCG düzeyi, unkonjuge östriol konsantrasyonu üçlü serum belirteci olarak değerlendirilir. Bu üçlü test birlikte trizomi 21 olgularının yaklaşık %65-70'ini saptayabilir (Alldred ve ark. 2012). Üç serum belirtecinin de azaldığı trizomi 18'i saptama oranı Down sendromu ile benzerdir (Perni ve ark. 2006).

Diğer üç belirtece dimerik inhibinin eklenmesi ile dördü test oluşmuştur. Dördüncü belirteç olan dimerik inhibin alfa düzeyi Down sendromlu gebeliklerde artmıştır (Dalglish ve ark. 2001). Dördü testin trizomi 21 saptama oranı yaklaşık %80'dir. %5 yalancı pozitiflik görülebilir (Malone ve ark. 2005). Anöploidi taramasında en sık kullanılan ikinci trimester serum testi, dördü testtir (Vink ve ark. 2012).

2.4.1.3 Kombine Birinci ve İkinci Trimester Tarama

Günümüzde birinci trimester kombine tarama testi 11. gebelik haftasına kadar yapıldığında ikinci trimester dördü taramasından üstündür (Malone ve ark. 2005).

Entegre Tarama: İki basamaklı bir tarama protokolüdür tüm tarama basamakları sonlanana kadar sonuç verilmez. 10-13. hafta arasında NT ölçümü ile birlikte serum PAPP-A değerlendirmesini takiben 15-16. Gebelik haftaları arasında AFP, hCG, uE3 ve inhibin-A için ikinci bir serum değerlendirilmesi yapılır. Bu tam entegre testin %5 yanlış pozitiflikle Down sendromu tespit etme oranı %95'tir (Wald ve ark. 2003). Entegre testin kombine test ve dördü tarama testlerine göre avantajı aynı Down sendromu yakalama oranında yanlış pozitifliğin daha düşük olmasıdır (Akgün ve ark. 2016).

Kademeli Tarama (Step Wise Sequential test): Bu yöntemle entegre testin ilk trimester tarama bölümünde eğer yüksek risk ortaya çıkmışsa bu hastalara koryon villus örnekleme (CVS) önerilir. Kademeli taramanın entegre taramaya göre avantajı 16-18. haftayı beklemeden birinci trimesterde CVS'den yararlanma imkanındır. Ancak kademeli teste bağlı pozitif prediktif değer azalması ve yanlış pozitiflik oranı kaçınılmazdır (Platt ve ark. 2004).

2.4.2 Prenatal Tanı Testleri

Prenatal tanı testleri; amniyosentez, CVS ve fetal kan örnekleme gibi prenatal tanı amaçlı kullanılan invazif girişimlerle, gelişmiş genetik tanı testlerinin doğum öncesinde yapılmasını içerir. Preimplantasyon genetik tanı benzer tanı işlemlerinin oosit veya

embriyoya yapılmasına olanak sağlar. Son yıllarda anöploidi tarama testlerindeki gelişmeler prenatal tanılal işlem sayısında önemli oranda azalmaya sebebiyet vermiştir (Buğday 2020).

2.4.2.1 Amniyosentez

Transabdominal yolla amniyotik sıvı örnekleme işlemidir. Fetal anöploidi ve diğere genetik bozuklukların tanısında en sık kullanılan yöntemdir (Tseng ve ark. 2006, Gök ve ark. 2021). Yaygın olarak 15 ila 20. haftalar arasında yapılır ancak daha geç haftalarda da yapılabilir (Şen 2002). En sık görülen endikasyon anormal tarama testi sonucu fetal karyotipin sitogenetik olarak incelenmesi iken, bununda son 1 yılda yaklaşık %80'ini anormal kombine test (NT + PAPP-A + β hCG) sonuçları oluşturmaktadır (Özkaya 2009). Fetal karyotipin değerlendirilmesi için öncesinde amniyositlerin kültüre edilmesi gerektiğinden sonuç 7-10 günde elde edilir (Buğday 2020).

Amniyosentezin en sık komplikasyonları, vajinal kanama, membran rüptürü, koryoamniyonit ve gebelik kaybıdır. İkinci trimester amniyosentezi takiben işleme bağı gebelik kaybı 1/100-1/300 arasında olduğu bildirilmektedir (Pala ve ark 2014, Özkaya 2009).

2.4.2.2 Koryon Villus Örnekleme (CVS)

Bir iğne ya da katater yardımıyla koryon frondozum veya plasental dokunun alınması işlemidir. Karyotiplemede erken tanı ihtiyacı nedeniyle son yıllarda önemi giderek artmış ve ultrasonografi (USG) eşliğinde daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Gebeliğın 10-12. haftaları arasında uygulanan CVS ile ilk trimesterde prenatal tanı emniyetli bir şekilde yapılabilir. Bu zaman aralığı erken gebelik kayıplarının sık olduğu dönemden uzaklaşmak için seçilmiştir (Dikensoy ve ark 2010).

CVS endikasyonları genel olarak amniyosentez endikasyonları ile aynıdır. CVS kabaca değerlendirilecek olursa, fetusa direkt müdahale edilmemesi, fetal zarlara zarar verilmemesi ve DNA çalışmaları için avantaj olabilecek kadar fazla materyal elde edilebilmesi açısından tercih edilmektedir (Bilen ve ark. 2015). Yöntemin dezavantajları olarak ise, amniyosenteze göre teknik olarak daha zor olması, elde edilen materyaldeki hücrelerin direkt fetal hücreler olmaması ve ayrıca sitogenetik değerlendirmede yalancı mozaizm gibi durumların daha sık görülmesi sayılabilir (Altunyurt 2002).

2.4.2.3 Kordosentez

Umbilikal kordondan fetal kan örneğinin alınmasıdır. İşlem temelde amniyosenteze benzer bir teknikle yapılır ancak burada hedef amniyon boşluğuna değil oradaki fetal damarlara ulaşmak olduğundan daha zor bir girişim olarak değerlendirilebilir. Teknik zorluğun yanında bildirilen fetal kayıp oranları da amniyosenteze göre daha yüksektir (%0.8-

7.2) (Balcı ve ark. 2006). Kordosentez uygulaması prenatal tanı dışında bazı durumlarda fetusun tedavisinde de kullanılabilir. Rh izoimmünizasyonuna bağlı aneminin kan transfüzyonu ile tedavisi buna örnektir. Kordosentez işlemi ile alınan materyal direkt fetal hücreleri hem de fazla miktarda içerdiğinden tanısal değeri daha önce bahsedilen yöntemlerden daha fazladır. Ayrıca alınan materyalden hücre kültürü yapılmaksızın direkt kromozom çalışmaları yapılabilen ve karyotiplenme işlemi çok daha kısa sürede tamamlanabilmektedir (24-48 saat). Oysa amniyosentez sonrası karyotiplenme 3-5 hafta gibi bir sürede mümkün olabilmektedir. Bu nedenle 19. gebelik haftasında sonraki gebelerde prenatal tanı için amniyosentez yerine kordosentez yapılması düşünülebilir (Altunyurt 2002). Fetal kan örneklemesini takiben görülen işleme bağlı fetal kayıp oranı %1,4'tür. Kord damarında kanama iğnenin plasentadan geçtiği olgularda fetal maternal kanama ve fetal bradikardi diğer komplikasyonlardır (Ghidini ve ark. 1993).

2.4.3 Preimplantasyon Genetik İnceleme

İn vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan çiftlerde oositlerin ve embriyoların implantasyon öncesinde genetik olarak incelenmesi kromozom anomalileri ve tek gen hastalıklarıyla ilgili önemli bilgiler sunmaktadır. Günümüzde sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, tek gen hastalıkları ve human leukocyte antigen (HLA) uyumlu kardeş için on binlerce embriyoda preimplantasyon genetik inceleme işlemi uygulanmakta ve bunun sonucunda binlerce sağlıklı bebek doğmaktadır (Ekici 2014). Farklı endikasyonlarla yapılan iki ayrı inceleme yöntemi vardır.

Preimplantasyon Genetik Tarama: IVF işleminde transfer öncesinde oosit ve embriyoda anöploidi taramasıdır. Genetik anomali taşıyıcısı veya herhangi bir genetik anomaliye sahip olup olmadığını bilmeyen çiftlerde tercih edilir (Buğday 2020).

Preimplantasyon Genetik Tanı: Çiftlerden birinin veya her ikisinin belirli bir genetik hastalığın taşıyıcısı olduğu biliniyorsa veya herhangi birinde kromozomal yeniden düzelmeme varsa oosit veya embriyoda defektin varlığı araştırılır. Sadece anomali saptanmayan embriyolar implante edilir (Ekici 2014).

2.5 Konjenital Anomalilerin Önlenmesi

Konjenital malformasyon nedenlerinin çok geniş olması nedeniyle koruma önlemlerinin geliştirilmesi kaçınılmazdır. Çevresel kaynaklı birçok konjenital anomali halk sağlığını koruma yöntemleriyle önlenir. Bu yöntemlerden bazıları; cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesi, toksik kimyasalların kontrolü, aşılama, temel besinlerin iyot ve folik asit gibi mikrobisünlerle zenginleştirilmesidir. Konjenital malformasyonlardan korunma, temelde üç aşamada ele alınır (Özdil 2012). Birincil koruma; aile içi ve okulda eğitim, akraba

evliliğinin azaltılması, teratojenlerden korunma, aşı uygulamaları, folik asit kullanımı, alkol, sigara ve bağımlılık yapıcı maddelerden koruma gibi önlemleri kapsar. Bu aşamada multivitamin kullanımı gibi etkisi tam olarak bilinmeyen öneriler de mevcuttur. Multivitamin kullanımının çoklu konjenital anomalileri arttırdığını iddia eden çalışmalar vardır (Shaw ve ark. 2000, Yuskiv ve ark. 2005). Ancak pek çok çalışmada folik asit ve multivitamin kullanımının NTD'leri ve diğer bazı anomali gruplarını azalttığı gösterilmiştir (Czeizel 1998, Wilson ve ark. 2007). En son 2017 yılındaki bir metaanalizde de multivitamin kullanımının nöral tüp defektlerini, konjenital kalp hastalıklarını, üriner sistem ve ekstremitelerdeki anomalilerini azalttığı bildirilmiştir (Wolf ve ark. 2017).

İkincil koruma ise riskli olgularda genetik hastalıklar için bilgilendirme, preimplantasyon genetik tanı, prenatal tanı (USG, amniyosentez, CVS), gebeliğin takibi, toplum içinde sık görülen hastalıkların yenidoğan döneminde taranmasını (konjenital hipotiroidi, fenilketonüri, kistik fibrozis, biyotinidaz eksikliği gibi) içerir. Mevcut gebeliğinde biyokimyasal veya radyolojik risk tespit edilenlerde, önceki gebelikleri düşük, ölü doğum veya çocuk ölümü ile sonuçlananlarda ve anne yaşının ileri olduğu olgularda genetik danışmanlık verilmelidir. Genetik danışmanlık verilirken soyağacı bilgilerinin ayrıntılı bir şekilde alınmalıdır (Apak 2010). Ayrıca bu bireylere 2008 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 'Doğum Öncesi Bakım Rehberi' temel alınarak doğum öncesi bakım hizmetinin verilmesine dikkat edilmelidir (Çatak ve ark. 2014). Üçüncül korumada ise kronik hastalıkların takibi ve rehabilitasyonu yer almaktadır (Özdil 2012).

Sonuç olarak kanıtlanmış veriler ışığında tüm ülkelerde konjenital malformasyonların azaltılması için önlemler alınmalı ve uygulamaya konulmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olan konjenital malformasyonlu olguların sıklığını, etiyolojiye neden olabilecek muhtemel faktörleri, sosyodemografik özelliklerini ve taburculuk durumunu inceledik.

3.2 Vaka Seçimi

1 Ekim 2017 - 15 Ekim 2021 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olan konjenital malformasyonlu olgular çalışmamıza dahil edildi. Belirtilen tarihler arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan 4860 adet hastanın her birinin dosyası incelendi. Klinik, genetik ya da radyolojik olarak konjenital malformasyonu olan bebekler seçildi. Ölü doğum, tıbbi terminasyon, yoğun bakım ihtiyacı olmayan canlı doğum olguları ile yenidoğan yoğun bakım yatışından sonra tanı alan malformasyon vakaları çalışmaya dahil edilmedi. Altta yatan herhangi bir santral sinir sistemi malformasyonunun olmadığı izole hidrosefaliler kapsam dışı bırakıldı. Hasta verileri hastane bilgi sistemindeki hasta dosyalarından ve e-nabız sağlık sistemi üzerinden geriye dönük taranarak elde edildi.

Çalışma kapsamına giren olgularda; genel anomali sıklığı, cinsiyet, anne-baba akrabalık durumu, anne yaşı, antenatal tanı alıp almadığı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, fetüs sayısı, gebelik sayısı, eşlik eden sendromlar, maternal hastalıklar, maternal ilaç, sigara ve madde kullanımı, gebelik öncesi ve gebelikte folik asit replasmanı, önceki gebeliklerde düşük, malformasyon ve ölüm hikayesi, malformasyonlu bebeklerdeki ölüm oranı, malformasyonun tipi, tekli/çoklu oluşu araştırıldı, bu parametreler arasındaki ilişki arandı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenler, frekans “n”, yüzde “%”, aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, çeyreklikler arası genişlik minimum ve maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve test istatistiği verildi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Çok gözlü tablolarda %20’den fazla hücrede beklenen değer 5’ten küçük olduğu durumlarda Fisher’s exact testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov, Shapiro Wilk, q-q plot, Skewness ve Kurtosis ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde gruplar arasındaki farklılığı belirlemek için bağımsız ikili gruplarda bağımsız

gruaplarda t testi, normal dağılım göstermeyen s¼rekli değişkenlerin ve iki grubun analizinde ise Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlılık d¼zeyi anlamlılık testlerinde $p<0,05$ olduğu durumlar kabul edildi.

3.4 Etik Kurul Onayı

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fak¼ltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 15 Nisan 2022 tarihinde 2022/3767 sayılı karar ile onaylandı.

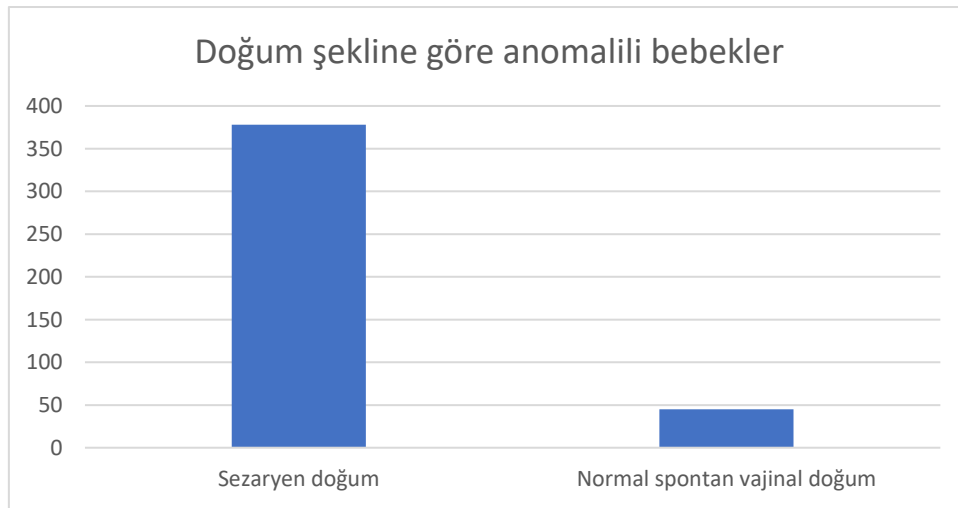
4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören toplam 4860 hasta araştırıldı, 423 olguda konjenital malformasyon saptandı. Yatan hastalarda malformasyon görülme sıklığı %8,7 olarak hesaplandı. 423 olgunun 57'si (%13,4) çoklu malformasyona sahipti. Çoklu malformasyonu olan 57 olgunun %87,7'sinde (50 olgu) ikili anomali varken %12,3'ünde (7 olgu) üçlü anomali mevcuttu. Çoklu anomalilerin sayısal olarak dağılımı tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Çoklu anomalilerin sayısal olarak dağılımı

Anomali Sayısı	n (%)
İkili anomali	50 (87,7)
Üçlü anomali	7 (12,3)
Toplam	57 (100)

Malformasyonlu olguların çoğunda doğum sezaryen ile gerçekleşmişti (%89). Doğum şekline göre konjenital anomalili olgular şekil 4.1 de verilmiştir.



