T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ABERAN SAĞ SUBKLAVYAN ARTER (ARSA) VE HİPEREKOJEN BARSAK (HEB) BULGULARININ DOWN SENDROMUNU SAPTAMADA MARKER OLARAK RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA İLE İNCELENMESİ

Dr. Bilge Hatun AKKUŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ragıp Atakan AL

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı :Bilge Hatun AKKUŞ	**Sınav tarihi:** 11 /09 / 2025
Anabilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof. Dr. Ragıp Atakan AL-19.01.2023	

Tezin Konusu ve Başlığı : Aberran Sağ Subklavyen Arter(ARSA) ve Hiperekojen Barsak Bulgularının Down Sendromunu Saptamada Marker Olarak Retrospektif Bir Çalışma ile İncelenmesi
Belirlenme Tarihi :19/01/2023

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof Dr Ragıp Atakan AL	Kadın Hastalıkları Ve Doğum	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof Dr Bünyamin Börekçi	Kadın Hastalıkları Ve Doğum	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç Dr Emsal Pınar Topdağı Yılmaz	Kadın Hastalıkları Ve Doğum	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iii**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Trizomi 21 (Down Sendromu) 3
2.2. Prenatal Tanı Endikasyonları 6
2.3. Prenatal Tanıda Tarama Testleri 7
2.3.1. Ense kalınlığı (NT) 9
2.3.2. Nazal Kemik (NB) 10
2.3.3. Triküspid Kapak (TV) 11
2.3.4. Duktus Venozus (DV) 11
2.3.5. Sağ Subklavyan Arter (RSA) 12
2.3.6. Hepatik Arter (HA) 13
2.3.7. Ekojenik İntrakardiak Fokus 13
2.3.8. Ventrikülomegali 14
2.3.9. Hiperekojen Barsak 14
2.3.10. Pyelektazi 15
2.3.11. Kısa Uzun Kemikler 15
2.4. Tedavi Seçenekleri 15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **17**
3.1. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler 22
4. BULGULAR **23**
5. TARTIŞMA **34**
6. SONUÇ **40**
KAYNAKÇA **41**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun özellikleri 24
Tablo 2. Çalışma popülasyonunda saptanan anomaliler 25
Tablo 3. Çalışma popülasyonununda saptanan anomaliler 25
Tablo 4. Girişimsel test endikasyonları 26
Tablo 5. Down sendromlu fetüslerin özellikleri 27
Tablo 6. Sağ subklavyen arterin seyrine göre gebelerin özellikleri 28
Tablo 7. Hiperekojenik barsak varlığına göre gebelerin özellikler 30
Tablo 8. İzole olmayan ARSA olan fetüslerde ultrason bulgularının ve sonuçlarının ayrıntıları 31
Tablo 9. ARSA saptanan olgularda anomali varlığına göre Down sıklığı 31
Tablo 10. İzole olmayan HEB olan fetüslerde ultrason bulgularının ve sonuçlarının ayrıntıları 32
Tablo 11. HEB saptanan olgularda anomaliye göre Down sıklığı 32
Tablo 12. Trizomi 21 taramasında ARSA ve ekojenik bağırsağın performansı 33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Üç damar-trakea görüntüsü.....19
Şekil 2. Aberran sağ subklavyen arter 19
Şekil 3. 3 damar görüntüsü ve azigos veni 20

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	Alfa-Fetoprotein
AUC	Eğri Altı Alan
ARSA	Aberran Sağ Subklavyen Arter
AVSD	Atriyoventriküler Septal Defekt
BPD	Biparietal Çap
cfDNA	Cell-Free DNA
CI	Güven Aralığı
CNS	Santral Sinir Sistemi
CRL	Baş-Popo Mesafesi
CVS	Koryonik Villus Örneklemesi
DIA	Dimerik İnhibin A
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DS	Down Sendromu
DV	Duktus Venozus
EIF / EİF	Ekojenik İntrakardiak Fokus
FMF	Fetal Medicine Foundation
FHR	Fetal Kalp Hızı
FGR	Fetal Growth Restriction (İntrauterin Gelişme Geriliği)
FL	Femur Uzunluğu
GA	Gebelik Haftası
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÜS	Genitoüriner Sistem
HA	Hepatik Arter
HEB	Hiperekojen Barsak
HEK	Hiperekojenik Kardiyak Odak
HL	Humerus Uzunluğu
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
IUGR	İntrauterin Gelişme Geriliği
IUFD	İntrauterin Fetal Ölüm
LHR	Olasılık Oranı

LR+	Pozitif Olasılık Oranı
LR–	Negatif Olasılık Oranı
NB	Nazal Kemik
NF	Ense Kalınlığı
NIPT	Non-İnvaziv Prenatal Test
NT	Nuchal Translucency
OR	Olasılık Oranı
PI	Pulsatilite İndeksi
PAPP-A	Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A
PRF	Pulse Tekrarlama Frekansı
PSV	Peak Sistolik Velosite
ROC	Receiver Operating Characteristic
RSA	Sağ Subklavyen Arter
RSV	Sağ Subklavyen Ven
SD	Standart Sapma
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T13	Trizomi 13 (Patau Sendromu)
T18	Trizomi 18 (Edwards Sendromu)
T21	Trizomi 21 (Down Sendromu)
TR	Triküspit Regürjitasyonu
TV	Triküspit Kapak
USG	Ultrasonografi
VSD	Ventriküler Septal Defekt
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi aldığım süre boyunca desteklerini her daim hissettiğim, tez sürecimde yoluma ışık olan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ragıp Atakan AL başta olmak üzere eğitimime her zaman pozitif katkılar sunan, bilgileriyle beni donatan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ, Prof. Dr. Metin İNGEÇ , Prof. Dr. Yakup KUMTEPE, Prof. Dr. Ömer Erkan YAPÇA, Doç. Dr. Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ, Doç. Dr. Gamze Nur CİMİLLİ ŞENOCAK 'a teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanları tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, klinikte aynı yolu yürüdüğümüz yüklerimizde birbirimize destek olduğumuz yaklaşık 5 yıl boyunca sevinç, hüzün ,korku, heyecanlarımızı birlikte paylaştığımız çok kıymetli asistan arkadaşlarıma eğitimime sundukları katkılar için teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok büyük emek ve katkıları olan varlıklarıyla bana güç veren kıymetli annem , babam ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresince her zorlukta yanımda olan, destekleriyle beni güçlendiren , tez sürecimde bilimsel katkılarıyla ufkumu açan kıymetli eşim Ahmet Tuğrul AKKUŞ'a manevi destekleri için biricik kızım ve yeğenlerim İpek'e Tuna'ya ve Sare'ye çok teşekkür ederim.

Dr. Bilge Hatun AKKUŞ

ÖZET

Aberan Sağ Subklavyan Arter (ARSA) ve Hiperekojen Barsak (HEB) Bulgularının Down Sendromunu Saptamada Marker Olarak Retrospektif Bir Çalışma İle İncelenmesi

Amaç: Midtrimesterde ARSA ve hiperekojen barsak belirteçlerinin Down sendromunu öngörmede pozitif ve negatif olasılık oranlarını görmek.

Gereç ve Yöntem: Midtrimester genetik sonogram yapılan ve fetüslerin kromozomal durumu karyotip veya klinik olarak bilinen 6499 kadın retrospektif olarak çalışmaya dahil edildiler. Down sendromu tanısı almış ve etkilenmemiş fetüslerde aberan sağ subklavyen arter ve hiperekojenik barsak sıklığı bulunarak her iki soft belirteç için pozitif ve negatif olasılık oranları hesaplandı.

Bulgular: Toplam 54 down senromlu fetüs saptandı. Populasyonda Down sendromu binde 8 oranındaydı. ARSA, Down sendromlu fetüslerde 6/54 etkilenmemiş fetüslerde 37/6445 oranında saptandı. ARSA için pozitif olasılık oranı 19,4 negatif olasılık oranı 0,89 bulundu. ARSA saptanan ancak anomali izlenmeyen fetüslerde down sendromu mevcut değildi. HEB, Down sendromlu fetüslerde 12/54 etkilenmemiş fetüslerde 100/6445 oranında saptandı. HEB için pozitif olasılık oranı 14,3 negatif olasılık oranı 0,79 bulundu.

Sonuç: ARSA ve HEB ile Down sendromu arasında bir ilişki mevcut olup her iki değişkende klinik olarak uygun oldukları yerlerde kullanılabilirler

Anahtar Kelimeler: Aberan sağ subklavyen arter, hiperekojen barsak, Down sendromu, soft marker, olasılık oranı

ABSTRACT

Evaluation of Aberrant Right Subclavian Artery (ARSA) and Hyperechogenic Bowel (HEB) Findings as Markers in the Detection of Down Syndrome: A Retrospective Study

Objective: To determine the positive and negative likelihood ratios of aberrant right subclavian artery (ARSA) and hyperechogenic bowel (HEB) markers in predicting Down syndrome during the mid-trimester.

Materials and Methods: A total of 6,499 pregnant women who underwent mid-trimester genetic sonography and whose fetal karyotype or chromosomal status was known either by karyotyping or clinical follow-up were retrospectively included in the study. The prevalence of ARSA and hyperechogenic bowel was determined in fetuses with and without Down syndrome, and positive and negative likelihood ratios were calculated for both soft markers.

Results: A total of 54 fetuses with Down syndrome were identified, corresponding to a prevalence of 0.8‰ in the study population. ARSA was observed in 6 of 54 fetuses with Down syndrome and in 37 of 6,445 unaffected fetuses. The positive and negative likelihood ratios for ARSA were 19.4 and 0.89, respectively. None of the fetuses with isolated ARSA (without additional anomalies) had Down syndrome. HEB was detected in 12 of 54 fetuses with Down syndrome and in 100 of 6,445 unaffected fetuses. The positive and negative likelihood ratios for HEB were 14.3 and 0.79, respectively.

Conclusion: There is a significant association between the presence of ARSA and HEB and Down syndrome. Both markers may be clinically useful in appropriate settings for risk assessment during prenatal screening.

Keywords: Aberrant right subclavian artery, hyperechogenic bowel, Down syndrome, soft marker, likelihood ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antenatal bakım ile gebeliğin saptandığı andan doğuma kadar annenin ve fetüsün düzenli ve belirli aralıklara kontrolü yapılır (1). Antenatal takip ile hem anne hem bebek için gebeliğe bağlı riskler en aza indirgenir. Antenatal dönemdeki periyodik muayene sıklığı, verilmesi gereken eğitimler ve uygulanması gereken testler ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma sonucunda belirli bir standart oluşturulmuştur (1). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yayınlanan Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi'ne göre bir gebelikte doğuma kadar en az 4 kez doktor muayenesi yapılmalıdır. Kılavuzun önerilerine göre ilk izlem ilk 14 hafta içerisinde, ikinci izlem 18-24. gebelik haftaları arasında, üçüncü izlem 28-32. gebelik haftaları arasında ve son izlem 36-38. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Antenatal Bakım Kılavuzu'nda her gebe doğumdan önce minimum 8 kere muayene edilmelidir (3).

Her yıl yenidoğanların yaklaşık %3'ünde en az bir doğum defekti bulunduğu bildirilmiştir ve bu doğum defektleri yenidoğanda morbidite ve mortalitenin başlıca sebeplerindendir (4). Antenatal tarama testleri konjenital fetal anomalilerin, kromozom anomalilerinin ve genetik sendromların erken tespitinde kullanılır. Test sonuçlarına göre ailelere danışmanlık verilir ve gebelik terminasyonu dahil izlenebilecek yollar hakkında aile bilgilendirilir. Antenatal taramada kullanılan başlıca yöntemlerden birisi ultrasonografidir (USG). USG'de görüntü oluşma prensibi ultrason probe'undan gönderilen ses dalgalarının tekrar probe'a geri dönme miktarı ve süresi üstüne kuruludur. Ultrason dalgaları kemik gibi yoğun dokulardan yüksek miktarda geri yansır ve cihaza geri dönen ses dalgası miktarı da fazla olur. Böyle dokular USG'de beyaz görülür ve hiperekojen olarak tanımlanırlar. Sıvılar gibi düşük yoğunluklu maddelerden ses dalgası tama yakın geçer ve geri yansıma olmaz. Cihaza ulaşan ses dalgası miktarı çok az veya hiç olduğunda bu alanlar siyah gözükürler ve anekoik olarak adlandırılırlar (5).

Trizomi 21'li fetüslerde risk modifikasyonunda kullanılmak üzere tanımlanmış ultrasonografik belirteçler mevcuttur. Bu belirteçler başlıca şöyle sıralanabilir: ense kalınlığı, hiperekojen barsaklar, ekojenik intrakardiak odak,

pyelektazi, ventrikülomegali, koroid pleksus kisti ve geniş pelvik açı. Normal fetal barsak ekojenitesi karaciğerden daha hiperekoik ve fetal kemiğe göre daha hipoekoik olarak tanımlanır (6). HEB kromozomal anöploidiler, ince barsak obstrüksiyonu, barsak atrezisi, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve Hirschsprung hastalığı gibi hastalıklarla beraber saptanmış olsa da normalin bir varyantı olarak da görülebilir ve bu yüzden trizomi 21 için minör risk faktörü olarak tanımlanmıştır (7).