Şekil 4.1 Doğum şekline göre anomalili bebeklerin dağılımı

Olguların 241 adedi antenatal dönemde tanı almıştı (%56). Antenatal tanı oranı en yüksek anomaliler SSS anomalileriydi, tüm SSS anomalilerinin %76'sı antenatal tanı almıştı, bu oran istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,001).

Organ sistemlerine göre malformasyonların dağılımına bakıldığında çoklu anomalilerle birlikte hastalarımızda ayrı ayrı toplam 487 adet anomali saptandı. Bu anomaliler arasında en sık görüleni KVS anomalileriydi (%23,8). İkinci en sık görülen ise SSS anomalileriydi (%21,6). Bunları sırasıyla GÜS, GİS, baş-boyun-yüz, kas-iskelet ve SS anomalileri izledi. Çalışmamızda saptanan tüm anomalilerin organ sistemlerine göre dağılımı tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Etkilenen organ sistemlerine göre malformasyonların dağılımı

Sistemler	n (%)
Kardiyovasküler sistem	116 (23,8)
Santral sinir sistemi	105 (21,6)
Genitoüriner sistem	86 (17,7)
Gastrointestinal sistem	61 (12,5)
Baş-boyun-yüz	56 (11,5)
Kas-İskelet	34 (7)
Solunum sistemi	29 (6)
Total	487 (100)

Çalışmamızda en sık saptanan izole anomali hidronefrozdur, toplam 487 adet anomalinin 56’sı (%11,5) hidronefroz olarak saptandı. Bunu sırasıyla meningomyelosel (%10,2) ve yarık dudak (%7,1) izlemekteydi. En az görülen anomali çeşitleri ise hepsi 1’er adet olmak üzere; vermis hipoplazisi, mega sisterna magna, kolposefali, lizensefali, renal ektazi, at nalı böbrek, polikistik böbrek, mesane ekstrofisi, over kisti, epispadias, üretral darlık, multikistik displastik böbrek, Ebstein anomalisi, hipoplastik sağ kalp, trunkus arteriozus, anüler pankreas, enterik kist, bağırsak duplikasyonu, Meckel divertikülü, mikrotia, mikroftalmi, aniridi, fokomeli, ameli, el yokluğu, ayak yokluğu ve kistik adenomatoid malformasyondur.

Kardiyovasküler sistemde PDA, SSS’de meningomyelosel, GÜS’te hidronefroz, GİS’te intestinal atrezi, baş-boyun-yüz anomalilerinde yarık dudak, kas-iskelet sisteminde pes ekinovarus ve SS’de konjenital diyafragma hernisi organ sistemlerinin kendi içlerinde en sık saptanan anomaliler oldu. Sistemlere göre anomalilerin sıklığı tablo 4.3-9’da verilmiştir.

Tablo 4.3 Kardiyovasküler sistem anomalilerinin sayısal dağılımı

Anomali	n (%)
Patent duktus arteriozus	27 (23)
Atrioventriküler septal defekt	20 (17)
Ventriküler septal defekt	19 (16)
Aort koarktasyonu	9 (8)
Fallot tetralojisi	9 (8)
Hipoplastik sol kalp	6 (5)
Atrial septal defekt	6 (5)
Büyük arter transpozisyonu	5 (4)
Triküspit atrezisi	3 (3)
Aort hipolazisi	2 (2)
Dekstrokardi	2 (2)
Koroner arter malformasyonu	2 (2)
Pulmoner atrezi	2 (2)
Ebstein anomalisi	1 (2)
Hipoplastik sol kalp	1 (2)
Trunkus arteriozus	1 (2)
Toplam	116 (100)

Tablo 4.4 Santral sinir sistemi anomalilerinin sayısal dağılımı

Anomali	n (%)
Meningomyelose	50 (47,6)
Korpus kallozum agenezisi	15 (14,3)
Meningose	10 (9,5)
Ensefalose	9 (8,6)
Spina bifida okulta	5 (4,8)
Dandy walker malformasyonu	4 (3,8)
Spina bifida aperta	2 (1,9)
Anensefali	2 (1,9)
Vermis agenezisi	2 (1,9)
Holoprosensefali	2 (1,9)
Kolposefali	1 (1)
Lizensefali	1 (1)
Mega sisterna magna	1 (1)
Vermis hipoplazisi	1 (1)
Toplam	105 (100)

Tablo 4.5 Genitoüriner sistem anomalilerinin sayısal dağılımı

Anomali	n (%)
Hidronefroz	56 (67)
Hipospadias	11 (13)
Renal agenezi	6 (7)
Polikistik böbrek	4 (4)
Posterior üretral valv	2 (2)
Epispadias	1 (1)
Mesane ekstrofisi	1 (1)
Multikistik displastik böbrek	1 (1)
Over kisti	1 (1)
Renal ektazi	1 (1)
At nalı böbrek	1 (1)
Üretral darlık	1 (1)
Toplam	86 (100)

Tablo 4.6 Gastrointestinal sistem anomalilerinin sayısal dağılımı

Anomali	n (%)
İntestinal atrezi	21 (34)
Omfalotel	10 (16)
Özofagus atrezisi	9 (15)
Gastroşizis	9 (15)
Anal atrezi	8 (13)
Duodenal atrezi	5 (8)
Anüler pankreas	1 (2)
Bağırsak duplikasyonu	1 (2)
Enterik kist	1 (2)
Meckel divertikülü	1 (2)
Toplam	61 (100)

Tablo 4.7 Baş-boyun-yüz anomalilerinin sayısal dağılımı

Anomali	n (%)
Yarık dudak	30 (53,5)
Yarık damak-dudak	10 (17,8)
Yarık damak	7 (12,5)
Koanal atrezi	5 (8,9)
Mikrotia	2 (3,6)
Mikroftalmi	1 (1,8)
Aniridi	1 (1,8)
Toplam	56 (100)

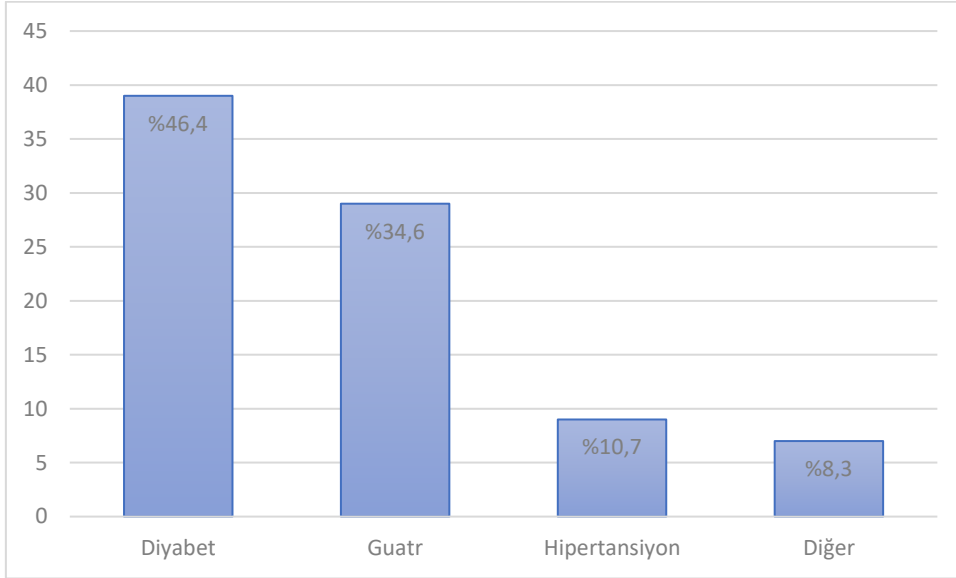
Tablo 4.8 Kas-iskelet anomalilerinin sayısal dağılımı

Anomali	n (%)
Pes ekinovarus	11 (32)
Polidaktili	9 (26)
Akondroplazi	5 (15)
Sindaktili	3 (9)
Artrogripozis multipleks	2 (6)
Fokomeli	1 (3)
Ameli	1 (3)
Sol el yokluğu	1 (3)
Bilateral ayak yokluğu	1 (3)
Toplam	34 (100)

Tablo 4.9 Solunum sistemi anomalilerinin sayısal dağılımı

Anomali	n (%)
Konjenital diyafragma hernisi	24 (83)
Trakeomalazi	2 (7)
Akciğer hipoplazisi	2 (7)
Kistik adenomatoid malformasyon	1 (3)
Toplam	29 (100)

Çalışma grubumuzda saptanan ve malformasyonların gelişiminde etkili olabilecek maternal hastalıkların dağılımı tablo 4.10'da verilmiştir. Bu bilgilere göre toplam 84 annede (%19,8) maternal hastalık mevcuttu. Şekil 4.2'de de görüldüğü üzere çalışma grubumuzda en sık saptanan maternal hastalık gestasyonel ve/veya pregestasyonel diyabetti; tüm gebeler içinde sıklığı %9,2, maternal hastalığı olan anneler içindeki oranı %46,4'tü. İkinci en sık görülen maternal hastalık ise guatrdu ve tüm gebeler içinde sıklığı %6,8 olarak ölçüldü.



Şekil 4.2 Maternal hastalıkların dağılımı

Tablo 4.10 Maternal hastalıklara göre etkilenen organ sistemlerinin dağılımı

Sistemler	Diyabet	Guatr	Hipertansiyon	Diğer	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kardiyovasküler	6 (7,1)	9 (10,7)	2 (2,4)	2 (2,4)	19 (22,6)
Nörolojik	7 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (8,3)
Genitoüriner	12 (14,3)	7 (8,3)	4 (4,8)	1 (1,2)	24 (28,6)
Gastrointestinal	3 (3,6)	6 (7,1)	2 (2,4)	0 (0)	11 (13,1)
Baş-boyun-yüz	6 (7,1)	5 (6)	0 (0)	3 (3,6)	14 (16,7)
Kas-iskelet	4 (4,8)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	6 (7,1)
Solunum	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,2)	1 (1,2)	3 (3,6)
Toplam	39 (46,4)	29 (34,6)	9 (10,7)	7 (8,3)	84 (100)

Tablo 4.11 Maternal diyabet ile santral sinir sistemi anomalileri arasındaki ilişki

Anomaliler	Maternal diyabet		Toplam n (%)	p
	Var n (%)	Yok n (%)		
Santral sinir sistemi	7 (1,6)	98 (23,2)	105 (24,8)	0,001
Diğer anomaliler	32 (7,5)	286 (67,7)	318 (75,2)	
Toplam	39 (9,1)	384 (90,9)	423 (100)	

Diyabetik ve hipertansif annelerin bebeklerinde en sık etkilenen sistem genitoüriner sistemdi. Diyabeti olan annelerin çocuklarında SSS malformasyonları, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p=0,001). Hipertansiyon ile konjenital anomaliler arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı.

Tablo 4.12 Diyabetin ortaya çıkış zamanına göre anomalilerin dağılımı

Sistemler	Pregestasyonel diyabet	Gestasyonel diyabet	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)
Kardiyovasküler	1 (2,6)	5 (12,8)	6 (15,4)
Nörolojik	2 (5,1)	5 (12,8)	7 (17,9)
Genitoüriner	1 (2,6)	11 (28,2)	12 (30,8)
Gastrointestinal	2 (5,1)	1 (2,6)	3 (7,7)
Baş-boyun-yüz	1 (2,6)	5 (12,8)	6 (15,4)
Kas-iskelet	2 (5,1)	2 (5,1)	4 (10,3)
Solunum	0 (0)	1 (2,6)	1 (2,6)
Toplam	9 (23,1)	30 (76,9)	39 (100)

Çalışmamızdaki 423 malformasyonlu bebek doğuran annenin 36'sı (%8,5) gebelikte herhangi bir enfeksiyon geçirmişti (Tablo 4.13). Bunların 25'i (enfeksiyonlu gebelerin %69'4'ü) idrar yolu enfeksiyonuydu. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinde

en sık GÜS malformasyonu mevcuttu ve GÜS malformasyonlarının gebelikte idrar yolu enfeksiyon geçiren annelerin çocuklarında görülme oranı istatistiksel olarak da anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,007). Covid-19 enfeksiyonu geçiren gebelerin bebeklerinde %50 oranında SSS malformasyonu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,044).

Tablo 4.13 Maternal enfeksiyon öyküsü olan olgularda etkilenen sistemler

Sistem	Maternal enfeksiyon		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Kardiyovasküler	7 (1,7)	92 (21,7)	99 (23,4)
Nörolojik	5 (1,2)	98 (23,2)	103 (24,3)
Genitoüriner	13 (3,1)	64 (15,1)	77 (18,2)
Gastrointestinal	4 (0,9)	52 (12,3)	56 (13,2)
Baş-boyun-yüz	4 (0,9)	38 (9)	42 (9,9)
Kas-iskelet	1 (0,3)	17 (4)	18 (4,3)
Solunum	2 (0,6)	26 (6,1)	28 (6,7)
Toplam	36 (8,5)	387 (91,5)	423 (100)

Tablo 4.14 Maternal idrar yolu enfeksiyonuyla genitoüriner anomaliler arasındaki ilişki

Anomaliler	Gebelikte idrar yolu enfeksiyonu			p
	Var n (%)	Yok n (%)	Toplam n (%)	
Genitoüriner sistem	12 (2,8)	74 (17,5)	86 (20,3)	0,007
Diğer anomaliler	10 (2,4)	327 (77,3)	337 (79,7)	
Toplam	22 (5,2)	401 (94,8)	423 (100)	

Tablo 4.15 Maternal covid-19 enfeksiyonuyla santral sinir sistemi anomalileri ilişkisi

Anomaliler	Gebelikte covid-19		Toplam n (%)	p
	Var n (%)	Yok n (%)		
Santral sinir sistemi	4 (0,9)	101 (23,9)	105 (24,8)	0,044
Diğer anomaliler	4 (0,9)	314 (74,2)	318 (75,2)	
Toplam	8 (1,9)	415 (98,1)	423 (100)	

Tablo 4.16 Anomalili bebeklerde maternal ilaç kullanımının sistemlere göre dağılımı

Sistem	Maternal ilaç kullanımı		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Kardiyovasküler	24 (5,7)	75 (17,7)	99 (23,4)
Nörolojik	7 (1,7)	96 (22,7)	103 (24,3)
Genitoüriner	18 (4,3)	59 (13,9)	77 (18,2)
Gastrointestinal	11 (2,6)	45 (10,6)	56 (13,2)
Baş-boyun-yüz	10 (2,4)	32 (7,6)	42 (9,9)
Kas-iskelet	3 (0,7)	15 (3,5)	18 (4,3)
Solunum	3 (0,7)	25 (5,9)	28 (6,6)
Toplam	76 (17,7)	347 (82,3)	423 (100)

Gebelikte ilaç kullanım sıklığı (%17,7) olarak saptandı. Tüm ilaç kullanan gebeler arasında %31,6 oranla en sık kullanılan ilaç levotiroksindi (gebelik kategorisi A). İkinci en sık kullanılan ilaç insülin ve üçüncü en sık kullanım ise enoksaparin olarak saptandı (her iki ilacın da gebelik kategorisi B). Diğer ilaçları kullanan toplam 14 anneden dördü gebelik kategorisi standart doz kullanımda D olan asetilsalisilik asit kullanmaktaydı (asetilsalisilik asidin düşük doz kullanımda gebelik kategorisi C'dir). İki anne gebelik kategorisi C olan kobalamin ve yine bir anne de gebelik kategorisi C olan siklosporin kullanmıştı. Kalan altı

anneninin kullandığı ilaçların gebelik kategorileri B idi. Tablo 4.16’da gebelikte ilaç kullanan annelerin çocuklarında etkilenen sistemler gösterilmiştir.

Gebelikte ilaç kullanımını olan annelerin bebeklerinde en sık görülen anomaliler KVS anomalileriydi (%31,6). Fakat KVS anomalisi olan bebeklerin annelerinin hiçbiri teratojen etkiye sahip bir ilaç kullanmamıştı. Standart doz kullanımda gebelik kategorisi D olan asetilsalisilik asit kullanan dört gebenin bebeklerinde görülen anomaliler sırasıyla, iki adet NTD, bir adet hidronefroz ve bir adet akondroplaziydi.

Malformasyonlu bebeği olan toplam 31 anne gebelikte sigara kullanmıştı. Bu sayı çalışmamızdaki tüm gebeler arasında %7,3’e tekabül ediyordu. Sigara kullanan gebelerin bebeklerinde görülen en sık anomali grubu SSS anomalileriydi. Sigara kullanan gebelerin bebeklerinde görülen malformasyonların dağılımını tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17 Sigara kullanan gebelerin çocuklarında görülen anomaliler

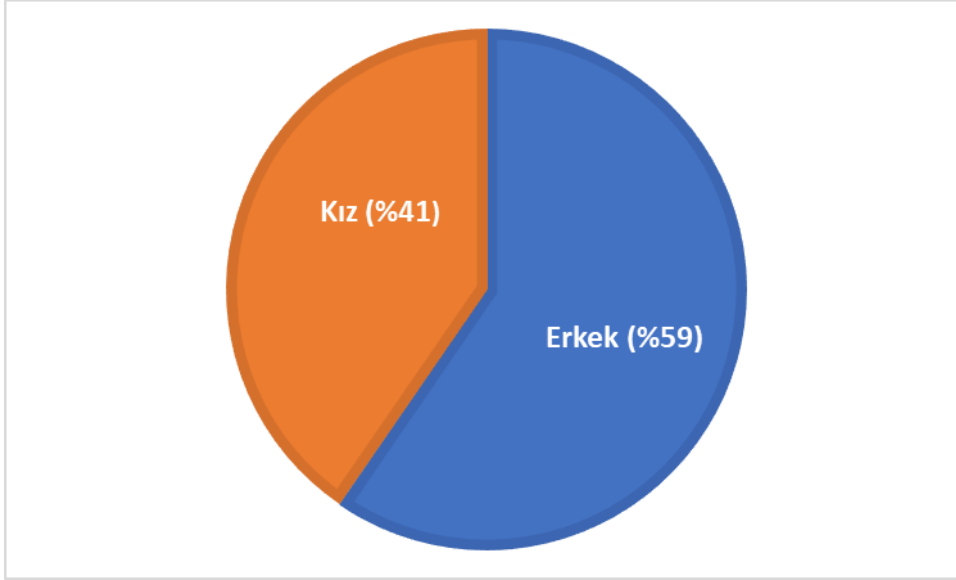
Sistemler	Maternal sigara kullanımı		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Nörolojik	9 (2,1)	94 (22,3)	103 (24,3)
Kardiyovasküler	6 (1,4)	93 (21,3)	99 (23,4)
Genitoüriner	6 (1,4)	71 (16,8)	77 (18,2)
Gastrointestinal	4 (0,9)	52 (12,3)	56 (13,2)
Baş-boyun-yüz	3 (0,7)	39 (9,2)	42 (9,9)
Kas-iskelet	2 (0,5)	16 (3,8)	18 (4,3)
Solunum	1 (0,2)	27 (6,4)	28 (6,6)
Toplam	31 (7,3)	392 (92,7)	423 (100)

Çalışma grubumuzda iki annenin gebelik sürecinde alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Bu gebelerin bebeklerinin ikisinde de GİS anomalisi görülmüştü. Bir anne de gebelikte eroin kullanmıştı ve bebeğinde Ebstein anomalisi mevcuttu.

Gebelikte folik asit replasmanının SSS anomalilerinin özellikle nöral tüp defektlerinin gelişiminin önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamıza dahil olan malformasyonlu bebeklerin 11’inin annesi gebelikte ve öncesinde folik asit kullanmamıştı. Bu 11 hastanın hepsinin de SSS malformasyonu (NTD) mevcuttu ve gebelikte folik asit

replasmanı almayan annelerin bebeklerinde SSS anomalisi gelişmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Çalışmamıza dahil olan 423 malformasyonlu hastanın 252'si erkek (%59) 171'i (%41) ise kız cinsiyetteydi. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3 Malformasyonların cinsiyete göre dağılımı

Erkek cinsiyette en sık rastlanan anomaliler GÜS anomalileri, kız cinsiyette ise SSS anomalileriydi. GÜS ve GİS anomalilerinin kızlara kıyasla erkeklerde görülme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0,001$ ve $p=0,018$). Erkek cinsiyette görülen en sık izole anomali hidronefroz, kız cinsiyette ise meningomyeloseldi. Tablo 4.18'de cinsiyete göre sistem malformasyonların dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.18 Cinsiyete göre malformasyonların dağılımı

Sistemler	Kız n (%)	Erkek n (%)	p
Gastrointestinal	13 (8)	43 (17)	0,018
Genitoüriner	18 (11)	59 (23)	0,001
Kas-İskelet	4 (2)	14 (6)	0,704
Baş-boyun-yüz	24 (14)	18 (7)	0,128
Kardiyovasküler	46 (27)	53 (21)	0,425
Solunum	16 (9)	12 (5)	0,059
Santral sinir sistemi	50 (29)	53 (21)	0,3
Toplam	171 (100)	252 (100)	

Tablo 4.19’da malformasyonların gebelik haftasına göre dağılımı verilmiştir. Buna göre tüm malformasyonların %55’i term bebeklerde görülmüştür. 34 GH altında KVS anomalilerinin görülmesi, geç pretermelerde de GİS anomalilerinin görülmesi anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,008 ve p=0,025). SSS anomalileri ise daha çok term bebeklerde görülmüştür ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır (p=0,004).

Tablo 4.19 Malformasyonlarının gebelik haftasına göre dağılımı

	Gebelik haftası			p
	<34 hafta	34 – 36(6/7) hafta	≥37 hafta	
Sistemler	n (%)	n (%)	n (%)	
Gastrointestinal	11 (17)	23 (19)	22 (10)	0,025^a
Genitoüriner	10 (15)	25 (21)	42 (18)	0,637
Kas-iskelet	4 (6)	6 (5)	8 (3)	0,170
Baş-boyun-yüz	4 (6)	7 (6)	31 (13)	0,249
Kardiyovasküler	27 (41)	24 (20)	48 (20)	0,008^b
Solunum	3 (5)	10 (7)	15 (6)	0,628
Nörolojik	7 (10)	26 (22)	70 (30)	0,004^c
Toplam	66 (100)	121 (100)	236 (100)	

a: 34-36(6/7) gebelik haftalarında görülmesi 37 ve üzerindeki haftalara göre anlamlı.

b: 34 hafta altında görülmesi 34 ve üzerindeki haftalara göre anlamlı.

c: 37 ve üzerindeki haftalarda görülmesi 37 altındaki haftalara göre anlamlı.

Çalışma grubumuzda toplam 27 adet PDA anomalisi saptandı ve preterm bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla görüldü (p=0,001). Tüm PDA olgularının %63’ü preterm bebeklerdi. Yine tüm PDA olgularının %56’sı çok düşük doğum ağırlığına sahipti ve bu oran da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

Çalışmamıza dahil olan olgulardaki konjenital anomalilerin %62’si 2500 gr. ve üzeri bebeklerde görülmektedir. Yine term bebeklerde daha fazla görülen SSS anomalileri doğum ağırlığı 2500 gr. ve üzerinde olan bebeklerde de anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (p=0,012). Kardiyovasküler anomaliler de 2500 gr. ve üzeri doğum ağırlığında olan bebeklerde anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (p=0,001). Tablo 4.20’de malformasyonların doğum ağırlığına göre dağılımı verilmiştir.

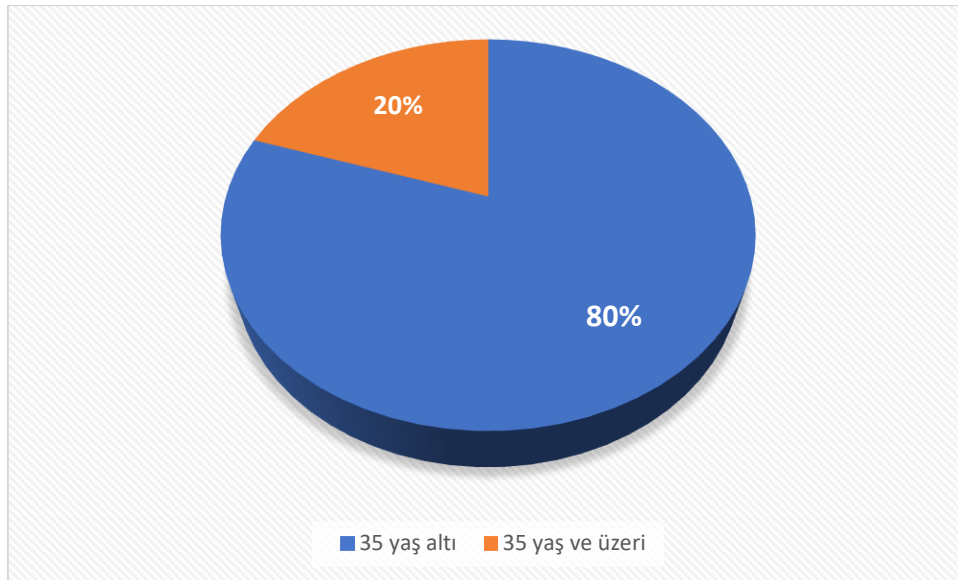
Tablo 4.20 Malformasyonlarının doğum ağırlığına göre dağılımı

Sistemler	Doğum ağırlığı			p
	≤ 1499 gr	1500-2499 gr	≥ 2500 gr	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Gastrointestinal	3 (7)	19 (17)	34 (13)	0,051
Genitoüriner	9 (20)	14 (12)	54 (20)	0,468
Kas-iskelet	1 (2)	6 (5)	11 (4)	0,210
Baş-boyun-yüz	4 (9)	8 (7)	30 (11)	0,959
Kardiyovasküler	21 (48)	37 (33)	41 (15)	0,001^a
Solunum	1 (2)	7 (6)	20 (8)	0,373
Nörolojik	5 (12)	22 (20)	76 (29)	0,012^b
Toplam	44 (100)	113 (100)	266 (100)	

a: Doğum ağırlığı 2500 gr. ve üzerindeki bebeklerde görülmesi 2500 gr. altındakilere göre anlamlı

b: Doğum ağırlığı 2500 gr. ve üzerindeki bebeklerde görülmesi 1500 gr. altındakilere göre anlamlı

Çalışmamıza dahil olan olguların anne yaşına göre dağılımına bakıldığında büyük çoğunluğunun 35 yaş altı anneden doğduğu görülmektedir (%80). Şekil 4.4'te maternal yaşa göre konjenital anomalilerin dağılımı görülmektedir.



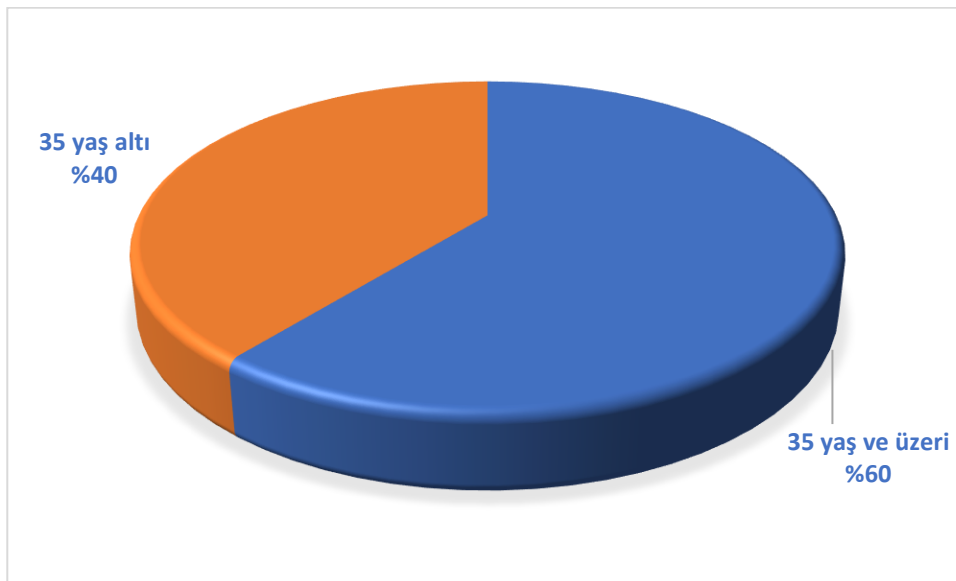
Şekil 4.4 Maternal yaşa göre anomalilerin dağılımı

Tablo 4.21’de malformasyonların anne yaşına göre dağılımı verilmiştir. Buna göre 35 yaş üzerindeki annelerin bebeklerinde en sık etkilenen sistem KVS idi. Yine bu annelerin bebeklerinde KVS anomalisi görülmesi istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4.21 Malformasyonlarının anne yaşına göre dağılımı

Sistemler	Anne yaşı		p
	< 35 yaş n (%)	≥ 35 yaş n (%)	
Gastrointestinal	47 (14)	9 (11)	0,357
Genitoüriner	65 (19)	12 (14)	0,413
Kas-iskelet	13 (4)	5 (6)	0,693
Baş-boyun-yüz	39 (12)	3 (4)	0,057
Kardiyovasküler	69 (20)	30 (36)	0,001
Solunum	21 (6)	7 (8)	0,549
Nörolojik	85 (25)	18 (21)	0,601
Toplam	339 (100)	84 (100)	

Toplam 23 adet kromozom anomalisi olan bebek doğuran annenin 14’ü 35 yaş ve üzerindedir (%60). Şekil 4.5’te kromozom anomalisi olan olguların maternal yaşa göre dağılımı verilmiştir. Yine Down sendromlu bebek doğuran toplam 19 annenin %63’ü 35 yaş ve üzerindedir.



Şekil 4.5 Kromozomal anomalili olguların maternal yaşa göre dağılımı

Down sendromunda en sık görülen anomaliler KVS anomalileriydi. KVS içinde de en sık AVSD saptandı. Trizomilerde görülen izole anomalilerin sistemlere göre dağılımı tablo 4.22’de verilmiştir.

Tablo 4.22 Trizomilerde görülen anomalilerin sistemlere göre dağılımı

	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13
Sistemler	n (%)	n (%)	n (%)
Nörolojik	1 (4,8)	1 (16,6)	0 (0)
Kardiyovasküler	15 (71,4)	0 (0)	1 (50)
Gastrointestinal	5 (23,8)	3 (50)	0 (0)
Kas-iskelet	0 (0)	2 (33,4)	1 (50)
Toplam	21 (100)	6 (100)	2 (100)

Down sendromlu iki hastada çoklu malformasyon mevcuttu. Hastaların birinde anüler pankreasla ASD birlikte görülürken diğerinde PDA ile ASD birlikte saptandı. Trizomi 18 ve 13’ü bulunan toplam dört hastanın hepsinde de çoklu malformasyon saptandı. Bütün bu veriler birlikte değerlendirildiğinde trizomili hastalarda çoklu anomali görülme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,001$).

Çalışmamızdaki 423 adet konjenital anomalili olgunun 53’ünde ebeveynler arası farklı derecelerde akrabalık öyküsü mevcuttu (tüm olguların %12,5). Akrabalık öyküsü bulunan 53 olgunun içinde en sık tutulan sistem KVS idi (%38). Fakat bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamıza dahil olan olguların 17’sinin çoğul gebelik öyküsü mevcuttu (tüm olguların %4’ü). Çoğul gebeliklerin hepsi ikiz gebeliktir. Çoğul gebelik öyküsü olan hastalarda en sık tutulan sistem KVS (%35), en sık görülen izole anomali ise PDA (%23) idi. Ayrıca çoğul gebelik öyküsü olan olguların tamamı gebelik haftasına göre preterm olarak doğmuştu. Çoğul gebeliklerde prematüre doğum görülmesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.23 Gebelik sayısına göre anomalilerin dağılımı

Sistemler	Gebelik sayısı			Toplam n (%)
	Nullipar n (%)	Multipar n (%)	Grandmultipar n (%)	
Gastrointestinal	27 (5,5)	38 (7,8)	1 (0,2)	64 (13,5)
Genitoüriner	25 (5,1)	60 (12,3)	1 (0,2)	86 (17,6)
Kas-iskelet	13 (2,7)	20 (4,1)	1 (0,2)	34 (7)
Baş-boyun-yüz	15 (3,1)	36 (7,4)	0 (0)	51 (10,5)
Kardiyovasküler	42 (8,6)	69 (14,2)	5 (1)	116 (23,8)
Solunum	11 (2,3)	18 (3,7)	0 (0)	29 (6)
Nörolojik	28 (5,7)	74 (15,2)	3 (0,6)	105 (21,5)
Toplam	161 (33,1)	315 (64,7)	11 (2,3)	487 (100)

Tablo 4.23'te annenin gebelik sayısına göre konjenital anomalilerin dağılımı verilmiştir. Buna göre konjenital malformasyonlar en sık multipar annelerin çocuklarında görülmüştür. En az konjenital malformasyon ise grandmultipar annelerin çocuklarında saptanmıştır.