Normal embriyolojik gelişimde arkus aorta 3 dala ayrılır: brakiosefalik trunkus, sol common carotid arter (CCA) ve sol subklavyen arter. Kısa bir seyirden sonra brakiosefalik arter sağ subklavyan ve sağ common carotid artere ayrılır. Nadir bir varyasyon olarak arkus aorta 4 dala ayrılabilir. Bu varyantta sağ subklavyan arter inen aorta'dan duktus arteriosus bileşke düzeyinden çıkar, trakea ve özefagusun arkasından sağ omuza döner. Bu arkus aorta anomalisi aberan sağ subklavyan arter (ARSA) olarak tanımlanmaktadır. ARSA ile trizomi 21 arasında korelasyon gösteren çalışmalar olmakla birlikte normal popülasyondaki sıklığı tam bilinmediğinden sonuçlar değişkendir (8).

Çalışmamızda 2. Trimester ayrıntılı USG incelemesinde aberran sağ subklavyen arter (ARSA) ve/veya hiperekojen barsak (HEB) bulgusu olan fetüsler ile normal raporlanan fetüslerin post-natal trizomi 21 sendromu görülme sıklığı açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Trizomi 21 (Down Sendromu)

Down sendromu' nun fenotipik bulguları ilk Doktor Johm Langdon Down tarafından 1866'da ortaya konmuştur (9). Down sendromu diğer adıyla trizomi 21 prenatal tanı ve terminasyon olmadığında 500 canlı doğumda 1 görülür (10). En sık görülen trizomi olması sebebiyle birçok tarama ve tanı testi geliştirilmiştir. Olguların yaklaşık %95'i mayoz bölünme sırasında 21. Kromozomun ayrılamamasına bağlı olarak meydana gelir. Yaklaşık %5'inin nedeni ise translokasyon veya mozaizim olarak tanımlanmıştır. Trizomik sendromların ortak özelliği olan mayozda kromozomların ayrılamamasında yaş, radyasyon ve viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır (9).

Down sendromunda yaşam beklentisi normal popülasyona veya zeka geriliğinin diğer sebeplerine göre daha kısadır. Ancak sürvi zaman içerisinde belirgin olarak artmıştır (11-14). 16.506 Down sendromlu infant'ın yaşam sürelerinin incelendiği 1983 ve 2003 arasındaki olguların incelendiği bir retrospektif kohort çalışmasında 1 aylık, 1,5,20 yıllık yaşam olasılıkları sırasıyla %98,93,91 ve %88 olarak bulunmuştur (13). Down sendromlu fetüslerde koryonik villüs örneklemesi ile doğum arasında yaşanan spontan fetal ölüm oranı %30 ile %50 arasında, tanısal amniyosentez ile doğum arasında %30'a kadar ve 24 hafta ile doğum arasında elektif terminasyonlar dışlandığında %7,4 olarak bildirilmiştir (15-17).

Fenotipik özellikleri basık burun kökü, epikantal kıvrımlar, belirgin palpebral fissürler, kısa ve kalın parmaklar, tek palmar çizgi ve beşinci parmağın hipoplazisi olarak sayılabilir.

Trizomi 21'in klinik prezentasyonu değişiklik göstermekle beraber çoğu vakada majör yapısal anomaliler ve minör belirteçler USG'de tanımlanmaktadır. Yaklaşık olarak Down sendromlu bireylerin yarısında konjenital kalp hastalığı görülmektedir (18). İngiltere'de 1985-2006 yılları arasında doğan Down sendromlu infantlar üzerinde yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada kardiyovasküler

anomalilerin sıklıkları incelenmiştir. En sık görülen anomali %37 ile komplet atrioventriküler septal defekttir bunu sırasıyla %31 ile ventriküler septal defekt ve %15 ile atrial septal defekt izlemektedir (18). Fallot tetralojisi de daha az sıklıkla görülmekle beraber trizomi 21 ile ilişkili bulunmuştur (19).

Down sendromlu çocuklarda gastrointestinal trakt anomalisi riski artmıştır ve yaklaşık %5'inde görülmektedir (20). Duodenal atrezi veya stenoz yaklaşık %2,5 ile en sık görülen gastrointestinal sistem anomalisi olup bazen annüler pankreas ile ilişkilidir (21).

Down sendromu taraması için güncel olarak kullanılan teknikler USG inceleme, biyokimyasal tarama ve hücresiz DNA tarama (cfDNA)dır. Kesin tanı amniosentez veya koryonik villus biyopsisi ile konulmaktadır (22).

Çok merkezli Biyokimya, Ultrason, Ense Kalınlığı (BUN) çalışması anne yaşı, birinci trimester serum biyokimyası ve ense kalınlığı kombinasyonun %5 yanlış pozitiflik oranı ile %85'lik bir trizomi 21 tespit oranına sahip olduğunu göstermiştir (23). Birinci trimesterda hem ense kalınlığının (NT) hem de serum belirteçlerinin kullanılması trizomi 21 taraması için her iki tarama yönteminin tek başına kullanılmasından daha etkilidir (24). Bir başka FASTER çalışmasında ayrıntılı 2. Trimester USG incelemesinin 1. Trimester taraması ve ikinci trimester biyokimya taramasından sonra trizomi 21 tespit oranlarını artırdığını doğrulamaktadır. %5'lik yanlış pozitiflik oranı ile 2.trimester ayrıntılı USG incelemesi kombine veya dörtlü belirteç taramasından sonra tespit oranını %81'den %90'a çıkarmaktadır (25). İkinci trimester USG taramasının normal olması, ileri anne yaşı veya anormal serum belirteçlerine bağlı belirlenen Down Sendromu riskinde %60 ile %80 oranında bir azalmaya neden olmaktadır. Normal bir USG taramasından sonra trizomi 21'in olasılık oranı (LR), önceki riskin 0,2 ile 0,4 katıdır (25). 2011 yılında klinik uygulamaya giren cfDNA taraması, trizomi 21'in tespiti için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe ve düşük negatif öngörü değerine sahiptir. Genel obstetrik popülasyonda, trizomi 21 için cfDNA taramasının pozitif öngörü değeri %45,5 olarak bildirilirken, standart serum biyokimya belirteçlerinin pozitif öngörü değerinin %4,2 olduğu bildirilmiştir (26). Gerçek pozitif öngörü değeri hasta popülasyonunun risk

faktörlerine göre değişiklik göstermekte olup klinik uygulamada farklılık gösterebilir (27).

FASTER çalışmasında rastgele örneklenen bir popülasyonda trizomi 21'li ikinci trimester fetüslerinin %8,5'inde majör yapısal anomaliler görülmüştür. Daha eski tarihli çalışmalarda majör anomalilerin daha yüksek bir yaygınlığı (%17) gösterilmiş olsa da bu çalışmalarda birçok vaka ikinci trimesterdan önce tespit edilmiş ve ikinci trimester USG incelemesinden önce terminasyona gidilmiştir (4).

FASTER çalışmalarından birinde artmış NT'nin istatistiksel olarak en anlamlı minör belirteç olduğu gösterilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı diğer bulgular kısa humerus, ekojen intrakardiak odak, piyelektazi, HEB ve ventrikülomegali olarak belirtilmiştir (25). USG incelemede belirtilen bulguların görülmesi perinatal ve genetik değerlendirme gerektirir. Negatif bir cfDNA taraması durumunda testin yüksek negatif öngörü değeri olduğundan ek tanı testlerinin gerekli olmadığı savunulmaktadır. Ancak hastaların cfDNA testinin duyarlılık ve özgüllüğünün standart karyotipleme veya mikrodizi analizinden daha düşük olduğu konusunda bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (28, 29).

Fetal Tıp Vakfı tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada, ense kalınlığı ölçümünün trizomi 21 tespit oranı %77 ve yanlış pozitiflik oranı %5 olarak bulunmuştur (30). BUN ve FASTER çalışmalarında da ense kalınlığı ölçümü ile Down sendromu tespit oranı %70 ve yanlış pozitiflik oranı %5 olarak bulunmuştur. Kalınlaşmış ense kıvrımı (NF) ikinci trimesterda Down sendromunun tespiti için en hassas ve spesifik belirteç olarak tanımlanmıştır (19). NF ölçümü için öncelikle biparietal çapın ölçüldüğü transvers planda görüntü elde olunur sonra hafif kaudale açılandırma ile serebellum , oksiput ve cavum septum pellucidum'un görüntüleme alanında olduğu kesitten ölçüm yapılır. Occiput'un posteriorunda yumuşak doku kalınlığı oksipital kemiğin dış kısmından cildin dış kısmına olacak şekilde ölçüm yapılmalıdır. NF'nin 6 mm'nin üzerinde olması anormal kabul edilmektedir (31). NF ölçümünün sadece 15. ile 20. gestasyon haftaları arasında yapılması önerilmektedir çünkü bu haftalarda cilt kalınlığı genel olarak sabit kalmakta ve ölçümler fetal başın pozisyonundan ileri haftalara göre daha az etkilenmektedir (31). Artmış NF

kalınlığının Down sendromu saptamadaki duyarlılığı %42 ve %43 olarak bulan çalışmalar mevcuttur (19, 32). Başka hiçbir bulgusu olmayan fetüslerde izole NF kalınlık artışının Down sendromu riskinde artışa neden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (25, 33, 34).

Down Sendromu'nun Sitogenetik Alt Tipleri

1. **Regüler Tip Trizomi 21:** Tüm vakaların %94'ü ile en sık görülen alt tiptir. Karyotip 47, XY+21 veya 47, XX+21 şeklindedir. Sebebi 21 numaralı kromozomun mayoz bölümde eşit bir şekilde ayrılamamasıdır (non disjunction). Bu olgularda 3 tane 21 numaralı kromozom bulunur (35).
2. **Translokasyon Tipi Trizomi 21:** Tüm olguların yaklaşık %3.6'sını oluşturur ve bir başka kromozomun translokasyonu sonucu meydana gelir burada karyotip 46 kromozomludur, örneğin (46 XX, t (13q;21q)'de 13. kromozomun uzun kolu 21. kromozoma eklenmiş bu şekilde trizomi 21 oluşmuştur.
3. **Mozaik Tip Trizomi 21:** Tüm hastaların yaklaşık %2.4'ünü oluşturur ve bu grupta normal hücre karyotipi ve trizomik karyotip bir arada bulunur.

Prenatal tanıda varsa daha önceki trizomi 21'li çocuğun sitogenetik tipin bilinmesi hem tanının konmasında hem de aileye verilecek genetik danışmanlıkta yardımcı olmaktadır.

2.2. Prenatal Tanı Endikasyonları

1) **İleri maternal yaş:** Maternal yaş arttıkça kromozomal anomali riski artmaktadır ve en sık görüleni Trizomi 21dir. 20 yaşında bir gebelikte Down Sendromu riski 1/1667 olarak tanımlanmışken 35 yaşında bir gebelikte bu risk 1/385 olarak tanımlanmıştır (36).
2) **Anomalili bebek öyküsü:** Kromozomal anomalili bebek öyküsü bulunan hastalarda diğer fetüslerde kromozomal anomali riskinin belirlenmesini amaçlayan çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda anomalili doğum

öyküsü bulunan gebelerde anne yaşına bakılmaksızın invaziv prenatal tanı testleri yapılması önerilmektedir (37).

3) **Tekrarlayan abortus:** Tüm gebeliklerin yaklaşık %20'sinin düşükle sonuçlandığı belirtilmektedir. Ancak bu oranın erken dönem düşüklerinin fark edilmediği düşünüldüğünde daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Kromozomal anomalili bebek riskinin tekrarlayan abortus hikayesi olan gebelerde arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (9). Özel bir nedeni olmayan iki veya daha fazla spontan abortus öyküsü olan hastalarda kromozomal anomali riski arttığından anne ve baba genetik açıdan incelenmelidir.

2.3. Prenatal Tanıda Tarama Testleri

En uygun tarama testinin hastalar için seçilmesi çok seçenek olduğu için zor olabilmektedir. Çok sayıda tarama testinin aynı anda uygulanması önerilmemektedir (38). Maternal kanda hücresiz serbest DNA (cfDNA) fetal anöploidi taramasında en yaygın seçenek haline gelmiştir. Kullanılan metodlar ve saptanabilen hastalıklar oldukça farklılık göstermektedir. Ancak tüm metodlar ortak olarak sık görülen otozomal trizomileri (21,18,13) taramaktadır. Tüm genom analizi gibi metodlar trizomi 16 gibi nadir trizomileri de taramaktadır. Ancak tarama genişledikçe yanlış pozitif oranı artmaktadır. Yapılan iki prospektif çalışmada tarama isteyen tüm gebelere cfDNA taraması yapılmasını desteklemektedir (26, 39). Bu çalışmalardan birinde, 35 uluslararası merkezde 10+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında anöploidi taraması için başvuran 15000'den fazla gebe hasta anöploidi riskinden bağımsız olarak (ortalama anne yaşı 31) hem NT ölçümü ile serum biyokimyasal belirteç taramasına hem de cfDNA taramasına tabi tutuldu (40). cfDNA taramasının Down sendromu tespitinde NT ölçümü ve serum biyokimyasal belirteç kombine taramasından daha yüksek duyarlılığa (sırasıyla %100 ve %78,9) ve daha düşük yanlış pozitifliğe (sırasıyla %0,06 ve %5,4) sahip olduğu gösterildi. Bir diğer çalışmada cfDNA taramasının hem yüksek hem de düşük riskli popülasyonda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu doğrulandı (41) Belirli kromozom lokuslarının seçici dizilenmesi, Down Sendromlu fetüslerin %99'undan fazlasını %1'den daha düşük bir yanlış pozitif oranla tespit edebilmektedir (42). Yapılan bir meta-analizde

Down Sendromu ’nu tanımada non-invaziv prenatal testlerin duyarlılığının %99,4 ve yanlış pozitiflik oranlarının ise % 0,04 olduğu gösterilmiştir (43). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tüm gebe hastalarda cfDNA’nın tarama testi olarak kullanılmasını desteklemektedir (38).

Down sendromu ilişkili biyokimyasal belirteçlerin maternal kanda seviyelerinin değerlendirilmesi USG belirteçleri ile veya tek başına kullanılabilen bir diğer tarama testidir ancak kullanımı cfDNA’nın daha yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü sebebiyle azalmaktadır (44). Birçok biyokimyasal serum belirteci ve birinci trimester USG’de NT ölçümü, NT ölçümü yapılmayan taramalardan ve tek başına NT ölçümü yapılan taramalardan daha duyarlı ve özgüldür (45)

Birinci trimester kombine testi NT’nin sonografik olarak ölçümü ve iki biyokimyasal belirtecin serum düzeyinin ölçülmesini içerir. Bu biyokimyasal belirteçler Down sendromunda düşük olan gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) ve Down sendromunda yaklaşık iki kat artan serbest βhCG’dir. Hastaların çoğunda hem USG hem de biyokimyasal belirteç taraması 11+0 ile 13+6 gebelik haftalarında yapılır. Birinci trimester kombine testi yapılıyorsa kesin prenatal tanı için koryonik villüs örneklemesi (CVS) mevcut olmalıdır. Pozitif kombine test sonucundan sonra amniyosentez için birkaç hafta beklenmesi erken taramanın avantajını ortadan kaldırır ve bundan kaçınılması önerilmektedir (46).

İkinci trimester dörtlü tarama testi alfa fetö-protein (AFP), unkonjuge östriol (uE3), hCG ve dimerik inhibin A’nın (DIA) maternal kanda seviyelerinin ölçülmesinden oluşur. Down sendromlularda maternal kanda serum AFP ve uE3 seviyesi ortalama %25-30 azalırken hCG ve DIA seviyeleri normal gebeliklere oranla ortalama iki kat daha yüksektir (47-50). Dörtlü tarama testi ideal olarak gebeliğin 15+0 ile 18+6 haftaları arasında yapılır. Prenatal tarama için ilk kez ikinci trimesterda başvuran hastalar için dörtlü tarama testi Down sendromu için mevcut en iyi biyokimyasal belirteç tarama testidir. AFP ölçümü de içerdiğinden aynı zamanda nöral tüp defektleri için de bir tarama testi olarak kullanılabilir.

Son yıllarda daha doğru tanı amacıyla Down sendromu için nazal kemik, triküspit kapak ve duktus venozus (DV) gibi ek USG belirteçleri tanımlanmıştır. Bu belirteçlerin Down sendromlu fetüslerde normal popülasyona göre daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir. NT ölçümünde olduğu gibi bu ek USG belirteçlerinin doğru değerlendirilebilmesi için spesifik teknik ve eğitim gereklidir (51).

2.3.1. Ense kalınlığı (NT)

Nukal ödem ve anöploidi arasındaki ilişki ilk olarak 1987 yılında Benacerraf tarafından ileri anne yaşı ile amniosentez için gönderilen 16-18 haftalık fetüslerin subkutan nukal katlantılarının daha kalın olduğunun gözlemlenmesi ile tanımlanmıştır (52). Aynı bulgular 4 yıl sonra Nicolaides ve ark. tarafından 11-13 haftada daha erken gebelik döneminde tanımlanmıştır (53). Fetal boyun posterior kesimde NT'nin gözlemlenmesi ve artmış NT ile kromozomal anomaliler arasındaki ilişki ilk trimerster taramasının temelini oluşturmaktadır. Artmış NT'nin patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Olası sebepler ekstraselüler matriks anomalileri, kardiyovasküler ve lenfatik anomaliler olarak sayılabilir (54). Bazı yazarlar içeriside septasyonların izlendiği belirgin artmış NT'yi kistik higroma olarak tanımlamaktadır ve bunun artmış NT'den daha kötü prognozlu bir patoloji olduğunu savunmaktadırlar. Ancak bu iki patolojinin benzer patofizyolojiye sahip olduğu ve benzer patolojik sonuçlarının olduğu görülmüştür (9). Aynı patolojinin iki isme sahip olması hasta yönetiminin aynı olduğu düşünüldüğünde karışıklığa sebep olmaktadır.

NT ölçümü yapmadan önce amniyotik zarın görülmesi deri ve amniyon arasında yapılacak hatalı ölçümlerin önüne geçer. Doğru bir midsagittal görüntü elde etmek için serebral lateral ventriküllerin gözükmediği, beyin sapı, 4. Ventrikül ve sisterna magnanın izlendiği görüntü üzerinden ölçüm yapılmalıdır (9). Midsagittal görüntüde fetal profil , nazal kemik (NB) , nazal kemiği örten deri, diensefalon ve NT izlenmelidir. Zigomatik kemikler görüntü alanına girmemelidir (9). Fetal baş ve üst toraks görüntüyü oluşturacak şekilde magnifikasyon yapılmalıdır. Fetüs yukarı bakmalı ve boyun pozisyonu hiperekstansiyon veya hiperfleksiyonda değil nötral pozisyonda olmalıdır. Bu şekilde NT'nin olduğundan daha kalın veya daha ince

ölçülmesinin önüne geçilir. Ölçüm yapılan kaliperlerin horizontal çizgisinin iç sınırı ile retronukal çizgilerin iç sınırı üst üste gelmelidir (9).

NT ölçümü en kalın yerden yapılmalıdır. Birden fazla ölçüm yapılarak en doğru ölçümün kullanılması gerektiğini belirtel Fetal Tıp Derneği'nin (FMF) protokolünün kullanılması önerilmektedir. Fetal boyun etrafında umbilikal kordun olduğu durumda (nukal kord) ölçümü yapmak teknik olarak zordur. Nukal kordun varlığı genellikle boyun derisinde baskıya neden olarak proksimalde nukal sıvının artmasına ve distalde ise azalmasına neden olur. Bu durumda önerilen ölçüm tekniği nukal kordun proksimali ve distalinden ölçüm yapmak ve ortalamasını almaktır (9).

2.3.2. Nazal Kemik (NB)

Nazal kemik intramembranöz ossifikasyonla gelişmekte olup baş-makat mesafesi (CRL) 42mm'den küçük fetüslerde histolojik olarak mevcut değildir. Nazal hipoplazi ilk olarak 1866 yılında Langdon Down tarafından tanımlanmıştır. NB aplazisi 11 ile 13 hafta 6 gün arasındaki fetüslerde nazal kemiğin görülememesi ile konutr. NB aplazisi Down Sendrom'lu fetüslerin yaklaşık %65'inde görülürken ilk trimesterde normal fetüslerin %1-%3'ünde de görülebilir (53).

NB görüntülemesi midsagittal planda fetal baş ve üst toraks tüm ekranı kaplayacak şekilde magnifikasyon ile değerlendirilmelidir. Fetüs yukarı bakmalı ve fetal burun USG dalgasına dik veya hafif oblik olmalıdır. Eğer USG dalgasının açısı 45 dereceden büyük olursa NB görülemeyebilir. Bu genellikle fetal boyun hiperekstansiyon pozisyonundayken olur. NB kemikler arasındaki boşluk 0.6mm'nin üstünde olduğunda hafif parasagittal planda görülebilir (55). Görüntülemede özellikle 3 çizgi aranır. İki proksimal paralel çizgiden inferiorda olan NB superiorda olan nazal deridir ve bu işaret "eşittir işareti" olarak tanımlanır. NB çizgisi deri çizgisinden daha parlak ve kalın olmalıdır. Üçüncü çizgi burnun ucuna ulaşan yüzeyel deri çizgisidir. NBler genellikle tek ekojenik çizgi olarak görülürler ancak NB'ler arasındaki boşluk 0.6mmden daha büyük olduğunda her iki parasagittal planda ayrı ayrı olarak iki NB seçilebilir. Normal fetüslerde %1-%3 oranında görülebilen NB aplazisi 11 haftada yapılan incelemelerde gestasyonel yaşa bağlı

olarak izlenmeyebilir yine etnisitiye bağlı olarak da erken haftalarda normal fetüslerde NB izlenemeyebilir (56).

2.3.3. Triküspid Kapak (TV)

Fetal anöploidi ile triküspid regürjitasyonu (TR) arasında ilişki bildiren çalışmalar mevcuttur (57). Down Sendrom'lu fetüslerin yaklaşık %55'inde TR saptanmıştır. Normal fetüslerde sadece %1 oranında görülen TR Down Sendromu için USG markerı olarak kullanılmaktadır (58).

Değerlendirme kardiyak 4 odanın görüldüğü aksta yapılmalıdır. Fetal toraks ekranın tamamını kaplayacak şekilde magnifikasyon yapılmalıdır. Puls Doppler örneklemesi 2-3mm, Puls Tekrarlama Frekansı (PRF) 100 cm/s hıza kadar ölçüm yapabilecek şekilde ayarlanmalıdır. Fetus hareketli olmamalıdır. Doppler örnekleme triküspid kapağın mediali, merkezi ve laterali olmak üzere 3 farklı yerden yapılmalıdır. Örnekleme yaparken triküspid kapaktan ileri yönlü akım dışında aortik ve pulmoner kapaklardan ters yönde görülebilecek akım yanlışlıkla regürjitasyon olarak tanımlanmamalıdır. Bu çok sık görülen bir kontaminasyon olup akım hızı genellikle 60 cm/sn'nin altındadır. Bir diğer yanıltıcı triküspid kapakta normalde de görülebilen az miktarda ters yönlü jet akımdır. Bu akımın hızı 60 cm/sn üzerinde olabilir ancak sistolün çok kısa bir kısmında izlenmesi ile regürjitasyondan ayrılır. TR ise akım hızı 60 cm/sn'nin üzerinde olan sistol fazının en az yarısı boyunca devam eden ters yönlü akım olarak tanımlanır (9).

2.3.4. Duktus Venozus (DV)

DV fetal dolaşımda önemli bir şanttır. DV umbilikal venden gelen oksijenize kanın karaciğeri bypass ederek fetal kalbe geçmesini sağlar. Kan akımı interarterial septuma doğru yönlendirilerek foramen ovale'den geçerek sol atriuma ulaşır. DV akımının spektral Doppler incelemesi ileri trifazik akım şeklindedir. S,D ve A dalgaları sırasıyla sistol, erken diastol ve atrial kontraksiyonu temsil eder. Ters dönmüş A dalgası Down sendromlu fetüslerin yaklaşık %65'inde görülür (59). Normal fetüslerde de %3 oranında ters dönmüş DV akımı görülebilir (60).

DV akımı midsagittal planda fetal toraks ve abdomen tüm ekranı dolduracak şekilde büyütme ayarı ile görüntülenmelidir. Fetus yukarı bakmalı ve hareketli olmamalıdır. USG dalgası ile DV kan akımı arasındaki açı 30 dereceden küçük olmalıdır. Umbilikal ven, DV, inen aorta ve kalp renkli Doppler inceleme ile görüntülenmelidir. Düşük PRF kullanılarak DV düzeyinde aliasing oluşturulması DV'un saptanması ve spektral inceleme yapılmasını kolaylaştırır. DV küçük bir damar olduğundan komşu vasküler yapılarla karışabilir. Umbilikal vendeki akım ileri yönlü devamlı homojen bir akımdır ve DV'un A dalgası ile karışabilir. Hepatik venlerde atrial kontraksiyonda fizyolojik olarak ters dönmüş A dalgası görülür ve bu DV A dalgasının terse döndüğü şekilde düşünülüp yanlış tanıya neden olabilir. Örneklem büyüklüğünün 0.5mm olarak ayarlanması bu hataların önüne geçmek için önerilmektedir (9).

2.3.5. Sağ Subklavyan Arter (RSA)

ARSA fetüslerin üçte birinde görülmekte olup en sık görülen kromozomal anomaliler ile ilişkili bulunmuştur (61, 62). Normal fetüslerde ARSA görülme oranı %1,5 olarak bildirilmiştir ancak varlığı kromozomal anomali riskini arttırdığından kromozomal anomaliler için USG belirteci olarak kullanılmaktadır (63, 64). ARSA'nın değerlendirilmesi rutin olarak 2.trimester USG incelemesinde yapılırken 1.trimester USG incelemesinde de rutin olarak uygulanabilir olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (64).

Görüntüleme 3 damar ve trakea düzeyinin hemen üzerinde transvers planda yapılmalıdır. Fetal üst toraks tüm ekranı dolduracak şekilde büyütme ayarı yapılmalıdır. Fetal klavikulalar saat 6 ve saat 12 yönünde olmalıdır bu şekilde fetal subklavyan arter USG dalgasına paralel olacaktır. PRF ayarları düşürülerek renkli Doppler ve/veya power Doppler kullanılarak görüntüleme yapılmalıdır. RSA'nın sağ subklavyan ven'den (RSV) ayrılması gerekir. Renkli Doppler incelemes ile kan akımının aortik arkustan sağ omuza doğru olduğunun gösterilmesi bu ayrımı sağlar. RSA normalde "S" şeklinde trakeanın önünde seyreder. ARSA ise trakeanın arkasında seyreder ve "S" şekli kaybolmuştur. Aortik arktan sağ omuza yönelen trakeanın arkasından geçen düz bir vasküler yapı şeklinde görülür.