Toplam 423 konjenital anomalili olgunun 15'inde (%3,5) kardeşte de konjenital malformasyon öyküsü mevcuttu. Kardeşte malformasyon öyküsü olan 15 hastanın 11'inde aynı sistemler etkilenmişti. Kardeşi öyküsünde olupta en sık tekrarlayan anomali ise yarık damak anomalisiydi.

Çalışma grubumuzdaki olguların 54'ünde yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında çeşitli nedenlerle ölüm gerçekleşmiştir (tüm olguların %13'ü). Ölen bebeklerde en sık rastlanan anomaliler KVS anomalileriydi ve tüm ölenlerin %31'ine tekabül ediyordu. En az saptanan anomaliler ise kas-iskelet anomalileriydi (tüm ölenlerin %4'ü). Ölen bebeklerde izole anomali olarak en sık konjenital diyafragma hernisi saptandı (tüm ölenlerin %22'si). SS malformasyonu olan 28 olgunun 12'sinde yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında ölüm gerçekleşti (%41). SS anomalilerinin yüksek oranda ölümle sonuçlanması istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,01$).

Tablo 4.24 Mortalite oranlarının sistemlere göre dağılımı

Sistemler	Ölüm var	Ölüm yok	Toplam	p
	n (%)	n (%)		
Kardiyovasküler	17 (4)	82 (19,4)	99 (23,4)	0,32
Solunum	12 (2,8)	16 (3,8)	28 (6,6)	0,01
Nörolojik	11 (2,6)	92 (21,7)	103 (24,3)	0,38
Gastrointestinal	5 (1,2)	51 (12,1)	56 (13,2)	0,37
Genitoüriner	4 (1)	73 (17,3)	77 (18,2)	0,08
Baş-boyun-yüz	3 (0,8)	39 (9)	42 (9,9)	0,82
Kas-iskelet	2 (0,6)	16 (3,7)	18 (4,3)	0,06
Toplam	54 (13)	369 (87)	423 (100)	

5. TARTIŞMA

Konjenital malformasyon veya doğum kusuru, doğumda mevcut olan, genetik olarak kalıtsal olabilen, gebelik sırasında edinilmiş veya doğumdan kaynaklanan yapısal veya işlevsel herhangi bir anormallik olarak tanımlanır (Shrestha ve Shresta 2020). Konjenital malformasyonlar yenidoğan ve çocukluk çağı ölümlerinin, kronik hastalıkların ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Bu durum pek çok ülke gibi ülkemiz için de geçerlidir (Balcı ve ark. 2012).

Çalışma kapsamına aldığımız yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören olgularda malformasyon görülme sıklığı %8,7 olarak hesaplandı. Değişik ülkelerde yapılan araştırmalarda canlı doğumlarda konjenital anomali prevalansı %2-3 arasında değişmekte olup; İngiltere’de %0.8, İran’da %1.8, Nijerya’da %3.3, Meksika’da %2, Amerika’da %3, Japonya’da ise %2 olarak saptanmıştır (Rankin ve ark. 2005, Abdirad ve ark. 2008, Ekanem ve ark. 2008, Montes-Núñez ve ark. 2011, Mburia-Mwalili ve Yang 2014). Ülkemizde Soylu ve arkadaşları (1998) tarafından 1993-1994 yılları arasında bir üniversite hastanesinde yapılan ve 20 GH ve 500 gr üzerinde doğan tüm canlı, ölü doğum ve düşük olgularının ele alındığı bir çalışmada majör malformasyon oranı %4 olarak raporlanmıştır. Diyarbakır’da 834 olgunun araştırıldığı bir çalışmada konjenital anomali prevalansı %6,12 olarak belirlenmiştir (Buğday, 2020). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde yapılan ve toplam 12.053 olgunun araştırıldığı bir çalışmada ise konjenital malformasyon sıklığı canlı doğum, ölü doğum ve tıbbi tahliye olguları ile birlikte %4.1 olarak saptanmıştır (Özdil 2012). Tunçbilek ve arkadaşları (1999) 22 üniversite hastanesinden verilerin dahil edildiği geniş kapsamlı bir çalışmada konjenital anomali sıklığını %3,7 olarak bildirmişlerdir. Yine Gaziantep Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebeklerin incelendiği yakın tarihli bir çalışmada ise yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebekler arasında konjenital malformasyon sıklığı %14,8 olarak bulunmuştur (Balcı ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda konjenital anomali prevalansı diğer çalışmalara göre genel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonucun elde edilmesindeki etmenler olarak, çalışma grubumuzun yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören bebeklerden oluşması, hastanemizin Konya bölgesinde üçüncü basamak referans hastane olması ve antenatal tanı olguların doğum öncesi ve/veya doğumdan sonra hastanemize sevk edilmesi, bölgemizin sosyo-demografik özelliklerinden dolayı antenatal tanı olgularda gebelik terminasyonuna daha az başvurulması ve akraba evliliği oranının görece yüksek olması gösterilebilir.

Çalışmamıza dahil olan 423 olgunun 57’si (%13,4) çoklu malformasyona sahipti. İspanya’da yapılan bir çalışmada çoklu malformasyon oranı %27 olarak bildirilmiştir

(Martínez-Frías ve ark. 2000). Umman'da toplam 21.988 doğumun incelendiği çalışmada ise çoklu malformasyonların oranı %29.2 olarak saptanmıştır (Sawardekar 2005). Ülkemizde yapılan iki çalışmada da çoklu malformasyon oranı sırasıyla %30 ve %10,4 olarak belirtilmiştir (Özdil 2012, Buğday 2020). Bizim çalışmamızda genel olarak çoklu malformasyon oranı yukarıdaki çalışmalara kıyasla daha düşüktür. Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda oranların farklı seviyelerde görülmesi, çoklu malformasyonların oluşumunda etken olabilecek genetik sendromların yaygınlığının bölge ve ülkelere göre değişen düzeylerde olmasından kaynaklanabilir.

Malformasyonlu olguların çoğu sezaryen doğum şekliyle doğdu (%89). Honein ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada sezaryen ile doğan bebeklerde konjenital anomali sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine Brezilya'da yapılan bir olgu kontrol çalışmasında konjenital anomalili bebeklerde sezaryen doğum oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Nhoncane ve ark. 2014). Ülkemizde 2012 yılında yapılan bir çalışmada da konjenital anomalili bebeklerde sezaryen ile doğum oranı %75 olarak belirlenmiştir (Özdil 2012). Bizim çalışmamızdaki sonuçların da yukarıdaki çalışmalarla benzer olduğu görüldü.

Olguların 241 adedi antenatal olarak herhangi bir yöntemle tanı aldı (%56). Antenatal tanı oranı en yüksek anomaliler SSS anomalileriydi, tüm SSS anomalilerinin %76'sı antenatal tanı almıştı, bu oran istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,001$). Türkiye'de 2020 yılında yayınlanan bir makalede SSS anomalilerinin %42,8 oranında antenatal tanı aldığı bildirilmiştir (Özalp ve ark. 2020). Uzakdoğu'da yakın tarihli yapılan bir çalışmada fatal SSS anomalilerinin antenatal olarak %54'ünün tanı aldığı gösterilmiştir (Yan ve ark. 2020). Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise konjenital kalp anomalilerinin antenatal tespit oranı %59,7 olarak belirtilmiştir (Van Velzen ve ark. 2016). Avrupa'da da genel antenatal tanı oranı hakkında %11 ve %35 gibi iki farklı oran da bildirilmiştir (Kermorvant-Duchemin ve Ville 2017). Amerika'da yapılan bir derlemede ise genel olarak konjenital anomalilerin, türlerine bağlı olarak %0,4 ile %82,8'inin prenatal ultrasonda görülemediği bildirilmiştir (Goldberg 2004). Farklı çalışmalarda bildirilen farklı oranların sebebi olarak antenatal görüntüleme esnasındaki fetal pozisyon, annenin vücut kitle indeksi, amniyotik sıvı hacmi, görüntü çözünürlüğü veya operatörün deneyimi gibi çeşitli nedenler gösterilebilir. Genel olarak antenatal tanı yöntemlerindeki gelişmelerin yıllar geçtikçe konjenital anomalilerin önlenmesi ve erken teşhisinde önemli avantajlar sağlayacağı söylenebilir.

Organ sistemlerine göre malformasyonların dağılımına bakıldığında çoklu anomalilerle birlikte hastalarımızda ayrı ayrı toplam 487 adet anomali saptandı. Bu

anomaliler arasında en sık görüleni KVS anomalileriydi (%23,8). İkinci en sık görülen ise SSS anomalileriydi (%21,6). Bunları sırasıyla GÜS, GİS, baş-boyun-yüz, kas-iskelet ve SS anomalileri izledi. Çalışmamızda en sık saptanan izole anomali hidronefrozu, toplam 487 adet anomalinin 56'sı (%11,5) hidronefroz olarak saptandı. EUROCAT, 18 Avrupa ülkesinden dahil edilen verilere göre, tüm gebeliklerde, bizim çalışmamızla uyumlu olarak konjenital kalp hastalıklarının en sık görülen doğumsal malformasyon olduğunu ve sıklığının da 6,6/1000 olduğunu bildirmektedir. Ayrıca ikinci sıklıkta ekstremitte anomalilerinin görüldüğü, üçüncü sıklıkta ise santral sinir anomalilerinin tespit edildiği belirtilmektedir (Eurocat 2014). Uzakdoğu'da 2020 yılında yapılan bir çalışmada ise en sık saptanan anomali grupları sırasıyla GÜS (24.2%), kas-iskelet sistemi (21.2%) ve KVS (18.2%) olarak tespit edilmiştir ve en sık izole anomaliler ise %12,7 oranla hipospadias ve ASD olmuştur (Shrestha ve Shrestha 2020). Güney Amerika'da yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde en sık saptanan anomali grubu %48,7 ile KVS anomalileri olmuştur (Muñoz ve ark. 2022). Bu çalışmada bildirilen en sık izole anomali ise ventriküler septal defektidir. Türkiye'de Dicle Üniversitesi'nde gerçekleştirilen bir çalışmada en sık SSS anomalilerine rastlanmıştır (Bayhan ve ark. 2000). Van ilinde yapılan bir çalışmada da, en sık SSS anomalilerine rastlandığı, GİS ve GÜS anomalilerinin de SSS anomalilerini takip ettiği bildirilmiştir (Kurdoğlu ve ark. 2009). Yine, ülkemizde yapılan bir başka çalışmada, SSS anomalileri ilk sırada (%31) yer alırken ikinci sırada yarık dudak ve damak anomalileri (%19) ve üçüncü sırada kas-iskelet sistemi anomalileri bulunmaktadır (Tomatır ve ark. 2009). Afyonkarahisar'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada, konjenital anomaliler sistemlere göre sınıflandırıldığında, ilk sırada bizim çalışmamızda olduğu gibi KVS anomalileri (% 39,3) gelirken ikinci olarak SSS anomalileri (%33,6) yer almaktadır (Uğuz 2019). Bahsi geçen çalışmada en sık izole anomali %17,6 ile ASD olarak raporlanmıştır. Farklı ülke ve bölgelerden bildirilen değişken veriler; çalışma popülasyonundaki genetik farklılıklar, çevresel farklılıklar, sosyoekonomik farklılıklar, vakaların tanımı ve sınıflandırılmasındaki farklılıklar, tanı protokolü ve istatistiksel hesaplamadaki değişkenlikler nedeniyle olabilir.

Gebelik sürecinde görülen maternal hastalıklar fetal malformasyonlar, preterm doğumlar, ölü doğum, fetal makrozomi veya düşük doğum ağırlığına sebep olabilmektedir. Maternal hipertansiyonun fetusta mikrosefali, özofagus atrezisi, kardiyovasküler anomaliler ve çoklu konjenital anomalilere yol açtığı bildirilmiştir (Özdil 2012). Bizim çalışmamızdaki hipertansif dokuz gebenin bebeklerinde görülen anomaliler ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni olarak çalışma grubumuzdaki hipertansif anne

sayısının düşük olması gösterilebilir. Maternal hipotiroidinin fetal etkileri ise kretenizm, düşük doğum ağırlığı, spontan abortus ve intrauterin gelişim geriliği olup doğrudan bir konjenital anomaliye sebep olmamaktadır (Tekin ve Güven 2014). Bizim çalışmamızda maternal tiroid hastalığı oranı %6,8 olarak saptanmıştır ve bu oran literatürle de uyumludur (Tekin ve Güven 2014, Seven ve ark. 2016).

Diyabetik gebelerin çocuklarında holoprozensefali, anensefali, spina bifida, hidrosefali, sakral agenezi, kaudal regresyon sendromu, ekstermite anomalileri, büyük arter transpozisyonu, trunkus arteriozus ve tek ventrikül görülebilmektedir (Lisowski ve ark. 2010, Vitoratos ve ark. 2010). Çalışma grubumuzda en sık görülen maternal hastalık gestasyonel ve/veya pregestasyonel diyabetti; tüm gebeler içinde sıklığı %9,2, maternal hastalığı olan anneler içindeki oranı %46,4'tü. Diyarbakır'da geniş bir hasta popülasyonu ile yapılan çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak anomalili bebek doğuran annelerde en sık maternal hastalık diyabetes mellitus olarak bildirilmiştir (Buğday 2020). Akarsu ve arkadaşlarının (2008) diyabetik annelerin çocuklarında yaptıkları çalışmada en sık görülen anomaliler KVS anomalileri olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da diyabetik anne bebeklerinde KVS anomalileri birinci sıklıkta saptanmış olup, bunu azalan sıklıkta GİS ve GÜS anomalileri izlemiştir (Karagöl ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda diyabetik annelerin çocuklarında en sık genitorüriner sistem anomalisi mevcuttu ikinci sırada SSS, üçüncü sırada ise KVS yer almıştı. Bu durumun nedeni olarak anomalilerin oluşumunda etkili olabilecek diğer çevresel ve genetik etmenlerin farklılığı gösterilebilir. Diyabeti olan annelerin çocuklarında SSS malformasyonları, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Bu sonuç literatürle de uyumluydu (Karabayır ve ark. 2011, Mihmanlı ve Mihmanlı 2015).