2.3.6. Hepatik Arter (HA)

Fetal karaciğerin kan akımı %90'nın üzerinde umbilikal ve portal ven üzerinden sağlanırken kalan %10 hepatik arter tarafından karşılanmaktadır (65). HA akımında artış Down sendromu ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada Down Sendromlu fetüslerin yaklaşık %80ninde HA pik sistolik velositesi (PSV) artmış ve pulsatilite indeksi (PI) düşük bulunmuştur (66, 67). HA akımının düşük riskli popülasyonda tek başına bir belirteç olarak kullanılmasından ziyade TR ve ters dönmüş DV akımı ile beraber değerlendirilmesi yüksek ve orta riskli fetüs belirlenmesinde faydalı bulunmuştur.

HA midsagittal planda fetal toraks ve abdomen tüm ekranı kaplayacak şekilde büyütme ayarında değerlendirilmelidir. Fetus yukarı bakmalı ve hareketli olmamalıdır. Çevre vasküler yapılardan kontaminasyon olmaması için örneklem büyüklüğü 1mm ve PRF ayarı düşük olmalıdır. Örnekleme çölyak trunkus ve DV arasından yapılmalıdır. PSV ve PI ölçümleri 3 ardışık dalga elde edildikten sonra yapılmalıdır (68). USG açısının 30 derecenin altında olması doğru değerlendirme için gereklidir. Normal fetüslerin çoğunda HA'i vizualize etmek zordur. Anormal artmış HA akımı olduğunda HA daha görünür hale gelir ve örnekleme yapmak da daha kolaydır. HA, DV ile yakın komşulukta olup inen aortanın ilk anterior dalı olan çölyak arter ile devamlılık gösterir (66). Değerlendirmede önerilen bir yöntem örneklem büyüklüğünün 2mm olarak seçilmesi ve DV içine alacak şekilde örneklem yapılmasıdır. Burada DV ve HA akımları beraber örneklenecek olup HA akım paterni DV ile ters yönlü olduğundan çizginin alt tarafında kalacak ve değerlendirilebilecektir (9).

2.3.7. Ekojenik İntrakardiak Fokus

Ekojenik intrakardiak fokus (EİF) ventrikül içerisinde papiller kas düzeyinde görülen hiperekojen odak olarak tanımlanmaktadır. En iyi değerlendirme apikal 4 oda görüntüsünde yapılmaktadır. Sol ventrikülde daha sık görülmekle beraber her iki ventrikülde de görülebilir. Hiperekojen görünümün sebebinin papiller kas mineralizasyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir (69). EİF'un kemik kadar ekojen

olması ve hem apikal hem lateral görüntülerde izlenmesi gerekmektedir. EİF'in Down sendromu için olasılık orannı 1,8 ve 6,2 olarak bulan çalışmalar mevcuttur (70, 71). Yüksek riskli popülasyonlarda sağ ventrikül veya bilateral yerleşimli EİF'un sol ventrikül yerleşimliye göre anöploidi riskini iki kat arttırdığını gösteren bir çalışma mevcuttur (72). Düşük riskli popülasyonlarda ve diğer USG belirteçlerinin yokluğunda EİF normalin bir varyantı olarak kabul edilir. Özellikle Asya ırkında EİF normalin bir varyantı olarak sık görülmektedir (72).

2.3.8. Ventrikülomegali

Ventrikülomegali lateral ventrikül eninin atrium düzeyinde 10mm üzerinde olması olarak tanımlanır. Ventrikülomegali Down sendromu riskinde artış ile ilişkilidir. Yapılan geniş bir çalışmada 2743 ventrikülomegali olgusunda %2 oranında Down sendromu saptanmıştır (69). Başka bir çalışmada Down sendromlu fetüslerde %5,5 oranında hafif ventrikülomegali saptandığı bildirilmiştir ve FASTER çalışmasında hafif ventrikülomegalinin Down sendromu için olasılık oranı 25 olarak belirtilmiştir (25, 73).

2.3.9. Hiperekojen Barsak

Barsak kemik kadar ekojen olduğunda HEB tanısı konulabilir. HEB tanısı USG cihazının ayarlarından etkilenebilir. Yüksek kazanç ayarları veya yüksek-frekanslı transdüser kullanımlarında normal barsak yanlışlıkla HEB olarak tanımlanabilir. Barsak ekojenitesi değerlendirilirken harmonik görüntüleme kullanılmamalıdır. HEB normal fetüslerin yaklaşık %0,5'inde görülür ancak özellikle Down sendromlu fetüslerde görülme sıklığı artmaktadır (33, 74, 75). HEB'ın Down sendromu için olasılık oranı 6 ile 24 arasında değişmektedir (25, 33). HEB ayırıcı tanısında anöploidi, fetal enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, herpes ve parvovirüs), kistik fibrozis, mekonyum ileusu, barsak obstrüksiyonu ve fetüsün kan yutması sıralanabilir. HEB idiopatik olarak da görülebilir ve altta yatan bir başka sebep bulunamadığında genellikle prognozu iyidir

2.3.10. Pyelektazi

Renal pelvis dilatasyon ölçümü sıvı ile dolu renal pelvisin anterior-posterior (AP) eksende ölçülmesi ile değerlendirilir. 15-20. gestasyon haftalarında 4mm'den büyük renal pelvis AP çapı pyelektazi olarak kabul edilir (76). Pyelektazi normal fetüslerin %2'si ile %2,8'i arasında görülebilmektedir ancak Down sendromlu fetüslerde %10 ile %25 gibi yüksek oranlarda görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (76, 77). Pyelektazi genitoüriner obstrüksiyona sekonder olabileceği gibi normalin varyantı olarak da görülebilir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür.

2.3.11. Kısa Uzun Kemikler

Down sendromlu fetüsler kısa boylu olduğundan ikinci trimester USG incelemesinde kısa femur veya kısa humerus olarak bulgu verirler. Yapılan bir çalışmada Down sendromlu fetüslerin %68'inde ölçülen femur uzunluğunun gestasyonel haftaya göre beklenen femur uzunluğuna oranının 0,91'in altında olduğu gösterilmiştir (19). Aynı yazarlar tarafından yapılan bir başka çalışmada ölçülen humerus uzunluğunun gestasyonel haftaya göre beklenen humerus uzunluğuna oranının 0,9'un altında olmasının %6,25'lik yanlış pozitif oranı ile Down sendromlu fetüslerin %50'sini saptadığı göstermişlerdir (78). Humerus ve femur ölçümlerinin beraber değerlendirilmesi yanlış pozitiflik oranlarında azalma sağlamaktadır. Femur ve humerus kısalığının beraber olması yaşa bağımlı Down sendromu riskini 11 kat arttırmaktadır (9).

2.4. Tedavi Seçenekleri

İkinci trimester US taramasında belirteçlerin tanımlanması, Down sendromlu bir fetüs taşıyan bir hastanın riskinin gözden geçirilmesini gerektirir. Amniyosentez veya koryon villüs örneklemesi ile invaziv tanı testleri, özellikle Down sendromu için majör veya minör belirteç olan tüm hastalara, işlemin riskleri ve faydaları ile fetüsün sendroma sahip olma olasılığı hakkında kapsamlı bir tartışmanın ardından önerilebilir. Fetal trizomi 21 tanısı doğrulanan hastalara, Down sendromlu çocukların belirtileri ve prognozunda geniş çeşitlilik de olmak üzere genetik danışmanlık

sunulmalıdır. Gebeliğin sonlandırılması bir seçenektir. Gebelik devam ederse, kalp anomalilerinin tespiti için gebeliğin yaklaşık 20 ile 22. Haftalarında fetal ekokardiyogram yapılması önerilir.

Post-natal değerlendirmede Down sendromlu doğan çocukların büyüme ve gelişmelerini izlemek için sürekli değerlendirmeye ihtiyaçları vardır. Bu hastalarda lösemi, hipertansiyon ve Alzheimer hastalığı riskleri artmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi, Down sendromlu çocuklarla ilgilenen klinisyenler için önerilerde bulunan kılavuz yayınlamıştır (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Down sendromlu ve öploid fetüslerde ARSA ve hiperekojen barsak sıklığını saptayarak bu bulguların Down sendromunu öngörmede olasılık oranlarını saptamak için retrospektif bir çalışma yapıldı. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.05.2025 tarihli toplantıda B.30.2.ATA.0.01.00/376 sayı numarası ile onaylanmıştır.

Dahil etme kriterleri

Atatürk üniversitesi perinatoloji ünitesinde 01.01.2020 – 31.12.2024 tarihleri arasında tam bir midtrimester obstetrik genetik sonogram (anatomik tarama, anomali taraması) yapılan 17 ila 26 hafta arasında tüm tekil fetüsler çalışmaya dahil edildiler.

Hariç tutma kriterleri

Çoğul gebelikler ve bebekte Down sendromu olup olmadığı öğrenilemeyen gebeler çalışmadan dışlandılar.

Ekipman ve prosedür

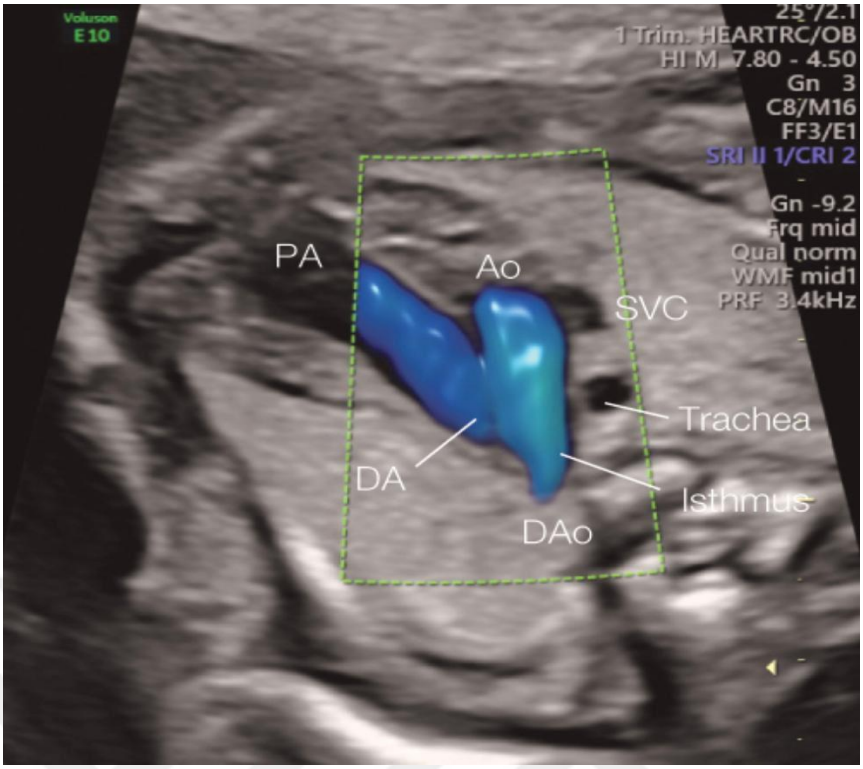
Midtrimester genetik tarama fetüste yapısal anomalilerin araştırıldığı anatomik tarama ve Down sendromu soft belirteçlerini kapsamaktadır.

Tüm genetik sonogramlarda talamik düzlemde biparyetal çap ve baş çevresi, transserebellar düzlemde sisterna magna, serebellum transvers uzunluğu ve ense pilisi kalınlığı transventriküler düzlemde serebral lateral ventriküllerin atriyum genişliği, karın çevresi, humerus (HL) ve femur diyafiz uzunluğu (FL) ölçümleri yapıldı.

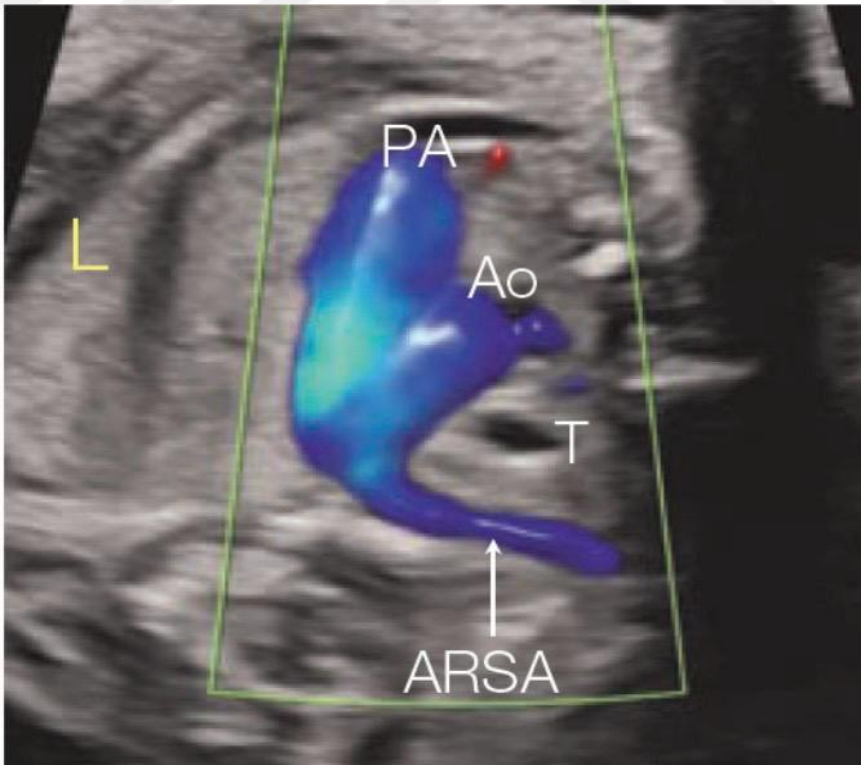
Anatomik tarama için ISUOG standart protokolleri temel alındı (80-83). Bu protokollere ilaveten kranyal stür ve fontaneller, korpus kallozum, maksillar mandibular ark, dil, uvula, sert damak, kulaklar, kranyal doppler, trakea ve özefagus

trasesi, timus, skapula ve kalvikulalar, safra kesesi, renal doppler, adrenal glandlar, anüs, portal dolaşım ve duktus venozusa bakıldı. Fetal kalp için ISUOG fetal ekokardiyografi klavuzunda tariflendiği gibi tam bir tarama yapıldı (82). Kardiyak anomaliden şüphelenilmediğinde herhangi bir ölçüm yapılmadı.

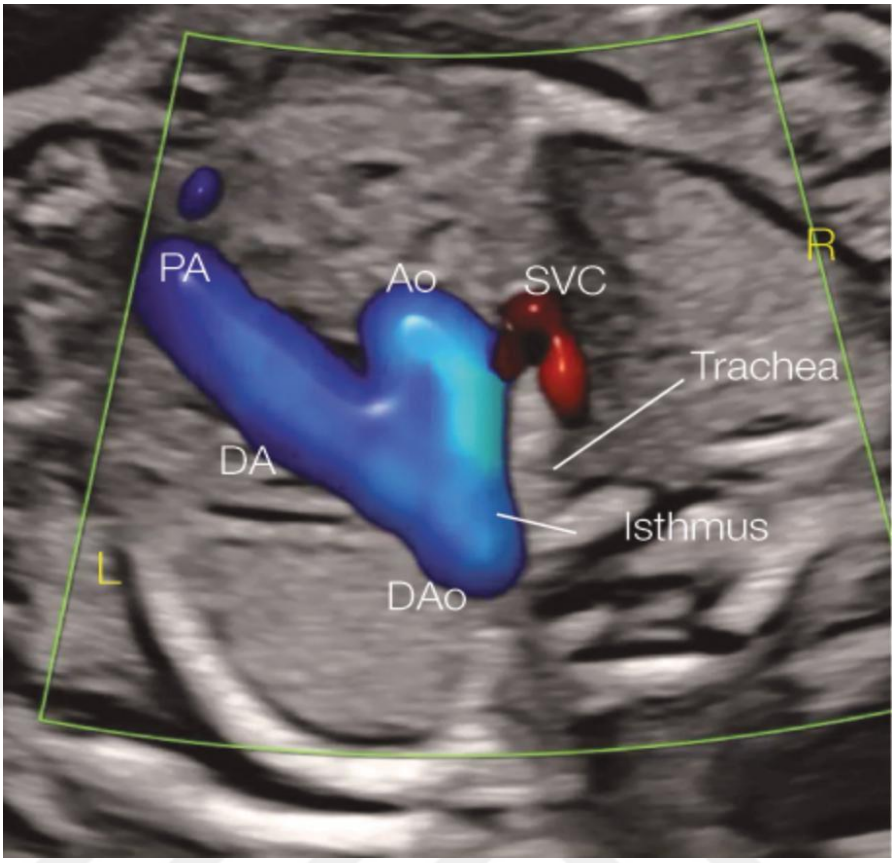
Genetik sonogram sırasında standart olarak bakılan Down sendromu soft belirteçleri ense pilisi (nukal fold, NF) kalınlığı, nazal kemik, ventrikülomegali, hiperekojenik kardiyak odak, hiperekojen barsak, hafif pyelektazi, kısa humerusu kapsamaktadır. Ense pilisi kafatası kenarından deri kenarına standart suboksipital planda ölçüldü ve ≥6 mm kalın olarak kabul edildi. Korda tendinaları içinde kalsifik birikintileri temsil eden yoğun ekojenik yansımalar, kardiyak ventriküllerden birinde veya her ikisinde mevcutsa ekojenik intrakardiyak odak (EIF) mevcut kabul edildi. Hafif pyelektazi tanısı karın boşluğunun transvers düzleminde böbrek pelvisinin ön-arka ölçümleri ≥4 mm ise konuldu. Hiperekojenik barsak bitişik pelvik kemik kadar parlak bağırsak yansıması olarak tariflendi. Bu kanı için düşük frekanslı (3-5 mega Hertz) prop kullanıldı ve hiperekojenik barsak görünümünden şüphelenildiğinde bu tanı kazanç ve zaman kazancı telafisinin azaltıldığında hiperekojenik görüntü kaybolmadığında konuldu. Kısa humerus uzunluğu gözlemlenen/beklenen humerus ölçüm oranı <0,9 mm ise tariflendi. Ventrikülomegali serebral lateral ventriküllerin atriyumları >10 mm olduğunda tanımlandı. ARSA araştırılması ve tanısı için renkli Doppler sonografi kullanıldı (80). Aksiyel kesitte üç damarlı görünüm düzleminde transvers aort ark bulunarak subkalvyen arterler ve varsa ARSA'nın bulunduğu yerler bulundu (Şekil 1). Bu durumda çoğunlukla 45°'den küçük bir insonasyon açısı kullanıldı yanı fetal omurga 3 yada 9 pozisyonundaydı (81) azaltılmış nabız tekrarlama frekansıyla (hız aralığı, 15–30 cm/s) color/power Dopplere geçildi; (82) subklavyen arterin, üst mediastende trakeanın önünde ve sağ kola doğru ilerlediği normal seyri bulunmaya çalışıldı; (83) bu başarısız olursa, aşağı doğru kaydırıldığında, ARSA üç damarlı görünüm seviyesinde saptandı ve trakeanın arkasında ilerlediği görüldü (Şekil 2). Süperior vena kava ile azigos bağlantısının (Şekil 3) ARSA ile karıştırılmamasına dikkat edildi.



Şekil 1. Üç damar-trakea görüntüsü



Şekil 2. Aberran sağ subklavyen arter



Şekil 3. 3 damar görüntüsü ve azigos veni

Tüm genetik sonogramlar Toshiba 500 Applio ve (Toshiba, Tokyo, Japonya) ve GE E 8 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) cihazlarıyla ve tek bir hekim tarafından (R.A.AL) gerçekleştirildi. Her sonra hastanenin elektronik sistemine rapor düzenlendi.

Toplanan veriler. Gebelere ait yaş, Down taraması yapılıp yapılmadığı ve sonucu, genetik sonogramda saptanan anomaliler ve soft belirteçler, prenatal girişimsel sonuçları, Down sendromu ve diğer karyotip anomalileri sonuçları toplandı.

Annenin yaşı hastanenin işletim sisteminde kayıtlı doğum tarihinden ultrason yapıldığı tarihteki yaş olarak hesaplandı. Gebelik haftası ultrason yapılırken son adet tarihinden ve yapılan ultrason ile bu son adet tarihi arasında uyuşmazlık olduğunda varsa eski ultrason kayıtlarından yoksa 22'nci haftaya kadar şimdi yapılan ultrasondan hesaplanmaktadır. Son adet tarihi ve şimdi ultrason ile hesaplanan

gebelik yaşı arasında 10 günden fazla fark hesaplandığında ultrason ölçümleri esas alınmaktadır Yardımlı üreme teknikleriyle gebe kalanlarda gebelik yaşı transfer tarihinden hesaplanmaktadır. Yardımlı üreme yöntemleri kullanılarak gebe kalan kadınların son adet tarihi transfer tarihine göre, üçüncü gün embriyosu transfer edilenlerde 17 gün beşinci gün embriyosu transfer edilenlerde 19 geriye gidilerek, hesaplanmaktadır. Gebelik yaşı çalışmaya dahil etme kriteri olarak kullanıldı, istatistiksel veri olarak kaydedilmedi. Down taraması yapılıp yapılmadığı ve sonucu, genetik sonogramda saptanan anomaliler ve soft belirteçlere ait veriler kadınlara düzenlenmiş ultrason raporundan elde edildi.

Karyotip anomalileri birkaç kaynaktan saptandı. Genetik sonogram yapılan tüm kadınlardan ultrason raporunda verilen e-mail adresine bebek doğduktan sonra sağlık durumunu belirtmeleri rica edildi ve geri dönüşler kaydedildi. Midtirmester anatomik tarama yapılan tüm kadınlar rutin olarak beklenen doğum tarihlerinden yaklaşık üç ay sonra telefon ile aranarak bebekte bir hastalık saptanıp saptanmadığı öğrenilmektedir. Hastanede doğum yapan kadınların yenidoğanları muayenede klinik olarak normal gözüktüğünde karyotip normal kabul edildi. Muayenede anormallik saptananların tanıları takip edildi. Atatürk Üniversitesi genetik laboratuvarının prenatal tanı kayıtlarına ulaşılarak çalışmaya dahil edilen kadınlardan girişimsel testler yapılanların karyotip analizlerine ulaşıldı. Bu araştırma kapsamında anatomik taramada bir bulgu veya Down sendromu soft belirteçleri saptanmış veya Down sendromu tarama testleri pozitif olan ve akıbeti bilinmeyen tüm gebelere ulaşılarak bebeğin durumu öğrenildi. Geriye kalan akıbeti bilinmeyen genetik sonogramı normal olan ve Down sendromu taraması negatif olan ve Down sendromu taraması yaptırmamışların tamamı telefonla aranarak bebeğin durumu ve Down sendromu saptanıp saptanmadığı öğrenildi. Çalışma tarihleri arasında toplam 7098 gebeye midtimester anomali taraması yapılmıştı. Toplam 358 çoğul gebelik çalışma dışı bırakıldığında geriye kala 6740 gebenin %93'ünün klinik yada karyotipleme ile kromozomal durumu öğrenildi ve toplam 6268 gebe çalışma grubunu oluşturdu.

3.1. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Normal dağılım Kolmogrov-Smirnov testi ile test edildi ve normal dağılan verilerde grup karşılaştırmaları için bağımsız gruplarda Student's t testi kullanıldı. Katergorik değişkenlerin karşılaştırmaları için Ki-Kare testi (Chi-square test) ve Kolmogrov-Smirnov testi kullanıldı. Bu istatistikleri için SPSS 27 paket programı (IBM) kullanıldı. Güven aralıkları Mikrosoft Excell progamında Simel ve ark. Tarafından tariflendiği şekilde hesaplandı (84).

4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 6268 kadın çalışmaya dahil edildi. Toplam 78 karyotip anomalisi mevcuttu. Ailelerinden Down sendromu teşhisi konulduğu öğrenilen üç bebek dışında tümünün karyotip sonucu mevcuttu.

Çalışma popülasyonunun özellikleri Tablo 1 de verilmiştir. Gebelerin yaş ortalaması 29,7 ± 5'tir. 35 yaş üstü olgular %16,9'ü olup 1063 kişiden oluşmaktadır. 40 yaş üstü olgular 243 adet olup toplam popülasyonun %3,9'unuoluşturmaktadır. Anöploidi Taraması yaptırmış olanlar 3469 kişi olup toplamın %55,3'üdür. Bu taramalardan büyük kısmı kombine testir. Tarama yapılan gebelerin %5,3 (336) si pozitif olarak raporlanmıştır.

Popülasyonun %92,1 (5771)'inde ultrason bulgusu olmayıp normal olarak değerlendirilmiş, %10,6 (665)'sinde yapısal anomali veya DS belirteçlerinden biri, %1 (63) inde ise yapısal anomaliler ve down sendromu belirteçleri izlenmiştir. Yapılan soft marker taramasında %6,9(430) gebede soft marker izlenmiş olup bunların %0,7 si ARSA, %1,7 HEB, %1,5 HEK, %1,5 pyelektazi, %0,6 ense kalınlığında artış, %0,1 nazal kemik hipoplazisi, %1,3 ünde ise Kısa humerus bulguları raporlanmıştır (Tablo 2). Bakılan olguların %5,8 (361) inde yapısal anomaliler tespit edilmiştir.

Amniyon mayi değerlendirilmesine bakıldığından %0,4'ünde polihidramnios, %0,1'inde oligohidramnios , %0,3'ünde hafif polihidramnios mevcuttur.

Popülasyonun %1,2 (77)'sinde karyotip anomalileri saptanmıştır. Karyotip anomalileri içinde %0,9 (54) Trisomi 21, %0,2 (14)si trisomi 18, %0,1 (4) trisomi 13, %0,1(6) copy varyant number şeklinde dağılım göstermektedir.

Girişimsel test yapılan hasta sayısı 276 olup popülasyonun %4,4'sini oluşturmaktadır. Toplam hasta sayısının %1,2 sinin (76) gebeliği sonlandırdığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

Yapısal anomaliler Tablo 3 de verilmiştir. Yapısal anomalilerin en sık görülen yeri umbilikal kord olup bu grubun büyük çoğunluğu izole tek umbilikal arter olgularından oluşmaktadır.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun özellikleri (n=6268)

Özellik	**n(%)**
Yaş	29,7±5,2
Yaş >35	1063(16,9)
Yaş >40	243(3,9)
Anöploidi taraması yaptırmış	3469 (55,3)
Kombine test	2289(36,5)
Üçlü veya dörtlü test	1036(16,5)
Fetal DNA	144(2,3)
Tarama pozitif	336(5,4)
Ultrason taraması sonucu	
Bulgu yok	5771(92,1)
Yapısal anomali veya Soft belirteçlerden birisi	665(10,6)
Yapısal anomaliler ve Soft belirteç	63(1,0)
Yapısal anomali	361(5,76)
Soft Marker	430(6,86)
Karyotip anomalileri	78(1,2)
Trizomi 21	54(0,9)
Trizomi 18	14(0,2)
Trizomi 13	4(0,1)
Copy Varyant Number	6(0,1)
Girişimsel test	276(4,4)
Gebelik sonlandırma	76(1,2)

Tablo 2. Çalışma popülasyonunda saptanan anomaliler (n=6268)

Soft Marker	**n(%)**
ARSA	43(0,7)
Hiperekojenik barsak	112(1,8)
Hiperekojenik Kardiyak odak	96(1,5)
Pyelektazi	95(1,5)
Ense kalınlığı	40(0,6)
Nazal kemik	8(0,1)
Kısa humerus	85(1,4)

Tablo 3. Çalışma popülasyonununda saptanan anomaliler (n=6268)

Yapısal anomaliler	n(%)
Amniyotik bant	4(0,1)
Baş	9(0,1)
CNS	46(0,7)
Kistik Higroma	7(0,1)
Ekstremite	38(0,6)
GİS	42(0,6)
GÜS	32(0,5)
Hidrops, immün	1(0,0)
Hidrops, nonimm	5(0,1)
Kalp	48(0,7)
Kord	66(1,0)
Makrozomi	5(0,1)
Multiple anomali ya da sendrom	31(0,5)
Plasenta	5(0,1)
Pulmoner	21(0,3)
Yapişik ikiz	1(0,0)

Girişimsel test yapılan 276 gebenin (% 4,4) endikasyonları içinde birinci sırada %52,9 tarama testi pozitifliği yer almaktadır. Bunu %31,2 ile ultrasonda anomali bulgusu, %10,9 unu soft marker pozitifliği takip etmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Girişimsel test endikasyonları*

Endikasyon	n(%)
Anomali	86(31,2)
Tarama pozitif	146(52,9)
Soft marker	30(10,9)
Diğer	14(5,1)

*Bazı kadınlar için birden çok endikasyon bulunmaktadır. Her girişim için sırasıyla anomali, tarama pozitifliği ve soft belirteç öncelenerek tek bir endikasyon verildi.

Tablo 5'te Down sendromu tanısı konan fetüslerin özellikleri gösterilmektedir. Kadınların yaş ortalaması 29,7 ± 5 yıldır. Olguların %42,6'sını oluşturan 23 hasta 35 yaşın üzerindedir; 40 yaş üstü olgu sayısı ise 11 olup oranı %20,4'tür. Hastaların %59,3'ü (32 kişi) tarama testi yaptırmış ve Down sendromu tanılı olguların %59,3'ünde (32 kişi) tarama testi pozitif çıkmıştır. Soft marker pozitifliklerinde ilk sırada %22,2 (12 kişi) ile HEB yer almakta, ardından %16,7 ile artmış ense kalınlığı, %11,1 ile ARSA, %7,4 ile HEK, %5,6 ile pyelektazi, %3,7 ile nazal kemik hipoplazisi ve yine %3,7 ile kısa humerus gelmektedir. DS bebeklerde ikinci trimester ultrasonografisinde tespit edilen yapısal anomalilerin %11,1'i kalpte saptanırken, bunu sırasıyla pulmoner sistem (%5,6), santral sinir sistemi (%3,7) ve gastrointestinal sistem (%3,7) anomalileri izlemektedir. Son olarak, bu gebeliklerin %24,1'inde (13 kişi) terminasyon kararı alınarak gebelik sonlandırılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Down sendromlu fetüslerin özellikleri (n=54)

Özellik	**n(%)**
Yaş	29,7±5,2
Yaş >35	23(42,6)
Yaş >40	11(20,4)
Tarama pozitif	32(59,3)
Soft Marker	29(53,7)
ARSA	6(11,1)
Ekojenik barsak	12(22,2)
Hiperekojenik Kardiyak odak	4(7,4)
Pyelektazi	3(5,6)
Ense kalınlığı	9(16,7)
Nazal kemik	2(3,7)
Kısa humerus	2(3,7)
Yapısal anomaliler	22(40,7)
CNS	2(3,7)
Ekstremite	1(1,9)
GİS	2(3,7)
Hidrops, nonimmün	1(1,9)
Kalp	6(11,1)
Kord	1(1,9)
Multiple anomali yada sendrom	6(11,1)
Pulmoner	3(5,6)
Girişimsel test	50(92,6)
Gebelik sonlandırma	13(24,1)

Tablo 6'da, gebelerin sağ subklavyen arterin seyrine göre özellikleri sunulmaktadır. Çalışmamızda gebelerin %99,3'ünde (n=6225) sağ subklavyen arter normal seyir göstermiş, %0,7'sinde (n=43) ise aberrant sağ subklavyen arter (ARSA) tespit edilmiştir. Yaş ortalaması her iki grupta benzer olmakla birlikte, ARSA grubunda 40 yaş üzerindeki kadın oranı daha yüksektir. Her iki grupta anöploidi taraması yapılan toplam kadın oranı birbirine yakın bulunmuştur. Ancak, ARSA grubunda tarama testi pozitifliği daha sık izlenmiştir (%16,3 [n=7] vs. %5,1 [n=332], $p<0,001$).

ARSA olgularının %73,8'ünde (n=31) ek soft belirteç saptanmamıştır. Hiperekojen kardiyak odak, hiperekojenik barsak ve pyelektazi bulguları ARSA grubunda daha yaygın olarak gözlenmektedir. Humerus kısalığı ise iki grup arasında benzer oranda tespit edilmiştir. Ventrikülomegali, ense kalınlığında artış ve nazal kemik hipoplazisi ARSA olgularında gözlenmemiştir. ARSA olgularının %18,6'sında (n=8) yapısal anomali saptanmış olup, bu oran ARSA olmayan olgulardan daha yüksektir. En sık gözlenen anomaliler, kalp anomalileri olup oranı %9,3'tür. ARSA olgularının %27,9'una (n=12) girişimsel test uygulanmıştır ve test sonucunda ARSA olan gebelerin %14'üne (n=6) Trizomi 21 tanısı koyulmuştur; diğerlerinde karyotip anomalisi tespit edilmemiştir. Normal seyirli sağ subklavyen arter olgularında ise % 4,1 oranında girişimsel test uygulanmış ve bunların sırasıyla %0,7'sinde Trizomi 21, %0,2'sinde Trizomi 18, %0,1'inde Trizomi 13 ve %0,1'inde copy number varyantı saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Sağ subklavyen arterin seyrine göre gebelerin özellikleri

Değişken	**Subklavyen arter**		***p***
	Normal n(%)	**Aberrant n(%)**	
Yaş	29,7 ± 5,2	30,1 ± 6,9	0,502[1]
Yaş >35	1053(16,3)	10(23,3)	0,179[2]
Yaş > 40	237(3,7)	6(14)	0,004[3]
Anöploidi taraması yapılan	3439(53,3)	30(69,8)	0,019[2]
Tarama pozitif	332(5,1)	7(16,3)	0,005
Soft Marker			
İzole ARSA		31(73,8)	
Ekojenik barsak	107(1,7)	5(11,6)	0,001[3]
Hiperekojenik Kardiyak odak	92(1,4)	4(9,3)	0,004[2]
Ventrikülomegali	12(0,2)	0(0)	1[3]
Pyelektazi	92(1,4)	3(7,0)	0,024[3]
Ense kalınlığı	40(0,6)	0(0,0)	1[3]
Nazal kemik	8(0,1)	0(0,0)	1[3]
Kısa humerus	84(1,3)	1(2,3)	0,433[3]

Tablo 6. (Devamı)

Yapısal anomaliler	353(5,5)	8(18,6)	0,002[3]
GİS	40(0,6)	2(4,7)	
Kalp	44(0,7)	4(9,3)	
Kord	64(1,0)	2(4,7)	
Girişimsel test	264(4,1)	12(27,9)	<0,001[3]
Karyotip anomalileri	71(1,1)	6(14,0)	<0,001[3]
Trizomi 21	48(0,7)	6(14,0)	<0,001[3]
Trizomi 18	14(0,2)	0(0,0)	1[3]
Trizomi 13	4(0,1)	0(0,0)	1[3]
Copy Varyant Number	6(0,1)	0(0,0)	1[3]

[1] Bağımsız örneklemde t testi , [2] pearson chi-square , [3] Fisher's exact test

Tablo 7'de, hiperekojenik barsak varlığına göre gebelerin özellikler sunulmaktadır. Gebelerin %98,2 (6156) sinde barsak ekojenitesi normal izlenmiş olup %1,8 (112)'inde HEB bulgusu saptanmıştır. Kadınların yaşı her iki grupta benzerdir. Anöploidi taraması yaptıran kadın oranı HEB tespit edilen gebelerde daha yüksektir (79 (%70,5)i vs %53,1, p<0,001).) Anöploidi taraması pozitif olan kadın oranı HEB tespit edilen gebelerde daha yüksekti (12 (%10,7) vs. 327 (%5,1), p=0.008). Olguların 72'sinde (%68,6) HEB izole olarak saptandı. ARSA, Hiperekojen kardiyak odak, artmış ense kalınlığı, pyelektazi , hipoplastik/yok nazal kemik hiperekojen barsak grubunda daha sık saptandı. Pyelektazi ve kısa humerus iki grupta da benzerdi. Ventrikülomegali HEB bulgusu olan gebelerde tespit edilmedi.

HEB saptanan olguların %70 inde anne babaya kistik fibröz taşıyıcı taraması yapıldı ve hiçbirinde taşıyıcılık saptanmadı. Olguların %25,9(29)'una girişimsel test yapıldı ve HEB bulgusu olan gebelerin %10,7(12) si Trisomi 21 tanısı almıştır. Girişimsel test yapılan diğer HEB olgularında karyotip anomalisi izlenmemiştir.

Fetal büyüme kısıtlılığı oranı iki grup arasında benzer bulundu.

HEB bulgusu saptanan 112 olguda hiçbir fetüste kistik fibrozis saptanmadı. Girişimsel test yapılan tüm gebelerde alınan örnekten fetüs için kistik fibrozis

taraması yapılmış ve tarama yapılan fetüslerde kistik fibrozis saptanmamıştır. Olguların %70'ine maternal ve paternal kistik fibrozis taraması yapılmış ve pozitif sonuca rastlanmamıştır.

Tablo 7. Hiperekojenik barsak varlığına göre gebelerin özellikler

Özellik	**Hiperekojen Barsak**		***p***
	Yok n(%)	**Var n(%)**	
Yaş	29,7±5,2	30,5 ± 5,1	0,114[1]
Yaş >35	1043(16,3)	20(17,9)	0,594[2]
Yaş >40	236(3,7)	7(6,3)	0,109[3]
Anöploidi taraması yapılan	3390(53,1)	79(70,5)	<0,001[2]
Tarama pozitif	327(5,1)	12(10,7)	0,003[2]
Soft Marker			
İzole HEB		72(64,3)	
ARSA	38(0,6)	5(4,5)	<0,001[3]
Hiperekojenik Kardiyak odak	79(1,2)	17(15,2)	<0,001[3]
Ventrikülomegali	12(0,2)	0(0)	1[3]
Pyelektazi	91(1,4)	4(3,6)	0,07[3]
Ense kalınlığı	34(0,5)	6(5,4)	<0,001[3]
Nazal kemik	6(0,1)	2(1,8)	0,007[3]
Kısa humerus	82(1,3)	3(2,7)	0,162[3]
Yapısal anomaliler	349(5,5)	12(10,7)	0,007[2]
CNS	45(0,7)	1(0,9)	
Ekstremite	37(0,6)	1(0,9)	
GİS	39(0,6)	3(2,7)	
Kalp	46(0,7)	2(1,8)	
Multiple anomali yada sendrom	29(0,5)	2(1,8)	
Pulmoner sistem	18(0,3)	3(2,7)	
Girişimsel test	247(3,9)	29(25,9)	<0,001[3]
Karyotip anomalileri	65(1,0)	12(10,7)	<0,001[3]
Trizomi 21	42(0,7)	12(10,7)	<0,001[3]
Trizomi 18	14(0,2)	0(0,0)	1[3]
Trizomi 13	4(0,1)	0(0,0)	1[3]
Copy Varyant Number	6(0,1)	0(0,0)	1[3]
Fetal büyüme kısıtlılığı	49(0,8)	2(1,8)	0,198[3]

[1]bağımsız örneklemde t testi ,[2]Pearson chi-square,[3] Fisher's exact test

Tablo 8 de birlikte anomali saptanan ARSA olguları verilmiştir. En sık kalp anomalileri saptanmış ve anomali saptanan sekiz olgunun 6'sında (%75) Down sendromu saptanmıştır. Anomali saptanmayan izole ARSA olgularının hiçbirisinde Down sendromu saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 8. İzole olmayan ARSA olan fetüslerde ultrason bulgularının ve sonuçlarının ayrıntıları

No	**Gestasyonel yaş**	**Anne yaşı**	**Bulgu**	**Karyotip**
1	22w	44	Omfalosel	Trisomi 21
2	21w	28	AVSD, kistik higroma	Trisomi 21
3	22w	38	AVSD	Trisomi 21
4	22w	40	AVSD	Trisomi 21
5	23w	26	Tek umblikal arter	normal
6	23w	42	Sağ aortik ark	Normal
7	24w	41	Duodenal atrezi	Trisomi 21
8	20w	33	Tek umblikal arter	Trisomi 21

Tablo 9. ARSA saptanan olgularda anomali varlığına göre Down sıklığı

		Anomali		*p*
		Yok n(%)	Var n(%)	
Down	Yok	34(100)	2(25)	<0,001[1]
	Var	0(0)	6(75)	

[1] Fisher's exact test

Tablo 10'da, izole olmayan HEB fetüslerine ait ultrason bulguları ve klinik sonuçlar özetlenmiştir. Bu vakalarda plevral efüzyonun sık olarak tespit edildiği ve plevral efüzyon saptanan dört olgunun üçünde Down sendromu tanısı konduğu gözlemlenmiştir. Anomali belirlenen 12 vakanın 4'ünde (%33) Down sendromu tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 10. İzole olmayan HEB olan fetüslerde ultrason bulgularının ve sonuçlarının ayrıntıları

No	Gestasyonel yaş	Anne yaşı	Bulgu	Sonuç
1	23	43	Multiple	Trisomi 21
2	24	40	Plevral efüzyon	Trisomi 21
3	22	31	Plevral efüzyon	Trisomi 21
4	25	37	Hepatik kalsifikasyon	Normal
5	24	31	Safra kesesi izlenemedi	Normal
6	21	30	Clubfoot	Normal
7	21	34	Ense kalınlığı	Normal
8	22	40	Plevral efüzyon	Normal
9	21	21	Karaciğerde yaygın kalsifikasyon	Normal
10	24	28	Kardiyomegali	Normal
11	23	32	Plevral efüzyon	Trisomi 21
12	23	27	Multiple	Normal

Tablo 11. HEB saptanan olgularda anomaliye göre Down sıklığı

		Anomali		*p*
		Yok n(%)	Var n(%)	
Down	Yok	85(91,4)	8(66,7)	0,003[1]
	Var	8(8,6)	4(33,3)	

[1] Fisher's exact test

Tablo 12 de Trizomi 21 taramasında ARSA ve ekojenik bağırsağın Down sendromunu tarama performansı verilmiştir. ARSA popülasyonun %0,6'sında saptanmakta olup saptandığında DS riskini 19,2 arttırmaktadır. Saptanmaması halinde DS riskini 0,89 katazalttığı görülmektedir. HEB popülasyonun %1,5'inde görülmektedir. HEB bulgusu olduğunda DS görülme riski %14,3 artarken görülmemesi halinde bu riskin %0,79 oranında azaldığı tespit edilmektedir (Tablo 12).