Gebelik sırasında görülen enfeksiyonlar hem anne hem de fetus açısından morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve abortusa, intrauterin ölüme, konjenital anomaliye ve yenidoğan döneminde enfeksiyona neden olabilir (Sağol 2002, Ak 2014). İdrar yolu enfeksiyonları gebelikte anemiden sonra en sık görülen sağlık sorunudur ve tüm gebeliklerin yaklaşık %17-20'sinde görülür (Cengiz ve Söylemez 2001). Çalışmamızda 423 adet malformasyonlu bebeğin 36'sında (%8,5) maternal enfeksiyon öyküsü vardı. Bunların da 25'i (enfeksiyonlu gebelerin %69,4'ü) idrar yolu enfeksiyonuydu. Bu oran literatüre göre daha düşük saptandı. Bunun sebebi olarak tanısal algoritmalarındaki farklılıklar, asemptomatik enfeksiyonlar ve de anamnezdeki eksiklikler sıralanabilir. Literatürde gebelikte geçirilen idrar yolu enfeksiyonlarının fetusta doğrudan bir konjenital anomaliye yol açtığı bildirilmemiştir (Özalp ve ark. 2020, Habak ve Griggs 2022). Biz ise çalışmamızda

GÜS malformasyonlarının gebelikte İYE geçiren annelerin çocuklarında görülme oranını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadık ($p=0,007$). Bu konuda daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalar literatüre katkı sağlayabilir. Covid-19 enfeksiyonu geçiren gebelerin bebeklerinde %50 oranında SSS malformasyonu görüldü, bu oran Covid-19 enfeksiyonu görülmeyen gebelerin bebeklerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,044$). Fakat Covid-19'un tıbbi literatüre yeni dahil olan bir enfeksiyöz ajan olması ve çalışma grubumuzda bu enfeksiyonu geçiren annelerin sayısının yeterli olmayışı sebebiyle bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelikte ilaç kullanımı birçok ilacın teratojenik etkisi henüz ortaya konulmadığından dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Ülkemizde iki farklı merkezde yapılan bir araştırmada gebelikte ilaç kullanım sıklığı sırasıyla %19 ve %17,8 olarak raporlanmıştır (Göker ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda da benzer olarak gebelikte ilaç kullanım sıklığı (%17,7) olarak saptandı. Tüm ilaç kullanan gebeler arasında %31,6 oranla en sık kullanılan ilaç levotiroksindi (gebelik kategorisi A). İkinci en sık kullanılan ilaç insülin ve üçüncü en sık kullanım ise enoksaparin olarak saptandı (her iki ilacın da gebelik kategorisi B). Yurtdışında yapılan bir çalışmada en sık kullanılan maternal ilaç grubu antiemetikler olarak bildirilmiştir (Rohra ve ark. 2008). Ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada ise antidepressanlar ve antibiyotikler en sık kullanılan ilaçlar olarak rapor edilmiştir (Olukman ve ark. 2006, Göker ve ark. 2012). Farklı çalışmalardan farklı verilerin bildirilmesi gebe popülasyonlarının sağlık durumunu etkileyebilecek çevresel etmenlerin farklı olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda diğer ilaçları kullanan toplam 14 anneden dördü gebelik kategorisi standart doz kullanımda D olan asetilsalisilik asit kullanmaktaydı (asetilsalisilik asidin düşük doz kullanımda gebelik kategorisi C'dir). Toplamda iki anne gebelik kategorisi C olan kobalamin ve yine bir anne de gebelik kategorisi C olan siklosporin kullanmıştı. Kalan altı annenin kullandığı ilaçların gebelik kategorileri B idi. Gebelikte ilaç kullanımı olan annelerin bebeklerinde en sık görülen anomaliler KVS anomalileriydi. Fakat KVS anomalisi olan bebeklerin annelerinin hiçbiri teratojen etkiye sahip bir ilaç kullanmamıştı. Aspirinin birinci trimesterde ve kritik dönemde kullanımının SSS, dolaşım ve iskelet anomalilerine neden olabileceği bildirilmektedir (Özbudak ve ark. 2016). Bizim çalışmamızda da aspirin kullanan dört annenin çocuklarının ikisinde SSS, 1'inde kas-iskelet anomalisi görülmüştü.

Sigara içiciliği çalışmamızda 31 olguda (%7,3) saptandı. Bu sayı Amerika'da saptanan %13 ve Kanada'da saptanan %16.1 değerlerine göre düşüktür (Rogers 2009, Crane ve ark. 2011). Yine Türkiye'de Manisa'da bir aile sağlığı merkezine başvuran gebeler

üzerinde yapılan çalışmada gebe kadınların %19.1'inde, Ankara'da bir kadın doğum ve çocuk hastanesinde yapılan bir diğer çalışmada ise %14.1 oranında sigara kullanımı olduğu görülmüştür (Altıparmak ve ark. 2009, Karcaaltincaba ve ark. 2009). Çalışmamızdaki düşük oran gebelerin sigara içiciliğini saklamış olabileceği ya da üniversite hastanesine başvuran hasta popülasyonunun daha eğitilmiş olabileceği gibi nedenlere bağlanabilir. Gebelikte sigara kullanımının plasenta dekolmanı, erken doğum ve düşük doğum ağırlığına yol açtığı bilinmektedir (Murphy ve ark. 2006, Rogers 2009, Crane ve ark. 2011). Maternal sigara içimi ile yarık dudak ve/veya damak, gastroşizis, anal atrezi, ekstremitte defektleri, konjenital kalp hastalıkları, parmak anomalileri ve bilateral renal agenezi/hipoplazinin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Slickers ve ark. 2008). Bizim çalışmamızda sigara kullanan gebelerin bebeklerinde görülen en sık anomali grubu SSS anomalileriydi. Maternal sigara kullanımıyla konjenital malformasyonların gelişimi arasında geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelikte alkol kullanımı fetal alkol sendromuna yol açar. Fetal alkol sendromunda iskelet-eklem anomalileri, VSD, ASD, inmemiş testis, hidrosefali, yarık damak-dudak, vertebral malformasyonlar, renal anomaliler, sekonder görme-ışitme ve konuşma bozuklukları ile yeni doğanda irritabilite ve titremelere rastlanır (Genç ve Mihmanlı 2014). Çalışma grubumuzda iki annenin gebelik sürecinde alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Bu gebelerin bebeklerinin ikisinde de GİS anomalisi mevcuttu. Gebelikte alkol kullanımıyla GİS anomalileri ilişkisi hakkında literatürde yeterli veri olmadığından daha geniş hasta gruplarıyla araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Literatüre bakıldığında, ülkemizde kadınlar ve gebeler arasında madde kullanımını inceleyen çalışmalar az sayıdadır. Ülkemizde yapılan çalışmaları incelediğimizde; Sivas ilinde yapılan bir çalışmada uçucu madde kullanma oranı kadınlarda %16,3, erkeklerde %9,3, kanabis kullanma oranı kadınlarda %1,6, erkeklerde %2,1 olarak bulunmuştur (Doğan 2001). Bir diğer çalışmada ise kanabis kullanımı erkeklerde %2 oranında bulunurken kadınlarda kanabis kullanımına hiç rastlanmamış, inhalan kullanımı erkeklerde %9, kadınlarda %1, diğer ilaçlar ise erkeklerde %8, kadınlarda %7 olarak belirlenmiştir (İzci ve Bilici 2015). Eroin bağımlısı annelerde, perinatal mortalite, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek riski artmıştır (Genç ve Mihmanlı 2014). Bizim çalışmamızda da yalnızca bir anne gebelikte eroin kullanmıştı ve literatürle uyumlu olarak bebeğinde düşük doğum ağırlığı mevcuttu. Eroin kullanan annenin bebeğinde Ebstein anomalisi görüldü fakat literatüre bakıldığında eroin kullanımıyla söz konusu anomali arasında bir ilişki bulunmamaktadır.

Gebelikte folik asit replasmanının SSS anomalilerinin özellikle nöral tüp defektlerinin gelişiminin önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamıza dahil olan malformasyonlu bebeklerin 11'inin annesi gebelikte ve öncesinde folik asit kullanmamıştı. Bu 11 hastanın hepsinin de SSS malformasyonu (NTD) mevcuttu ve gebelikte folik asit replasmanı almayan annelerin bebeklerinde SSS anomalisi gelişme riskindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Malformasyonları etkileyen etmenlerin incelenmesinde cinsiyet açısından bakıldığında literatürle de benzer şekilde erkeklerin kız olgulara göre daha yüksek oranlarda malformasyonlu olduğu görülmüştür. Çalışmamıza dahil olan 423 malformasyonlu hastanın 252'si erkek (%59), 171'i (%41) ise kız cinsiyetteydi. Bu oran ülkemizde Özdil'in (2012) 12.053 olguyla yakın zamanda yaptığı çalışmayla da örtüşmektedir. Çalışmamızda ayrıca sistemlere ve cinsiyete göre olgular incelendiğinde, erkek cinsiyette en sık rastlanan anomaliler GÜS anomalileri, kız cinsiyette ise SSS anomalileriydi. GÜS ve GİS malformasyonları erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,018$). Erkek cinsiyette görülen en sık izole anomali hidronefroz, kız cinsiyette ise meningomyeloseldi. Garne ve arkadaşları (2009) tarafından Avrupa'da yapılan bir çalışmada da konjenital hidronefroz ve renal anomaliler erkeklerde daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Bizim çalışmamız da bu sonuçla uyumludur. SSS anomalileri genel olarak erkeklerde daha fazla görülürken buna mukabil çalışmamızdaki kız cinsiyete sahip olgularda en sık görülen anomaliler de yine SSS anomalileriydi. Ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada da benzer olarak SSS anomalileri erkek cinsiyette daha fazla görülmüştür (Buğday 2020, Halis 2020). Sindirim sistemi anomalileri için literatürde farklı bilgiler verilmektedir; İran'da yapılan bir çalışmada GİS malformasyonları kızlarda daha yüksek saptanırken, Amerika'da ise erkeklerde daha yüksek oranlarda saptanmıştır (Golalipour ve ark. 2007, Mac Bird ve ark. 2009). Farklı çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar hasta sayısı ve malformasyonlara etki eden diğer faktörlerin farklılığından kaynaklanabilir.

Doğumsal malformasyonlu bebeklerin yaklaşık %12.5'i prematüre doğmaktadır (Rasmussen ve ark. 2001, Hoyert ve ark. 2006). Preterm bebekler term bebeklere göre iki kat daha fazla doğumsal anomali taşıma riskine sahiptir (Honein ve ark. 2009). Çalışmamızda tüm malformasyonların %45'i preterm bebeklerde görülmüştür. Bu sonuç ülkemizde Özdil'in 2012'de yaptığı geniş hasta tabanlı çalışmasıyla uyumludur. Organ sistemlerine bakıldığında preterm doğum ve doğumsal anomali ilişkisi en çok KVS anomalilerinde görülmüştür ($p=0,008$). SSS anomalileri ise daha çok term bebeklerde görülmüştür. Amerika'da 13 eyaletten verilerin dahil edildiği bir analizde KVS ve SSS

anomalileri daha çok term bebeklerde, GİS anomalileri ise preterm bebeklerde sık saptanmıştır (Honein ve ark. 2009). Bizim çalışmamızda da benzer olarak GİS anomalileri preterm bebeklerde, SSS anomalileri term bebeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur ($p=0,025$ ve $p=0,004$). Bununla birlikte, KVS anomalilerinin görülme olasılığının pretermelerde daha yüksek saptanmasıyla Honein ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmadan ayrılmaktadır. Sonuçlardaki farklılıkların sebebi hasta sayılarındaki ve anomalilerin oluşumunda etkili çevresel faktörlerdeki değişkenliklerden dolayı olabilir.

Fetal büyüme doğuştan malformasyonlu fetüslerin büyük bir çoğunluğunda etkilenmektedir (Nikkilä ve ark. 2007). İntrauterin gelişme geriliği olan malforme fetüslerde özellikle sindirim sistemi, genital organlar ve kas-iskelet sisteminin etkilendiği görülmüştür (Montes-Núñez ve ark. 2011). KKH olan yenidoğanların (büyük arter transpozisyonu, Fallot tetralojisi, hipoplastik sol kalp ve aort koarktasyonu gibi) özellikle ağırlık açısından anormal fetal gelişim gösterdiği saptanmıştır (Rosenthal 1996). Çalışmamızda malformasyonlu olgular doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldıklarında olguların 266'sı (%62) 2500 ile 4000 gram arasında, 113'ü (%26) 1500 ile 2500 gram arasında, 44'ü (%12) 1500 gram altında ağırlıklara sahipti. Bu sonuçlar ülkemizde bir üniversite hastanesinde yapılan ve 11.434 canlı doğumun incelendiği çalışmayla benzerdir (Özdil 2012). Çalışmamızda ayrıca SSS ve KVS anomalileri doğum ağırlığı 2500 gr. ve üzeri olan bebeklerde anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p=0,012$ ve $p=0,001$). Ülkemizde Ankara bölgesinde yapılan ve 329 adet SSS anomalili olgunun incelendiği çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak ortalama doğum ağırlığı 3045 gr. olarak bildirilmiştir (Halis 2020). Yine ülkemizde 2012 yılında konjenital kalp hastalıklarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak konjenital kalp hastalıklarının normal doğum ağırlığındaki bebeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (Bulut ve ark. 2012).

PDA insidansı prematüre bebeklerde %20 ile %60 arasında değişmektedir ve bu insidans doğum ağırlığıyla ve gebelik haftasıyla ters orantılıdır. 1500 gr'ın altında doğan bebeklerde prevalans %50'ye kadar yükselmektedir (Dinç ve Soylu 2020). Çalışmamıza dahil olan olguların 27'sinde PDA anomalisi mevcuttu. Literatürle uyumlu olarak preterm bebeklerde anlamlı oranda daha fazla saptandı, tüm PDA olgularının %63'ü preterm bebeklerdi ($p=0,001$). Yine literatüre uygun şekilde tüm PDA olgularının %56'sı çok düşük doğum ağırlığına sahipti ($p=0,001$).

Çalışmamıza dahil olan olguların anne yaşına göre dağılımına bakıldığında büyük çoğunluğunun 35 yaş altı anneden doğduğu görülmektedir (%80). Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda maternal yaş ile konjenital anomali arasındaki ilişki

incelendiğinde anomalili olguların en sık 21-30 yaş grubunda olduğu görülmektedir (Biri ve ark. 2005, Kurdoğlu ve ark. 2009). Çalışmamızın sonuçları, mevcut çalışmalarla uyumlu görünmektedir. İleri anne yaşı fetal anomalilerin etyolojisinde rol alan faktörlerden biri olsa da, anomalilerin daha çok genç anne bebeklerinde görülmesi tüm hastalara ayrıntılı prenatal tanı ve takibin yapılması gerekliliğini göstermektedir.

İleri anne yaşının kromozom bozukluğu riskini arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte, ileri anne yaşı konjenital kalp hastalıklarıyla da ilişkili bulunmuştur (Gill ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda da, 35 yaş ve üzerindeki annelerin bebeklerinde en sık KVS anomalileri saptandı ve bu annelerin bebeklerinde KVS anomalisi görülmesi istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,001$). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak toplam 23 adet kromozom anomalisi olan bebek doğuran annenin %60'ı 35 yaş ve üzerindeydi. Yine Down sendromlu bebek doğuran toplam 19 annenin %63'ü 35 yaş ve üzerindeydi.

Down sendromlu yenidoğanların yaklaşık yarısında KKH görülmektedir (Uğuz 2019). Bizim çalışmamızda ise konjenital kalp anomalisi saptanan 99 olgunun 15'inde (%15,1) Down sendromu teşhis edilmiştir. Down sendromlu hastalarda en sık saptanan doğumsal kalp hastalıkları daha çok atriyoventriküler septal defektler ve konotrunkal defektlerdir. Diğer taraftan tüm AVSD vakalarının da %59-72'si Down sendromu olgulardır (Kuzucu ve ark. 2008). Amerika Birleşik Devletleri'nde 227 Down sendromlu olguyla yapılan bir çalışmada da Down sendromu olgularında en sık görülen konjenital kalp anomalileri, sırasıyla AVSD (%45), VSD (%35), ASD (%8) ve patent duktus arteriozus (%7) olarak saptanmıştır (Freeman ve ark. 1998). Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalarla benzer olarak Down sendromlu olgularda en sık saptanan anomaliler KVS anomalileriydi ve KVS içinde de en sık AVSD (%52,3) saptandı.

Down sendromu, sayısal kromozomal anomaliler arasında en sık görülen kromozomal anomalidir. Görülme sıklığı 1/600- 1/800 arasındadır (Mehtap ve ark. 2014). Çalışmamızda Down sendromu sıklığı %4,9 olarak saptandı. Literatür ile karşılaştırdığımızda Down sendromu sıklığı daha yüksekti. Down sendromu sıklığının daha fazla olması, Down sendromu saptanan olguların anne yaşının ileri olmasından ve Down sendromu gelişimine etki edecek diğer genetik ve çevresel etmenlerin farklılığından olabilir.

Edward sendromlu bebeklerin en karakteristik özellikleri intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, mikrognati, düşük kulaklar, ekstremitte anomalileri gibi özelliklerdir. Yapılan incelemelerde bu bebeklerin %90'ından fazlasında kalp anomalileri ve yine önemli bir kısmında böbrek ve sindirim sistemi patolojileri ve multipl anomaliler saptanmıştır (Rosa ve ark. 2013). Trizomi 13'te de diğer trizomilerde olduğu gibi kalp, SSS, sindirim sistemi ve

diğer sistemlere ait anormallikler yüksek oranda bulunur (Reçber ve Özen 2005). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak trizomi 18 ve 13'ü bulunan toplam dört hastanın hepsinde de çoklu malformasyon saptandı. Trizomili hastalarda çoklu anomali görülme olasılığı istatistiksel olarak da anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$).

Akraba evlilikleri özellikle genetik temelli konjenital anomalilerin ortaya kolaylaştırıcı bir etmen olabilir. Akraba evlilikleri gelişmemiş ülkelerde ve sosyo-ekonomik koşulların bozuk olduğu bölgelerde daha yüksek oranlarda görüldüğünden ortaya çıkan sonuçlarda hangi faktörün daha etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir (Elibüyük 1989). Çalışmamızdaki 423 adet konjenital anomalili olgunun 53'ünde ebeveynler arası farklı derecelerde akrabalık öyküsü mevcuttu (tüm olguların %12,5'i). Afyonkarahisar ilinde akraba evlilikleri ve bunun doğumsal anomaliler ile ilişkisi hakkında yapılan bir araştırmada, akraba evliliği sıklığı oranının %19,6 olduğu gözlemlenmiştir (Şamlı ve ark. 2006). Düzce'de yapılan bir araştırma da akraba evliliği oranı %20,1, Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada ise akraba evliliği oranı %49,6 olarak bildirilmiştir (Şimşek ve ark. 2003; Dağlı ve ark. 2010). Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızda akraba evliliği oranı daha düşük bulunmuştur.

Çoğul gebeliklerde konjenital anomalilerin daha sık olduğu bilinmektedir (Piro ve ark. 2020). Ayrıca antepartum ve postpartum kanama, preeklampsi, eklampsi ve prematür doğum çoğul gebeliklerde daha fazla görülmektedir (Özel 2019). Çalışmamıza dahil olan olguların 17'sinin çoğul gebelik öyküsü mevcuttu (tüm olguların %4'ü). Çoğul gebeliklerin hepsi ikiz gebelikti. Çoğul gebelik öyküsü olan hastalarımızda en sık tutulan sistem KVS (%35), en sık görülen izole anomali ise PDA (%23) idi. Ayrıca çoğul gebelik öyküsü olan olgularda literatürle uyumlu şekilde prematüre doğum görülmesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

Daha önceki gebelik sayısının konjenital anomalilerle ilişkisini gösteren doğrudan bir çalışma yoktur. Bununla birlikte grandmultiparitenin malprezentasyon, ilerlemeyen travay, plasenta previa, plasenta dekolmanı, uterus rüptürü ve postpartum hemorajiye neden olabileceği bilinmektedir (Alsammani ve Ahmed 2015). Çalışmamızda konjenital malformasyonlar en sık multipar annelerin çocuklarında görülmüştür. Etiyopya'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (Mekonen ve ark. 2015). En az konjenital malformasyon ise grandmultipar annelerin çocuklarında saptanmıştır. Bu konuda daha geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ailede hastalık öyküsü özellikle genetik temelli ve multifaktöryel kalıtım gösteren hastalıklarda diğer aile bireyleri açısından risk faktörüdür. Orofasiyal yarıkların Mendelian

kalıtımla ortaya çıkabilecekleri gibi kromozomal anomaliler ve teratojenlerin etkisiyle de oluştukları gösterilmiştir. (Gritli-Linde 2008). Toplam 423 konjenital anomalili olgunun 15'inde (%3,5) kardeşte de konjenital malformasyon öyküsü mevcuttu. Kardeşte malformasyon öyküsü olan 15 hastanın 11'inde aynı sistemler etkilenmişti. En sık tekrarlayan anomali ise yarı damak anomalisiydi (kardeş öyküsü olanların %20'si). Konjenital malformasyonların gelişiminde ailede malformasyon öyküsünün varlığıyla ilgili geniş hasta tabanlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Literatürde ölü doğum olgularında ilk sırada SSS malformasyonlarının saptandığı, yenidoğan döneminde ise en sık kardiyovasküler ve pulmoner malformasyonların ölüme yol açtığı belirtilmiştir (Al-Gazali ve ark. 1995). Avrupa'da da perinatal mortaliteye neden olan en sık konjenital anomali grubu konjenital kalp hastalıkları (anomaliye bağlı perinatal ölümlerin %26'sı) ve SSS malformasyonları (anomaliye bağlı perinatal ölümlerin %21'i) olarak bildirilmiştir (De Galan-Roosen ve ark. 1998). İzole olarak konjenital diyafragma hernilerinin günümüzde hala mortalitesi yüksektir (Çelmeli ve ark. 2015). Celayir ve arkadaşlarının (2008) ülkemizde yaptığı bir çalışmada konjenital diyafragma hernisinde mortalite oranı %73 olarak saptanmıştır. Çalışma grubumuzdaki olguların 54'ünde (%13) yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında çeşitli nedenlerle ölüm gerçekleşmiştir. Ölen bebeklerde en sık rastlanan anomaliler literatürle uyumlu olarak KVS anomalileriydi ve tüm ölenlerin %31'ine tekabül ediyordu. En az saptanan anomali ise kas-iskelet anomalileriydi (tüm ölenlerin %4'ü). Ölen bebeklerde izole anomali olarak en sık konjenital diyafragma hernisi saptandı. SS malformasyonu olan 29 olgunun 12'sinde yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında ölüm gerçekleşti (%41). Bu olguların hepsi de konjenital diyafragma hernisi olgularıydı. SS anomalilerinin yüksek oranda ölümle sonuçlanması istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,01$). Bütün bu veriler birlikte değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olduğu görüldü.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören toplam 4860 hasta araştırıldı, 423 olguda konjenital malformasyon saptandı. Yatan hastalarda malformasyon görülme sıklığı %8,7 olarak hesaplandı.
2. Malformasyonlu olgularda çoklu anomali varlığı %13,4 olarak saptandı.
3. Konjenital malformasyonu olan olguların %89 oranında sezaryen doğum şekliyle doğduğu görüldü.
4. Olguların %56'sı antenatal olarak tanı almıştı. Antenatal tanı alma oranı en yüksek anomaliler SSS anomalileriydi, tüm SSS anomalilerinin %76'sı antenatal tanı almıştı ve bu oran istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,001$).
5. Organ sistemlerine göre malformasyonların dağılımına bakıldığında en sık etkilenen sistem KVS idi (%23,8). Bunu sırayla SSS (%21,6), GÜS (%17,7), GİS (%12,5), baş-boyun-yüz (%11,5), kas-iskelet (%7) ve SS (%6) anomalileri izledi. En sık saptanan izole anomali hidronefrozdü (%11,5).
6. Çalışma grubumuzda en sık görülen maternal hastalık gestasyonel ve/veya pregestasyonel diyabetti; tüm gebeler içinde sıklığı %9,2 olarak hesaplandı. Diyabetik annelerin çocuklarında en sık genitorüner sistem anomalileri ardından da SSS anomalileri mevcuttu. Diyabetik annelerin çocuklarında SSS malformasyonları, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,001$).
7. Konjenital anomalili olguların annelerinde gebelikteki enfeksiyon oranı %8,5 olarak saptandı. En sık görülen enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonuydu. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren gebelerin çocuklarında GÜS malformasyonu görülmesi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,007$). Ayrıca Covid-19 enfeksiyonu geçiren gebelerin bebeklerinde SSS malformasyonu anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,044$).
8. Gebelikte ilaç kullanım oranını %17,7 olarak belirlendi. Maternal ilaç kullanım öyküsü olan olgularda en sık KVS anomalileri görülmüştü.
9. Maternal sigara kullanım oranını %7,3 olarak saptandı. Sigara kullanan gebelerin çocuklarında en sık görülen anomaliler SSS anomalileriydi.
10. Gebelikte alkol tüketim oranı 4,7/1000 olarak saptandı.
11. Maternal madde bağımlılığı oranı 2,3/1000 olarak hesaplandı. Madde bağımlılığı öyküsü olan olguda literatürle uyumlu olarak düşük doğum ağırlığı mevcuttu.

12. Çalışmamızda folik asit replasmanı almayan olguların oranı %2,6 olarak saptandı. Bu olguların tamamında nöral tüp defekti görülmüştü. Folik asit replasmanı almayan olgularda NTD görülmesi istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,001).
13. Çalışmamıza dahil olan olguların 252'si erkek (%59), 171'i (%41) ise kız cinsiyetteydi. Erkek cinsiyette en sık rastlanan anomaliler GÜS anomalileri, kız cinsiyette ise SSS anomalileriydi. Erkek cinsiyette görülen en sık izole anomali hidronefroz, kız cinsiyette ise meningomyeloseldi. GÜS ve GİS malformasyonları erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,001 ve p=0,018).
14. Çalışmamızda tüm malformasyonların %45'i preterm bebeklerde görüldü. Preterm bebeklerde KVS ve GİS anomalilerinin ortaya çıkması anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0,008 ve p=0,025). SSS anomalileri daha çok term bebeklerde görüldü (p=0,004).
15. Çalışmamızdaki malformasyonlu olguların %62'si normal doğum ağırlığında, %26'sı düşük doğum ağırlığında ve %12'si çok düşük doğum ağırlığında idi. SSS ve kardiyovasküler anomalilerin normal doğum ağırlığındaki bebeklerde görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,012 ve p=0,001).
16. Çalışma grubumuzda tespit edilen PDA anomalilerinin %63'ü preterm bebeklerde görülmüştü ve yine %56'sı çok düşük doğum ağırlığına sahipti. Bu iki parametre istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0,001 ve p=0,001).
17. Çalışmamıza dahil olan konjenital malformasyonlu olguların %80'inin 35 yaş altı anneden doğduğu görüldü. Anne yaşı 35 ve üzerindeki olgularda en sık KVS anomalileri saptandı ve bu annelerin bebeklerinde KVS anomalisi görülmesi istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0,001). Ayrıca kromozom anomalili olguların %60'ı 35 yaş ve üzeri anneden doğmuştu.
18. Konjenital malformasyonlu olguların %4,9'u Down sendromluydu. Down sendromlu olgularda en sık KVS anomalileri (%71,4) görüldü. En sık görülen izole anomali ise AVSD idi (%52,3).
19. Çalışma grubumuzdaki olgularda iki adet trizomi 13 (%0,5) ve iki adet trizomi 18 (%0,5) mevcuttu. Bu olguların tamamında çoklu anomali mevcuttu ve bu istatistiksel olarak da anlamlı saptandı (p=0,001).
20. Konjenital anomalili 423 olgunun 53'ünde (%12,5) ebeveynler arası akrabalık öyküsü mevcuttu.
21. Çalışmamıza dahil olan olguların 17'sinde (%4) çoğul gebelik saptandı. Çoğul gebeliklerin hepsi ikiz gebelikti. Çoğul gebelik öyküsü olan hastalarımızda en sık

tutulan sistem KVS (%35), en sık görülen izole anomali ise PDA (%23) idi. Fakat bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Çoğul gebelik öyküsü olan olgularda prematüre doğum görülme olasılığını istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

22. Konjenital malformasyonların anneleri daha önceki doğum sayısına göre kıyaslandığında yüksek oranda multipar anneler olduğu görüldü (%64,7).
23. Toplam 423 konjenital anomalili olgunun 15'inde (%3,5) kardeşte de konjenital malformasyon öyküsü mevcuttu. Kardeşte malformasyon öyküsü olan 15 hastanın 11'inde (%73,3) aynı sistemler etkilenmişti. En sık tekrarlayan anomali ise yarık damak anomalisiydi.
24. Çalışma grubumuzdaki olguların %13'ünde yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında çeşitli nedenlerle ölüm gerçekleşti. Ölen bebeklerde en sık rastlanan anomaliler KVS anomalileriydi (%31). En az saptanan anomali ise kas-iskelet anomalileriydi (%4). Ölen bebeklerde izole anomali olarak en sık konjenital diyafragma hernisi saptandı (%22,2). SS malformasyonu olan olguların %41'inde yenidoğan yoğun bakım yatışı esnasında ölüm gerçekleşti. SS anomalilerinin yüksek oranda ölümle sonuçlanması istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,01$).
25. Konjenital malformasyonlar yenidoğan ve çocukluk çağı ölümlerinin, kronik hastalıkların ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Doğru ve erken tanı, gerek tıbbi terminasyon kararı için gerekse canlı doğan olgularda tedavi ve prognoz için önemli olduğu kadar, sonraki gebeliklerde prenatal tanı ve koruyucu hekimlik açısından da önemlidir. Bu çalışma sonucunda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olan bebeklerde malformasyon oranı %8,7 olarak saptandı. En sık görülen anomaliler KVS anomalileriydi. İzole olarak en sık görülen anomali ise hidronefrozu. Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu geçiren gebelerin çocuklarında GÜS malformasyonları ve Covid-19 enfeksiyonu geçiren gebelerin bebeklerinde SSS malformasyonlarının görülmesi göze çarpmaktaydı. Ayrıca preterm bebeklerde KVS ve GİS anomalilerinin ortaya çıkması ve SS malformasyonlarının ise yüksek oranda ölümle sonuçlanması diğer öne çıkan bulgular arasındaydı. Genel olarak konjenital malformasyon sıklığının belirlenmesi ve etiyolojide etkili olabilecek faktörlerin saptanıp buna göre önlemler alınması gerek morbidite ve mortalitenin azaltılması gerekse toplumların sosyoekonomik refahının artmasında önemli bir rol oynayacaktır.

7. KAYNAKLAR

- Abdirad I, KhousH KM, Farokh EH. The prevalence at birth of overt congenital anomalies in Urmia, Northwestern Iran. *Arch Iranian Med* 2008; 11 (2): 148 – 151.
- Afshan A. Triple X syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2012; 62(4): 392.
- Ajao AE, Adeoye IA. Prevalence, risk factors and outcome of congenital anomalies among neonatal admissions in OGBOMOSO, Nigeria. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 1-10.
- Ak F. Aile hekimliği ve gebelikte enfeksiyonlar. *Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics.* 2014; 5(5): 81-94.
- Akarsu S, Kurt ANÇ, Kurt A, Yılmaz E, Aygün AD. Diyabetik anne bebeğinde klinik ve laboratuvar bulguları. *Fırat Tıp Dergisi.* 2008; 13(3): 199-204.
- Akgün N, Ayla E, Duvan C. Biyokimyasal aneoploidi tarama testleri. *J Gynecol Obstet Neonatol.* 2016; 13(3): 125-9.
- Aksoy F. Konjenital anomaliler: Tanımlama, sınıflama, terminoloji ve anomalili fetusun incelenmesi. *Türk Patol Dergisi.* 2001; 17: 57-62.
- Aksu M, Erbaş O. Patau sendromu (Trizomi 13): Olgu sunumu. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi.* 2016; 2(1): 56-9.
- Al-Agha R, Firth R, Byrne M, Murray S, Daly S, Foley M et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DMP): results from combined diabetes–obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995–2006). *Ir J Med Sci.* 2012; 181(1): 105-9.
- Al-Gazali L, Dawodu A, Sabarinathan K, Varghese M. The profile of major congenital abnormalities in the United Arab Emirates (UAE) population. *J Med Genet.* 1995; 32(1): 7-13.
- Al Kaissi A, Klaushofer K, Grill F. Caudal regression syndrome and popliteal webbing in connection with maternal diabetes mellitus: a case report and literature review. *Cases J.* 2008; 1(1): 1-4.
- Allred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (6): CD009925.
- Alsammani MA, Ahmed SR. Grand Multiparity: Risk factors and outcome in a tertiary hospital: a comparative study. *Mater Sociomed.* 2015; 27(4): 244-7.
- Altaş M, Aras M, Altaş Z, Aras Z, Serarslan Y, Yılmaz N. Nöral tüp defektli hastalara retrospektif bakış. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2012; 3(09): 22-8.
- Altıparmak S, Altıparmak O, Avcı HD. Manisa'da gebelikte sigara kullanımı; yarı kentsel alan örneği. *Turk Toraks Dergisi.* 2009; 10(1).