Tablo 12. Trizomi 21 taramasında ARSA ve ekojenik bağırsağın performansı

	Trisomi 21		**Öploid**			
	n/N	**DR (95% CI)**	***n/N***	**FPR (95% CI)**	**LR+ (95% CI)**	**LR– (95% CI)**
ARSA	*6/54*	0,11 (0,03-0,19)	36/6178	0,6	19,2 (8,44-44)	0,89 (0,81-0,98)
HEB	*12/54*	0,22 (0,11-0,33)	93/6121	1,5	14,8 (8,67-25,4)	0,79 (0,68-0,91)

5. TARTIŞMA

Down sendromu için klasik antenatal risk değerlendirmesi sayısı giderek artan USG belirteçleri ve birinci ikinci trimester serum tabanlı testler üzerine kuruludur. Majör anomalilerin dışında kalan belirteçler "soft belirteçler" olarak adlandırılmaktadır. Down sendromu riskini artıran vasküler işaretler de belirteç listesine son yıllarda eklenmiştir. Bu belirteçlerin dikkate alınması gereken yanlış pozitiflik oranı güvenilirlikleri ve hasta-hekim ilişkisini olumsuz etkileyebilmektedir (19, 85). Non-invazif prenatal tanı testi olarak da adlandırılan hücresiz DNA testinin kullanıma girmesi soft belirteçlerin bağlı risk artışını etkisiz kılarak belirteçlerin kullanımının önemli ölçüde berteraf etmiştir. Ancak hücresiz DNA testi henüz gebelerin çoğunluğu için ulaşılabilir değildir. Öte yandan birden çok soft belirtecin saptandığı gebeliklerde invazif test hala bir seçenek olarak sunulmaktadır.

Literatürde ARSA ve HEB bulgularının Down sendromu belirteci olarak kullanılmasını inceleyen çalışmalar sınırlı hasta popülasyonları nedeniyle farklı prevalans ve olasılık oranları vermektedir. Çalışmamızda Down sendromlu ve öploid fetüslerde ARSA ve hiperekojen barsak sıklığını 6268 hastadan oluşan geniş bir evren üzerinden saptayarak bu bulguların Down sendromunu öngörmede olasılık oranlarını saptamak ve mevcut literatür verileri ile karşılaştırmak amaçlandı. Çalışmamızın popülasyonun ortalama yaşı 29,7 olup Down sendromu binde 9 oranında saptanmıştır. Gebelerin %55,3ü bir anöploidi tarama testi yaptırmıştır. Majör anomali oranı %5,8 dır. Bu özellikleri nedeniyle çalışmamız düşük ve yüksek riskli gebeleri birlikte içeren bir popülasyona sahiptir.

Çalışmamızda Trizomi 21 saptanmış fetüslerin %40,7 sinde majör bir anomali mevcut olup bu literatür ile uyumludur. Trizomi 21'li fetüslerin daha yüksek oranda anatomik anomalilere sahip olduğu belirtilmiştir. Kardiyovasküler sistem anomalilerinden izole ventriküler septal defekt, izole ve/veya multipl intrakardiyak ekojenik fokus, eprikardiyal efüzyon, triküspid regürjitasyonu ve ARSA bildirilmiştir (86). Yapılan post-natal çalışmalarda ARSA'nın trizomi 21'li infant ve yetişkinlerde %16-35 arasında görüldüğü bildirilirken, normal popülasyonda bu bulgunun %0,4-2,3 arasında görüldüğü bildirilmiştir (87).

Çalışmamızda HEB popülasyonun %1,8inde saptanmış olup geniş seriler ile uyumludur. HEB ikinci trimester ultrason incelemelerinde %1,8'e varan oranlarda bildirilmiştir (88-90). HEB genellikle izole görülürken HEB'li hastalarda renal ve kardiyak anomaliler başta olmak üzere yapısal anomalilerde artış bildirilmiştir (91). Bizim çalışmamızda HEB olgularının %10,7'sinde majör bir anomali mevcuttu. İzole HEB geçici veya idyopatik bir bulgu olabileceği gibi anöploidi, kistik fibrozis, konjenital viral enfeksiyonlar, primer gastrointestinal patolojiler, intra-amniyotik kanama ve fetal gelişme geriliği ile ilişkisi bildirilmiştir. İzole HEB'li hastalarda anöploidi insidansı %3 ile %5 arasında değişmekte olup bunların arasında en sık trizomi 21 görülmektedir (75, 92). Çalışmamızda anomalinin eşlik etmediği HEB olgularında Down sendromu %8,6 oranında saptandı. HEB bulgusuna bir anomali eşlik etiğinde ise gebelerin %33,3'ünde Trizomi 21 saptandı.

Bu çalışmada HEB olgularının hiç birisinde kistik fibrozis saptanmadı. Bir sistematik gözden geçirme yazısında HEB olgularında %2,2 oranında kistik fibrozis bildirilmiştir (92). Kistik fibrozisin sıklığı ülkemizde kesin olarak bilinmemektedir; ancak 1/3000-3500 olduğu tahmin edilmektedir. Kistik fibrozis için yurdumuzda yenidoğan tarama programı bulunmaktadır. Tarama yapılmamış bebeklerde mekonyum ileusu ile başvuranlarda ortanca tanı yaşı iki hafta, diğer semptomlarla başvuranlarda ise ortanca tanı yaşı 14,5 ay (çeyreklik aralığı 4,2-65 ay) olarak bilinmektedir. Çalışmamızda hiçbir olguda kistik fibrozis saptanmamış olması örneklem büyüklüğüne bağlı olabilir.

Çalışmamızda popülasyonda ARSA sıklığı %0,7 bulunmuştur ve bu oran geniş seriler ile uyumludur. Scala ve ark. yaptığı bir meta-analiz çalışmasında trizomi 21'li fetüslerde ve öploid fetüslerde ARSA prevalansının saptanmasını amaçlamışlardır. Bu meta-analizde 12 makale değerlendirilmiş olup trizomi 21'li fetüslerde ARSA prevalansı %23,6 (%95 CI, %19,4-27,9) bulunurken öploid fetüslerde %1,02 (%95 CI, %0,86-1,10) bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda 54 trizomi 21'li fetüsten 6'sında ARSA görülmüş olup prevelans %11,1 olarak görülmüştür. Literatür verileri ile kıyaslandığında ARSA prevalansı trizomi 21'li olgularda çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. 6268 öploid fetüsün 43'ünde ARSA izlenmiş olup prevalansı %0,7'dir. Çalışmamızda öploid fetüslerde ARSA

oranı Scala ve ark. meta-analizine göre belirgin düşük çıkmıştır. ARSA prevalansına bağlı olarak yapılan olasılık oranı (LR) hesabında ARSA'nın LR+ değeri 19,2 olarak hesaplanmıştır. LR'nin 10'un üzerinde olduğu durumlarda olasılık oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (93). Agathokleous ve ark. yaptığı meta-analizde ARSA'nın LR+ değeri 21,48 olarak bulunmuştur (94). Yapılan meta-analizle çalışmamızın LR+ değerleri benzer olup ARSA'nın görülmesinin trizomi 21 olasılık oranının normal popülasyonuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir.

Chaoui ve ark. 14 trizomi 21'li fetüsle yaptıkları çalışmada 5 vakada (%35,7) ARSA bulgusu saptamışlardır (95). Bir başka çalışmada kromozomal anomalisi olan 47 fetüsde ARSA 16 hastada saptanmış olup prevalansı %34 olarak bulunmuş olup bu çalışmada 14 trizomi 21'li fetüsten 4'ünde(%28,6) ARSA saptanmıştır (8). Paladini ve ark. yaptığı bir çalışmada ARSA insidansı ve Trizomi 21 ile güçlü ilişkili belirteçler arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışmada 106 tane ikinci trimester trizomi 21'li fetüs incelenmiştir. Çalışma grubunda ileri maternal yaş (>35) %24,5 oranında görülürken bizim çalışmamızda ileri maternal yaş (>35) 54 trizomi 21'li fetüsün 23'ünde (%42,6) belirgin daha yüksek oranda görülmüştür. Bu çalışmada 106 trizomi 21'li fetüsün 27'sinde (%25,5) ARSA izlenmiştir. Bizim çalışmamızda 54 trizomi 21'li fetüsün 6'sında (%11,1) ARSA mevcut olup prevalans Paladini ve ark. yaptığı çalışmaya göre belirgin olarak daha düşüktür.

De Leon ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada fetal anomali şüphesi olan tüm kadınlarda ARSA prevalansı incelenmiştir (96). Bu çalışmada 8781 fetüs incelenmiş olup 22 vakada (%0,25) trizomi 21 görülmüştür. Bizim çalışmamızda 6268 fetüsün 54ünde (%0,9) trizomi 21 görülmüştür. Trizomi 21 prevalansı bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur.

Sucu ve ark. yapılan bir çalışmada 5283 fetüs ikinci veya üçüncü trimester'da ayrıntılı USG taraması yapılmıştır (97). ARSA 27 hastada (%0,51) görülürken ARSA görülen hastaların yaş ortalaması 30 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 6268 hastanın 43'ünde (%0,7) ARSA izlenmiştir. Örneklem büyüklüğü çalışmamıza yakın olup ARSA prevalansı her iki çalışmada da %1'in altında bulunmuştur. Çalışmamızda ARSA saptanan hastalarda anne yaşı ortalaması 30,1 ± 6,9 bulunmuş

olup Sucu ve ark yaptığı çalışma ile benzerdir**.** ARSA olmayan fetüslerin maternal yaş ortalaması da 29,7 ± 5,2 olup iki grup arasında maternal yaş açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ARSA olgularının 13ü (%48) izole olarak görülürken 14 vakada (%52) diğer anomalilerle beraber izlenmiştir (97). Bizim çalışmamızda 43 ARSA olgusunun 31i izole (%73,8) olarak görülmüştür. Sucu ve ark. yaptığı çalışmaya göre izole ARSA oranı bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur. Sucu ve ark. yaptığı çalışmada 11 non-izole ARSA olgusunda 3ünde (%11,1) kardiyak anomali saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 12 non- izole ARSA olgusunda 4 (%36,4) kardiyak anomali saptanmıştır. Sucu ve ark. yaptığı çalışmada sırasıyla HEB, pyelektazi, ventrikülomegali ve GİS anomali sıklıkları ARSA olgularında sırasıyla %11,1, %11,1,%7,41,%7,41,%7,41,%7,41 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda HEB %11,6 ile benzer oranda görülürken pyelektazi ve GİS anomali sıklığı sırasıyla %7 ve %4,7 olarak bulunmuştur ve mevcut çalışmaya göre daha düşüktür. Ventrikülomegali ise çalışmamızda 43 ARSA olgusunun hiçbirinde görülmemiştir. Çalışmamızda ARSA grubundan 12 hastaya girişimsel test yapılmış olup 6sında trizomi 21 görülmüştür. Sucu ve ark. yaptığı çalışmada 8 ARSA olgusuna girişimsel test yapılmış olup 4ünde trizomi 21 tanısı konulmuştur.

Sucu ve ark. yaptığı çalışmada 13 izole ARSA olgusunda 1inde (%7,6) görülürken 14 non- izole ARSA olgusunda 5 (%35,7) trizomi 21 olgusu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,08). Bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine 34 izole ARSA olgusunda hiç trizomi 21 görülmezken, 8 non-izole ARSA olgusunun 6sında (%75) trizomi 21 görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

De Leon-Luis ve ark. yaptığı çalışmada 8781 fetüsde %0,7 prevalans ile 60 ARSA olgusu saptamıştır. Bizim çalışmamızda da ARSA prevalansı 6268 hastada 43 ile %0,7 ile aynı bulunmuştur (96). Bu çalışmada trizomi 21 60 ARSA olgusunun 7sinde (%12) görülmüş olup bizim çalışmamızda da 43 ARSA olgusunda 6 hastada (%14) trizomi 21 görülmüş olup oranlar benzer olarak bulunmuştur. Ancak non-izole ARSA grubunda trizomi 21li hasta oranı %33,3 bulunmuşken bizim çalışmamızda %75 olarak belirgin yüksek bulumuştur. De Leon- Luis ve ark. yaptığı çalışmada non-izole ARSA grubu 21 fetüsden oluşurken bizim çalışmamız da non-

izole ARSA olgusu 8dir. Oranlar arasındaki farkın örneklem büyüklükleri arasındaki farktan oluştuğunu düşünmekteyiz.

Paladini ve ark. yaptığı bir çalışmada trizomi 21 tanılı 106 fetüsün 27sinde ARSA saptanmıştır ve bu hastaların yalnızca 8 tanesi izole ARSA olgusudur.8 izole ARSA olgusunda trizomi 21 saptandığından izole ARSA olgularında da prenatal karyotipleme önerisinde bulunmuşlardır (64). Borenstein ve ark. ve Paladini ve ark. yaptığı çalışmalarda ARSA bulgusunun trizomi 21 riskini 16 ile 20 kat arttırdığı belirtilmiştir (62, 64). Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile benzer olarak ARSA bulgusu trizomi 21 riskini 19,2 arttırmıştır (Tablo 12).

Gul ve ark. yaptığı bir başka çalışmada 9 izole ARSA olgusunun 1inde trizomi 21'e rastlanmıştır (98). Bizim çalışmamızda izole ARSA olgularında trizomi 21'e rastlanmamıştır.

Yazıcıoğlu ve ark. yaptığı 2081 fetüste 20 trizomi 21 olgusu izlenmiş olup bunlardan 7sinde (%35) ARSA saptanmıştır. İzole ARSA olgularında bizim çalışmamızda olduğu gibi hiçbir hastada trizomi 21 saptanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada izole ARSA bulgusunun karyotipleme için güçlü bir belirteç olmadığı ve maternal kanda serbest fetal DNA'nın alternatif bir yöntem olarak kullanılması önerilmiştir (99).

D' Amico ve ark. yaptığı bir meta-analizde izole HEB hastalarında trizomi 21 görülme sıklığı incelenmiştir. Sistematik derlemeye literatürdeki 18 çalışma dahil edilmiştir. Bu 18 çalışmada toplam 1530 fetüste izole HEB bulgusu izlenmiş olup bunların %2,4'ünde trizomi 21 saptanmıştır (92). Bizim çalışmamızda ise 93 izole HEB hastasının 8'inde (%8,6) trizomi 21 saptanmıştır (Tablo 11). Literatür verilerine göre daha yüksek oranda saptanmasının örneklem büyüklüğümüzün kısıtlılığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bir başka sistematik derlemede HEB hastalarında %11,8 oranında trizomi 21 görüldüğü bildirilmiştir ancak görülme sıklığının yüksekliğinin hasta örnekleminin ileri maternal yaş veya kombine tarama testlerinde artmış risk grubu hastalarından oluşmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (94). Son zamanlarda yayımlanan derleme çalışmaları değerlendirildiğinde non-invaziv

prenatal testin (NIPT) trizomi 21 için tanı oranı >%99 olarak bildirilmektedir (43). NIPT'in özellikle negatif kombine tarama testi olan izole HEB hastalarında ilk olarak önerilmesi gerektiği belirtilmektedir (92).

Ronin ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada 3 farklı merkezde 10 yıllık bir periyotta HEB tanısı alan 409 fetüs incelenmiştir. 186 vakada (%45,5) eşlik eden anomaliler izlenirken 223 vakada (%54,5) izole HEB saptanmıştır (100). Bizim çalışmamızda toplam 105 HEB olgusunun yalnızca 12sine (%11,4) eşlik eden anomaliler mevcutken 93 olguda (%89,3) izole HEB görülmüştür. Bu çalışmada 223 izole HEB olgusunun hiçbirinde trizomi 21 saptanmamıştır, anomalilerin eşlik ettiği 186 HEB olgusunda ise 4 hastada (%2,15) anöplodi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 93 izole HEB olgusunun 8'inde (%8,6) trizomi 21 görülürken, anomali eşlik eden 12 HEB olgusunun 4ün (%33,3) trizomi 21 izlenmiştir. Çalışmamızda izole HEB grubu ile anomalinin eşlik ettiği grup arasında trizomi 21 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,024, Tablo 9).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle olguların seçilimi ve veri kaydı sürecinde bilgi eksiklikleri veya kayıt hataları olasılığı göz ardı edilemez. Tüm hastaların tek bir perinatolog tarafından değerlendirilmesi gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyumun değerlendirilmemesi bir diğer kısıtlılıktır. Ayrıca örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, özellikle izole ARSA ve HEB gruplarındaki olgu sayısının düşük kalması, istatistiksel anlamlılık düzeylerini etkileyebilir. Çalışmanın tek bir merkezde yürütülmesi nedeniyle elde edilen sonuçların genellenebilirliği kısıtlıdır. Bununla birlikte, bazı olgularda prenatal tanı testlerinin (örneğin NIPT veya karyotip analizi) yapılmamış olması, Down sendromu tanısında yanlış negatif olasılığını artırabilir. Prospektif ve çok merkezli, daha geniş örneklemli çalışmalarla bulguların desteklenmesi bu kısıtların aşılmasına katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

1. ARSA sıklığı popülasyonda %0,7 oranında izlenmiş olup bu geniş seriler ile uyumludur. Down sendromlu fetüslerde ARSA oranı %11,1 hesaplandı ve değer büyük bir metaanalizde Scala ve ark. tarafından bildirilen %26 oranından daha düşüktür. ARSA için +LHR 19,2, -LHR 0,89 hesaplanmış olup bu sonuç iki büyük metaanaliz ile benzerdi.
2. Anomali saptanmamış arsa olgularında Down sendromu izlenmedi.
3. HEB sıklığı popülasyonda %1,8 oranında izlenmiş olup bu geniş seriler ile uyumludur. Down sendromlu fetüslerde HEB oranı %22,2 hesaplandı. Bu oran büyük bir metaanalizde Agathokleous ve ark. tarafından bildirilen %16,7 oranına daha benzerdir. HEB için +LHR 14,8, -LHR 0,79 hesaplanmış olup bu sonuç Agathokleous ve ark. tarafından bildirilenlere %16,7 benzerdi.
4. Hiperekojen barsak saptanmış hiçbir olguda kistik fibrozis saptanmadı.
5. ARSA ve HEB bulguları tek başına değil, diğer ultrasonografik bulgular ve maternal risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım, gereksiz invaziv girişimlerin önlenmesine ve prenatal danışmanlığın daha doğru yönlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Dowswell T, Carroli G, Duley L, Gates S, Gulmezoglu AM, Khan-Neelofur D, et al. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2015 Jul 16;2015(7):CD000934. PubMed PMID: 26184394. Pubmed Central PMCID: 7061257 trials (WHO 2001) and were not involved in assessment or data extraction for this study.
2. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. Ankara, Türkiye: Sistem Ofset; 2018 [cited 2025.
3. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 152 pages p.
4. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. Radiology. 1993 Aug;188(2):527-31. PubMed PMID: 8327709.
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. Editors. Williams Obstetrics, 26e. New York, NY: McGraw Hill; 2022.
6. De Oronzo MA. Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome? Journal of prenatal medicine. 2011 Jan;5(1):9-13. PubMed PMID: 22439068. Pubmed Central PMCID: 3279148.
7. Lee M, Cook CR, Wilkins I. A new association of second-trimester echogenic bowel and metabolic disease of the neonate. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2007 Aug;26(8):1119-22. PubMed PMID: 17646378.
8. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Candiani M, Venturini PL, Ferrero S, Greco T, et al. Aberrant right subclavian artery in fetuses with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015 Sep;46(3):266-76. PubMed PMID: 25586729.
9. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of congenital fetal anomalies : differential diagnosis and prognostic indicators [text].

10. Cuckle H, Benn P. Review of epidemiological factors (other than maternal age) that determine the prevalence of common autosomal trisomies. Prenatal diagnosis. 2021 Apr;41(5):536-44. PubMed PMID: 32895968.

11. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. Lancet. 2002 Mar 23;359(9311):1019-25. PubMed PMID: 11937181.

12. Strauss D, Eyman RK. Mortality of people with mental retardation in California with and without Down syndrome, 1986-1991. American journal of mental retardation : AJMR. 1996 May;100(6):643-53. PubMed PMID: 8735577.

13. Kucik JE, Shin M, Siffel C, Marengo L, Correa A, Congenital Anomaly Multistate P, et al. Trends in survival among children with Down syndrome in 10 regions of the United States. Pediatrics. 2013 Jan;131(1):e27-36. PubMed PMID: 23248222. Pubmed Central PMCID: 4547551.

14. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Anneren G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. American journal of medical genetics Part A. 2013 Apr;161A(4):642-9. PubMed PMID: 23436430.

15. Collins VR, Muggli EE, Riley M, Palma S, Halliday JL. Is Down syndrome a disappearing birth defect? The Journal of pediatrics. 2008 Jan;152(1):20-4, 4 e1. PubMed PMID: 18154892.

16. Won RH, Currier RJ, Lorey F, Towner DR. The timing of demise in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18. Prenatal diagnosis. 2005 Jul;25(7):608-11. PubMed PMID: 16032775.

17. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. Prenatal diagnosis. 1999 Feb;19(2):142-5. PubMed PMID: 10215072.

18. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. Archives of disease in childhood. 2012 Apr;97(4):326-30. PubMed PMID: 21835834.

19. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD, Jr. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. The New England journal of medicine. 1987 Nov 26;317(22):1371-6. PubMed PMID: 2960895.

20. Fabia J, Drolette M. Malformations and leukemia in children with Down's syndrome. Pediatrics. 1970 Jan;45(1):60-70. PubMed PMID: 4243491.

21. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. "Down syndrome: an insight of the disease". Journal of biomedical science. 2015 Jun 11;22(1):41. PubMed PMID: 26062604. Pubmed Central PMCID: 4464633.

22. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. Obstetrics and gynecology. 2016 May;127(5):e123-e37. PubMed PMID: 26938574.

23. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. The New England journal of medicine. 2003 Oct 9;349(15):1405-13. PubMed PMID: 14534333.

24. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. Obstetrics and gynecology. 2007 Jul;110(1):10-7. PubMed PMID: 17601890.

25. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. Obstetrics and gynecology. 2009 Dec;114(6):1189-96. PubMed PMID: 19935018. Pubmed Central PMCID: 4824304.

26. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. The New England journal of medicine. 2014 Feb 27;370(9):799-808. PubMed PMID: 24571752.

27. Valderramos SG, Rao RR, Scibetta EW, Silverman NS, Han CS, Platt LD. Cell-free DNA screening in clinical practice: abnormal autosomal aneuploidy and microdeletion results. American journal of obstetrics and gynecology. 2016 Nov;215(5):626 e1- e10. PubMed PMID: 27371353. Pubmed Central PMCID: 5613931.

28. Stefanovic V. Soft markers for aneuploidy following reassuring first trimester screening: what should be done? Current opinion in obstetrics & gynecology. 2015 Apr;27(2):151-8. PubMed PMID: 25689239.

29. Beulen L, Faas BHW, Feenstra I, van Vugt JMG, Bekker MN. Clinical utility of non-invasive prenatal testing in pregnancies with ultrasound anomalies. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International

Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017 Jun;49(6):721-8. PubMed PMID: 27515011. Pubmed Central PMCID: 5488200.

30. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet. 1998 Aug 1;352(9125):343-6. PubMed PMID: 9717920.

31. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Jr., Cramer DW. Down syndrome: sonographic sign for diagnosis in the second-trimester fetus. Radiology. 1987 Jun;163(3):811-3. PubMed PMID: 2953039.

32. Crane JP, Gray DL. Sonographically measured nuchal skinfold thickness as a screening tool for Down syndrome: results of a prospective clinical trial. Obstetrics and gynecology. 1991 Apr;77(4):533-6. PubMed PMID: 1825865.

33. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2001 Oct;20(10):1053-63. PubMed PMID: 11587012.

34. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2002 Oct;21(10):1087-96; quiz 97-8. PubMed PMID: 12369663.

35. Grandjean H, Sarramon MF. Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome: results of a multicenter prospective study. The Association Francaise pour le Depistage et la Prevention des Handicaps de l'Enfant Study Group. American journal of obstetrics and gynecology. 1995 Jul;173(1):16-9. PubMed PMID: 7631674.

36. Lister TJ, Frota-Pessoa O. Recurrence risks for Down syndrome. Human genetics. 1980;55(2):203-8. PubMed PMID: 6450157.

37. Evans MI. Reproductive risks and prenatal diagnosis: Appleton&Lange; 1992.

38. American College of O, Gynecologists' Committee on Practice B-O, Committee on G, Society for Maternal-Fetal M. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstetrics and gynecology. 2020 Oct;136(4):e48-e69. PubMed PMID: 32804883.

39. Mueller RA, Towle A, Breese GR. Serotonin turnover and supersensitivity after neonatal 5,7-dihydroxytryptamine. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 1985 Feb;22(2):221-5. PubMed PMID: 2580321.

40. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. The New England journal of medicine. 2015 Apr 23;372(17):1589-97. PubMed PMID: 25830321.

41. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2015 May;45(5):530-