- Altunyurt S. Koryon Villus Örneklemesi, Amniosentez ve Kordosentez. *J Clin Obstet Gynecol.* 2002; 12(4): 303-5.
- Apak, M. Tıbbi genetik ve genetik hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediatric.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2002. s. 135-162.
- Aryasinghe L, Moezzi D, Ansari T, Mathew E, Sharbatti S, Shaikh R. Congenital anomalies at birth: A hospital based study in UAE. *J Nepal Paedr Soc.* 2012; 32(2): 105-12.
- Balcı O, Gezginç K, Acar A. Prenatal tanı yöntemleri. *Kadın Doğum Dergisi.* 2006; 5(1): 999-1005.
- Balcı O, Taviloğlu ZŞ, Yılmaz AF, Coşkun ME, Varan C, Almacioğlu M et al. Üniversite hastanemizde konjenital anomalilerin görülme sıklığı ve dağılımı. *Gaziantep Med J.* 2012; 18(2): 81-4.
- Baruah J, Kusre G, Bora R. Pattern of gross congenital malformations in a tertiary referral hospital in Northeast India. *Indian J Pediatr.* 2015; 82(10): 917-22
- Bayhan G, Yalınkaya A, Yalınkaya Ö, Gül T, Yayla M, Erden A. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde konjenital anomali görülme sıklığı. *Perinatoloji Dergisi.* 2000; 8(4): 99-103.
- Bell R, Glinianaia S, Tennant P, Bilous R, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012; 55(4): 936-47.
- Bıçakçı BC. Radyasyonun fetus üzerine etkileri. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2009; 24(4): 185-90.
- Bilen E, Yüksel M, Köse S, Tola E, Sezik M. Gebeliğin 11-14 haftasında karyotipleme amaçlı koryon villüs biyopsisi: 42 olgunun değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2015; 6(1): 1-3.
- Biri A, Onan M, Korucuoğlu Ü, Taner M, Tıraş MB, Himmetoğlu Ö. Bir üniversite hastanesinde konjenital malformasyonların görülme sıklığı ve dağılımı. *Perinatoloji Dergisi.* 2005;13(2): 86-90.
- Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;125C(1):12-21.
- Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, Zhang Y, Sunderam S, Cohen B et al. Assisted reproductive technology and birth defects among liveborn infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. *JAMA Pediatr.* 2016; 170(6): e154934-e.

- Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H et al. 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*. 2008; 115(6): 689-96.
- Bozkaya ÖG. Pediatrik genetik. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008; 22(3): 171-9.
- Brent RL. How does a physician avoid prescribing drugs and medical procedures that have reproductive and developmental risks? *Clin Perinatol*. 2007; 34(2): 233-62.
- Buğday R. Kliniğimizdeki konjenital anomali tiplerinin, dağılımının ve konjenital anomalili bebek doğuran gebelerin klinik ve demografik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi: 5 yıllık tersiyer merkez deneyimi. [Uzmanlık Tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi; 2020.
- Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLOS Medicine*. 2009; 6(5): e1000061.
- Bulut G, Ballı Ş, Atlıhan F, Meşe T, Çalkavur Ş, Olukman Ö. Yenidoğan servisinde izlenen doğumsal kalp hastalığı olanların retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2012; 2(3), 141-147.
- Büyüktiryaki M, Nilüfer O, Bezirganoğlu H, Şimşek GK, Canpolat FE, Nurdan U. Amniotik Band Sendromu Olan Bir Yenidoğan Olgusu. *J Gynecol Obstet Neonatol*. 2016; 13(1): 38-40.
- Cavadino A, Morris JK. Revised estimates of the risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(4): 953-8.
- Celayir CA, Gence A, Gül C, Pelin K. Konjenital diyafragma hernisinin prenatal tanılması erken yoğun bakımı sağlar fakat yaşam oranını değiştirmez. *Çocuk Cerrahisi Dergisi*. 2008; 22(1): 25-8.
- Cengiz B, Söylemez F. Gebelik ve idrar yolu enfeksiyonları. *J Clin Obstet Gynecol*. 2001; 11(6): 441-5.
- Crane J, Keough M, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Effects of environmental tobacco smoke on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2011; 118(7): 865-71.
- Collins VR, Muggli EE, Riley M, Palma S, Halliday JL. Is Down syndrome a disappearing birth defect? *J Pediatr*. 2008; 152(1): 20-4. e1.

- Comstock CH, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Saade GR, Berkowitz RL et al. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening? *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(3): 843-7.
- Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(sup1): 25-9.
- Costa CMS, Gama SGN, Leal MC. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica.* 2006; 22(11): 2423-31.
- Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 78(2): 151-61.
- Çakmak B, Hısım Y, Aysal T, Özsoy Z, Demirtürk F. Major konjenital anomaliler: Gaziosmanpaşa Üniversitesi üç yıllık deneyim. *Gaziosmanpaşa Tıp Dergisi.* 2012; 4(3): 24-8.
- Çatak B, Öner C, Sütlü S, Kılınç S. Konjenital malformasyonlu bebek doğurma sıklığı ve etkileyen faktörler. *TAF Prev Med Bull* 2014;13(6):445-450
- Çelmeli F, Palancı AN, Şahin M, Saz EU, Türkkahraman D. Geç başlangıçlı konjenital diyafragma hernisi; üç olgunun sunumu. *J Pediatr Res.* 2015; 2(1): 105-8.
- Çetinkaya AK, Uraş N, Dilmen U. Perinatal ve neonatal mortalite. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 2013; 10(40): 1660-1664.
- Dağlı SÇ, Şahin RO, Danışman F, Filiz D, Çeler A, Çelik D, et al. Düzce ili Yığılca ilçe merkezinde akraba evliliği sıklığı ve etkileyen faktörler. *Duzce Med J.* 2010; 12(2): 36-41.
- Dalgliesh G, Aitken D, Lyall F, Howatson A, Connor J. Placental and maternal serum inhibin-A and activin-A levels in Down's syndrome pregnancies. *Placenta.* 2001; 22(2-3): 227-34.
- De Galan-Roosen A, Kuijpers J, Meershoek A, Van Velzen D. Contribution of congenital malformations to perinatal mortality: A 10 years prospective regional study in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 80(1): 55-61.
- De Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. *Am J Med Genet A.* 2015; 167(4): 756-67.
- De Walle HE, de Jong-van den Berg L. Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64(5): 539-43.
- Demir GÜ. Dismorfik hastaya yaklaşım. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg.* 2022; 15((Özel Sayı-1) 21. Mersin Pediatri Günleri Bildiri Kitabı): 91-93.

- Dikensoy E, Cebesoy F, Öztürk E, Uğur M, Balat Ö, Kutlar A ve ark. Gaziantep Üniversitesi'nin ilk koryonik villus biyopsisi sonuçları: Bir yıllık analiz. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*. 2010;7(4) 267 - 272
- Dilli D, Ceylaner S, Bostancı İ, Tök Ö, Dallar Y. CHARGE asosiasyonu: Bir olgu sunumu. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004; 46: 260-3.
- Dinç SA, Soylu H. Prematüre Yenidoğanlarda patent duktus arteriyozus. *Chron Precis Med Res*. 2020; 1(1): 26-33.
- Dreier JW, Andersen A-MN, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics*. 2014; 133(3): e674-e88.
- Doğan O. Sivas ilindeki lise öğrencilerinde madde kullanımı yaygınlığı. *Bağımlılık Dergisi*. 2001; 2(2): 53-6.
- Dursun A, Zenciroglu A, Hakan N, Karadağ N, Karagöl BS, Aydın B et al. Distribution of congenital anomalies in a neonatal intensive care unit in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27(10): 1069-74.
- Edward S. Tobias, Michael Connor, Malcolm Ferguson-Smith. *Tıbbi Genetiğin Esasları*(Çeviri editörü:Prof. Dr. Uğur Özbek). 1. baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2014. p. 90–114
- Egbe A, Lee S, Ho D, Uppu S. Effect of race on the prevalence of congenital malformations among newborns in the united states. *Ethn Dis*. 2015; 25(2): 226-31.
- Ekanem TB, Okon DE, Akpantah AO, Mesembe OE, Eluwa MA, Ekong MB. Prevalence of congenital malformations in Cross River and Akwa Ibom states of Nigeria from 1980–2003. *Congenit Anom*. 2008; 48(4): 167-70.
- Ekici C. Preimplantasyon genetik tanı. *Annals of Health Sciences Research*. 2014; 3(2): 49-53.
- Elibüyük Z. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi genetik ünitesine başvuran hastalarda akraba evliliği ve tıbbi sonuçlarının incelenmesi. [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 1989.
- Elmas M. Down sendromlu olgularda prenatal bulgular. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2021; 22(4): 272-7.
- Ergün Y. Teratolojik ilaçlara maruziyet ve risk analizi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016; 11(1).
- Eryılmaz S. Konjenital ekstremitte anomalilerinin etiyolojik sınıflaması. [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 1998.

- Esmer AÇ, Yüksel A. Prenatal tanı sonrası gebeliklerin sonlandırılması ve yasal durum. *TJPH*. 2012; 10(Özel Sayı): 83-93.
- Eurocat. Central Registry Agency for Health and Consumers ECWCC for the S of CA. EUROCAT Annual Surveillance Report. 2014. p. 12.
- Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JL, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*. 2017; 357: j2249
- França GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo EH, Pedi VD et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*. 2016; 388(10047): 891-7.
- Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1998; 80(3): 213-7.
- Garne E, Loane M, Wellesley D, Barisic I, Group EW. Congenital hydronephrosis: prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. *J Pediatr Urol*. 2009; 5(1): 47-52.
- Genç S, Mihmanlı V. Madde bağımlılığı ve gebelik. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2014; 30(2): 120-3.
- Gezginç K, Karataylı R, İçen MS, Acar A. Evaluation of fetal congenital anomalies after 23 weeks of gestation: clinical analysis of 444 cases. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2011; 17(3): 142-5.
- Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168(5): 1339-44.
- Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J et al. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997–2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012; 94(12): 1010-8.
- Golalipour MJ, Mobasher E, Hoseinpour K-R, Keshtkar AA. Gastrointestinal malformations in Gorgan, North of Iran: epidemiology and associated malformations. *Pediatr Surg İnt*. 2007; 23: 75-9.
- Goldberg JD. Routine screening for fetal anomalies: expectations. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004; 31(1): 35-50.
- Gorlin RJ, Allem MV, Barness EG. Disruptions. In: Barnes EG, ed. *Atlas of Fetal and Infant Pathology*. St. Louis; Mosby; 1998; p. 25-47.
- Gök S, Gök B, Çetin O. Kliniğimizde invazif prenatal tanı yöntemi olarak amniyosentez uygulanan olguların retrospektif değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2021; 14(1): 215-21.

- Göker A, Duman M, Gürpınar T, Muci E, Yıldırım Y, Erköseoğlu İ et al. Retrospective evaluation of the pregnant women consulted due to drug exposure during pregnancy. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik*. 2012; 22(2): 90-4.
- Göktolga GE, Kurtulgan HK, Çitli Ş, Sezgin İ. VATER asosiasyonu: Bir olgu sunumu. *Cumhuriyet Med J*. 2013; 35(2): 255-8.
- Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebak A. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2018; 39(4): 389-423.
- Gritli-Linde A. The etiopathogenesis of cleft lip and cleft palate: usefulness and caveats of mouse models. *Curr Top Dev Biol*. 2008; 84: 37-138.
- Güneş C, Göksüğü SB, Bekdaş M, Demircioğlu F. Trizomi 18 Sendromu: Olgu sunumu. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015; 31(2):109-111
- Güneş S, Ökten G, Kara N, Yiğit S, Tural Ş, Taşkın E et al. Konjenital malformasyonlu olgularda kromozomal anomaliler. *J Exp Clin Med*. 2005; 22(3): 113-8.
- Hall EJ, Giaccia AJ. Effects of radiation on the embryo and fetus. *Radiobiology for the radiologist*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 2006. p. 168-180.
- Hall JG. Developmental defect in stillborn and newborn infants. Dimmick JE, Kalousek DK; editors. *Developmental pathology of the embryo and fetus* Philadelphia: JB Lippincott company. 1992: 111-42.
- Habak PJ, Griggs, Jr RP. Urinary Tract Infection In Pregnancy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
- Halis N. Fetal santral sinir sistemi anomalilerin prenatal tanısı, neonatal sonuçlarının, postnatal kısa ve uzun dönem sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi. [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2020.
- Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML, Druschel C. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015; 103(2): 119-26.
- Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK et al. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 2013; 161(11): 2726-33.
- Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000; 343(22): 1608-14.

- Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N et al. The association between major birth defects and preterm birth. *Matern Child Health J.* 2009; 13(2): 164-75.
- Hoyert DL, Mathews T, Menacker F, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics.* 2006; 117(1): 168-83.
- İzci F, Bilici R. Gebelerde madde kullanımı: Görülme sıklığı ve etkileri. *Bağımlılık Dergisi.* 2015; 16(1): 26-34.
- Kaplan YC, Can H, Demir Ö, Karadaş B, Yılmaz İ, Temiz TK. İlaçların gebelikte kullanımlarına dair risk iletişiminde yeni dönem: FDA gebelik risk kategorileri değişiyor. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi.* 2014; 18(4): 195-198
- Karagöl BS, Karadağ N, Zenciroğlu A, Kundak AA, Okumuş N. Yenidoğan yoğun bakımında yedi yıllık diyabetik anne bebeği deneyimi. *Çocuk Dergisi.* 2012; 12(4): 169-76.
- Karabayır N, Atalay C, Adal E, Önal H, Diyabetik anne çocuklarında morbidite. *JOPP Derg.* 2011; 3(3):139-146.
- Karcaaltincaba D, Kandemir Ö, Yalvac S, Güvendağ GE, Yildirim B, Haberal A. Cigarette smoking and pregnancy: results of a survey at a Turkish women's hospital in 1,020 patients. *J Obstet Gynaecol.* 2009; 29(6): 480-6.
- Karkucak M. Kromozom anomalileri ve fertilité problemleri. *Androloji Bülteni.* 2016; 18(64): 33–39.
- Kazaura MR, Lie RT, Irgens LM, Didriksen A, Kapstad M, Egenaes J et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol.* 2004; 159(4): 358-63.
- Khalid Y, Ghina M, Fadi B, Fadi C, May K, Joseph R et al. Consanguineous marriage and congenital heart defects: A case-control study in the neonatal period. *Am J Med Genet A.* 2006; 140(14): 1524-30.
- Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88(10): 791-803.
- Korkmaz A, Akçören Z, Alanay Y, Özyüncü Ö, Yiğit Ş, Deren Ö, et al. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi 2001-2006 dönemi perinatal mortalite analizi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi,* 2010, 53.3: 175-88.
- Korkmazer E, Arslan E, Akkurt Ö, Temur M, Çift T. Nuchal translucency measurement: who is right, who is not? *Perinat J.* 2018; 26(2): 64-8.

- Korkut S, Şule Ö, Özyer ŞŞ, Tayman C, Çakar EŞ, Üstün YE. Down sendromunda izlem, prenatal izleminde karşılaşılan zorluklar. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2018; 15(2): 90-3.
- Kökenli FT. Gecikmiş puberte: erkeklerde gecikmiş puberte, tanı ve tedavisi. Ersoy B, editör. *Puberte ve Bozuklukları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.95-103
- Kulhan M, Kulhan NG, Naykı Ü, Naykı C, Uluğ P, Ata N. Erzincandaki ileri anne yaşı gebeliklerinin retrospektif analizi. *Van Tıp Dergisi*. 2017; 24(4): 272-8.
- Kurdoğlu M, Kurdoğlu Z, Küçükaydın Z, Kolusarı A, Adalı E, Yıldızhan R et al. Van yöresinde konjenital malformasyonların görülme sıklığı ve dağılımı. *Van Tıp Dergisi*. 2009; 16(3): 95-8.
- Kuzucu A, Vidinlisan S, Kibar AE, Ekici F, Alpan N, Çakır HT. Down sendromunda konjenital kalp hastalığı sıklığının ve ekokardiyografik bulguların değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi*. 2008; 18(3).
- Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel J et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG*. 2014; 121: 49-56.
- Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(2 Part 1): 202-9.
- Lisowski L, Verheijen P, Copel J, Kleinman C, Wassink S, Visser G et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis. *Herz*. 2010; 35(1):19-26.
- Lo YMD, Chiu RWK. Prenatal diagnosis: progress through plasma nucleic acids. *Nat Rev Genet*. 2007; 8: 71-7.
- Loane M, Dolk H, Bradbury I, Group aEW. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980–2002: a phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21(4): 363-9.
- Mac Bird T, Robbins JM, Druschel C, Cleves MA, Yang S, Hobbs CA et al. Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *J Pediatr Surg*. 2009; 44(8): 1546-51.
- Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case–control study. *BJOG*. 2007; 114(2): 170-86.

- Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL et al. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(2): 288-94.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353(19): 2001-11.
- Martínez-Frías M, Bermejo E, Frias J. Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Ame J Med Genet.* 2000; 90(3): 246-9.
- Mburia-Mwalili A, Yang W. Birth Defects Surveillance in the United States: Challenges and implications of international classification of diseases, tenth revision, clinical modification implementation. *Int Sch Res Notices.* 2014; 2014: 212874.
- Mehtap A, Zorlu P, Tülay T, Koca SB, Şenel S. Down Sendromlu hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2014; 8(2): 71-4.
- Mekonen HK, Nigatu B, Lamers WH. Birth weight by gestational age and congenital malformations in Northern Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 76.
- Mihmanlı V, Mihmanlı M. Diabetes mellitus ve gebelik. *Okmeydanı Tıp Dergisi.* 2015; 31(1): 17-22.
- Montes-Núñez S, Chávez-Corral DV, Reza-López S, Sanin LH, Acosta-Maldonado B, Levario-Carrillo M. Birth weight in children with birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91(2): 102-7.
- Moore KL, Persaud TUN, Torchia MG, editors. *The Developing Human Clinically Oriented Embryology.* 5 th ed. Philadelphia. W.B. Saunders company; 1993.
- Muñoz MM, Kilchemmann FC, Román NA, Baeza WB. Prevalence of congenital malformations in newborns in the Araucanía region. *Andes Pediatr.* 2022; 93(3): 383-91.
- Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006; 27(2): 141-69.
- Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, Palumbo O, Carella M, Baldassarre G et al. Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatrics.* 2017; 140(1).
- Nemutlu NT. Ankara ilinde reçetelenen ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerin izlenmesi ve farmakovijilans konusunda farkındalığın artırılması. [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2017.

- Nhoncane GC, Germano CMR, Avó LRS, Melo DG. Maternal and perinatal aspects of birth defects: a case-control study. *Rev Paul Pediatr.* 2014; 32: 24-31.
- Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(1): 45-67.
- Nikkilä A, Källén B, Marsál K. Fetal growth and congenital malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(3): 289-95.
- Obeidat BR, Khader YS, Amarin ZO, Kassawneh M, Al Omari M. Consanguinity and adverse pregnancy outcomes: the north of Jordan experience. *Matern Child Health J.* 2010; 14(2): 283-9.
- Olukman M, Parlar A, Orhan CE, Erol A. Drug use in pregnancy: One year's experience. *Turk J Obstet Gynecol.* 2006; 3(4): 255-261.
- Oluş A, Aybala A, Buğdaycı O, Ekinci G, Orhan Ü. Santral sinir sistemi anomalilerinde prenatal tanı-ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme bulgularının eş zamanlı kullanımı. *J Clin Obstet Gynecol.* 2010; 20(4): 252-7.
- Opitz J, Wilson G, Gilbert-Barness E. Causes and pathogenesis of birth defects. *Barness EG, editor. Potter's Pathology of the Fetus and Infant Mosby, St Louis, MI.* 1997: 44-64.
- Opitz JM, Wilson GN, Gilbert-Barness E. Malformations, malformation syndromes, and deformations. In: *Gilbert-Barness EG, ed. Atlas of Fetal and Infant Pathology. St. Louis; Mosby; 1998; p. 2-9.*
- Orgul G, Ayık T, Şahin D, Yücel A. İlk Trimester Tarama Test Biyobelirteçlerinin Gestasyonel Diyabetes Mellitus İle İlişkisi. *Turk J Diab Obes.* 2020; 4(1): 41-45.
- Otter M, Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(3): 265-71.
- Özalp M, Cömert HSY, Demir Ö, Şal H, Aran T, Osmanağaoğlu MA. Konjenital üriner sistem anomalileri: prenatal tanı/postnatal sonuç. *J Acad Res Med.* 2020; 10(3).
- Özalp M, Demir Ö, Gülseren D, Hidayet Ş, Turhan A, Osmanağaoğlu MA et al. Prenatal Tanıda Fetal Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2020; 51(2): 73-7.
- Özbudak H, Ünal Z, Sabuncuoğlu, S. Gebelikte Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımının değerlendirilmesi. *Marmara Pharm J.* 2016;20:72-9.
- Özcan A, Günel A, Alömeroğlu M, Ceyhan ST, Tunca Y, Başer İ. Prune belly sendromu ve at nalı böbrek birlikteliği (olgu sunumu). *Gülhane Tıp Derg.* 2008; 50(4): 276.

- Özgül M. 2000-2009 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde doğan bebeklerde doğumsal malformasyon sıklığının araştırılması. [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa; 2012.
- Özel S. Prematür doğumlarla ilişkili risk faktörlerinin araştırılması. [Yüksek Lisans Tezi]. Mersin: Mersin Üniversitesi; 2019.
- Özkaya O. Kliniğimizde son 4 yılda yapılan amniyosentez vakalarının retrospektif analizi: tek hekim sonuçları. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2009; 16(3): 19-22.
- Özkınay F. Genetik hastalıklar; kalıtım şekilleri (monogenik kalıtım, kromozomal kalıtım, multifaktöriyel-poligenik kalıtım, mitokondrial kalıtım, somatik mutasyonlar), aile ağacı, akrabalık. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2011;7(2):1-6
- Pala HG, Ülkümen BA, Eskicioğlu F, Uluçay S, Çam S, Baytur YB ve ark. Manisa üçüncü basamak 2012 yılı amniyosentez sonuçları. Perinatoloji Dergisi 2014;22(1):23-27
- Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA, Chasen ST. Clinical use of first-trimester aneuploidy screening in a United States population can replicate data from clinical trials. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194(1): 127-30.
- Platt LD, Greene N, Johnson A, Zachary J, Thom E, Krantz D et al. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. Obstet Gynecol. 2004; 104(4): 661-6.
- Piro E, Schierz IAM, Serra G, Puccio G, Giuffrè M, Corsello G. Growth patterns and associated risk factors of congenital malformations in twins. Ital J Pediatr. 2020; 46(1): 73.
- Puccio G, Giuffrè M, Piccione M, Piro E, Rinaudo G, Corsello G. Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. Ital J Pediatr. 2013; 39(1): 1-7.
- Puscheck EE, Jeyendran RS. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007; 19(3): 222-8.
- Rajangam S DR. Consanguinity and chromosomal abnormality in mental retardation and or multiple congenital anomalies. J Anat Soc India. 2007; 56(2)(30): 3.
- Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991–99. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90(5): F374-F9.
- Rasmussen SA, Moore CA, Paulozzi LJ, Rhodeniser EP. Risk for birth defects among premature infants: a population-based study. J Pediatr. 2001; 138(5): 668-73.

- Reçber D, Özen S. Trizomi 13, Patau Syndrome: bir olgu sunumu. *Van Tıp Dergisi*. 2005; 12(1): 29-31.
- Riley M, Halliday J, Lumley J. Congenital malformations in Victoria, Australia, 1983–95: an overview of infant characteristics. *J Paediatr Child Health*. 1998; 34(3): 233-40.
- Rosa RF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):111-20
- Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2009; 28(2): 152-60.
- Rohra DK, Das N, Azam SI, Solangi NA, Memon Z, Shaikh AM et al. Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008; 8: 24.
- Romero S, Geiersbach K, Paxton C, Rose N, Schisterman E, Branch D et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(1): 89-94.
- Rosenthal GL. Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *Am J Epidemiol*. 1996; 143(5): 505-13.
- Rubalcava-Soberanis ML, Antonio-Aguirre B, Velásquez CM, Perez-Ortiz AC, Palacio-Pastrana C. Microspherophakia in a 47, XYY Syndrome Patient: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol*. 2020; 11(1): 1-7.
- Sağol S. Fetal enfeksiyonların prenatal tanısı. *J Clin Obstet Gynecol*. 2002; 12(5): 419-30.
- Sak S, Barut MU, Taşdüzen E, Peker N, Sak ME. En yüksek kaba doğum hızına sahip il olan şanlıurfa’da tersiyer merkeze başvuran gebelerde izlenen konjenital malformasyonların retrospektif analizi. *Van Tıp Dergisi*. 2019; 26(4): 470-4.
- Sawardekar KP. Profile of major congenital malformations at Nizwa Hospital, Oman: 10-year review. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41(7): 323-30.
- Seçgin CK, Özdede M, Gülşahı A. Kromozomal Sendromlar (Down, Cri du Chat, Turner, Frajil X). Öztunç H, editör. *Oral ve maksillofasiyal bölgeyi etkileyen sendromlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.36-42.
- Seven A, Kucur SK, Polat M, Yüksel B, Işıklar Ö, Keskin N. Gebelerde birinci trimester tiroid fonksiyon testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2016; 3(2): 5-8.
- Shaw GM, Croen LA, Todoroff K, Tolarova MM. Periconceptional intake of vitamin supplements and risk of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 2000; 93(3): 188-93.

- Shawky RM, Sadik DI. Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *Egypt J Med Hum Genet.* 2011; 12(1):69-78.
- Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13(3): 221-7.
- Shi M, Christensen K, Weinberg CR, Romitti P, Bathum L, Lozada A et al. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *Am J Hum Genet.* 2007; 80(1): 76-90.
- Shrestha S, Shrestha A. Prevalence of Congenital Malformations among Babies Delivered at a Tertiary Care Hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020; 58(225): 310-3.
- Sitkin NA, Ozgediz D, Donkor P, Farmer DL. Congenital anomalies in low-and middle-income countries: the unborn child of global surgery. *World J Surg.* 2015; 39(1): 36-40.
- Slickers JE, Olshan AF, Siega-Riz AM, Honein MA, Aylsworth AS, Study NBDP. Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia: the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(11): 1259-67.
- Soylu F, Aygün AD, Türkbay D, Yılmaz E, Kocabay K, Güvenç H. Fırat üniversitesi araştırma hastanesi'nde 1993-94 yıllarında doğan bebeklerde konjenital malformasyon sıklığı dağılımı ve risk faktörlerinin araştırılması. *Türk Pediatri Arşivi.* 1998; 33(1).
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides K. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13(4): 231-7.
- Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM. Errors of morphogenesis: concepts and terms. *J Paediatr* 1982; 100: 160–5.
- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009; 301(6): 636-50.
- Şamlı H, Toprak D, Solak M. Afyonkarahisar ilinde akraba evlilikleri ve bunun doğumsal anomaliler ile ilişkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2006;7:69-74.
- Şen C. Amniosentez ve koryon villus örnekleme. *Perinatoloji Dergisi.* 2002; 10(2): 55-8.

- Şimşek Z, Kurçer MA, Ersin F, Gözükara F, Kayahan M. Şanlıurfa Tıfındır Sağlık Ocağı Bölgesindeki 15-49 yaş arası evli kadınların aile planlaması yöntemleri hakkında bilgileri ve yöntem kullanımını etkileyen faktörler. Sağlık ve Toplum. 2003; 13(1): 75-80.
- Tanteles GA, Suri M. Classification and aetiology of birth defects. Paediatr Child Health. 2007; 17(6): 233-43.
- Tayyar A, Acar DK, Turhan U, Gedik Özköse Z, Ekiz A, Gezdirici A et al. Late termination of pregnancy due to fetal abnormalities: An analysis of 229 cases. İKSSTD. 2018;10: 12-17.
- Tekin YB, Güven ESD. Gebelikte tiroid hastalıkları ve neonatal sonuçları. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2014; 11(4): 150-3.
- Tomatr AG, Demirhan H, Sorkun HÇ, Köksal A, Özerdem F, Cilengir N. Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey. Genet Mol Res. 2009; 8:19-27.
- Tong VT, Dietz PM, Morrow B, D'Angelo DV, Farr SL, Rockhill KM, England LJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in smoking before, during, and after pregnancy--Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 40 sites, 2000-2010. MMWR Surveill Summ. 2013;62(6):1-19.
- Tseng J-J, Chou M-M, Lo F-C, Lai H-Y, Chen M-H, Ho ES-C. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: experience during 1995-2004. Taiwan J Obstet Gynecol. 2006; 45(1): 39-41.
- Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M. Results of the Turkish congenital malformation survey. Turk J Pediatr. 1999; 41: 287-97.
- Turan C. Çocuk onkoloji hastalarında konjenital anomalilerin sıklığının araştırılması. [Uzmanlık Tezi]. Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2017.
- Turan GA, Ülker YS, Genç M, Kasap E, Gür EB, Korkut B et al. Tekrarlayan gebelik kayıplarında sitogenetik analiz. İzmir EAH Tıp Der. 2015; 19(2): 66-70.
- Uğuz SE. 2015-2018 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesinde tespit edilen konjenital malformasyonların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. Afyonkarahisar: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2019.
- Ütine GE, Boduroğlu K. Konjenital anomalilerden korunma. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2013; 56(1): 28-37.
- Ütine GE, Şimşek-Kiper PÖ, Boduroğlu K. Mikrodelesyon sendromları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2012; 55: 42- 51.

- Van Velzen C, Clur S, Rijlaarsdam M, Bax C, Pajkrt E, Heymans M et al. Prenatal detection of congenital heart disease—results of a national screening programme. *BJOG*. 2016; 123(3): 400-7.
- Vermeiden JP, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril*. 2013; 99(3): 642-51.
- Vink J, Wapner R, D'Alton ME Prenatal diagnosis in twin gestations. *Semin Perinatol*. 2012;36 :169-74.
- Vitoratos N, Vrachnis N, Valsamakis G, Panoulis K, Creatsas G. Perinatal mortality in diabetic pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1205(1): 94-8.
- Wald NJ, Hackshaw A, Walters J, Mackinson A, Rodeck C, Chitty L. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen*. 2003; 10(2): 56-104.
- Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012; 97(6): 1331-7. e4.
- Wilson RD, Désilets V, Wyatt P, Langlois S, Gagnon A, Allen V et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007; 29(12): 1003-13.
- Wolf HT, Hegaard HK, Huusom LD, Pinborg AB. Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(4): 404. e1-. e30.
- Yan J, Zhou C, Ye F, Gu C. Diagnosis of fatal central nervous system malformations based on prenatal colour doppler ultrasound. *Neurosci Lett*. 2020; 733: 135140.
- Yener İH, Erden DD. Tek gen hastalıkları ve modifiye edici genler: Genotip her zaman fenotipi yansıtır mı? *Marmara Med J*. 2014; 27(2): 96-101.
- Yiğit AK, Oğuz ŞS, Dilmen U. Dudak ve damak yarıkları olan vakaların derlenmesi ve büyümelerinin izlemi. *J Gynecol Obstet Neonatol*. 2015; 12(2): 80-2.
- Yuskiv N, Honein MA, Moore CA. Reported multivitamin consumption and the occurrence of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 2005; 136(1): 1-7.
- Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0151586.

Zhang XH, Qiu LQ, Huang JP. Risk of birth defects increased in multiple births. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91(1): 34-8.

EK-1

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 152

Toplantı Tarihi: 15 Nisan 2022

Karar Sayısı:2022/3767:(9650)N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Nuriye EMİROĞLU'nun "Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde İzlenen Bebeklerde Konjenital Malformasyon Sıklığı" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 11.04.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Arş. Gör. Dr. Mustafa ÖZ'ün retrospektif uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Nuriye EMİROĞLU'nun sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Dr. Öğr. Üyesi Nuriye EMİROĞLU

Yardımcı Araştırmacı: Arş. Gör. Dr. Mustafa ÖZ

ASLI GİBİDİR
15.04.2022



Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZÖGLÜ
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı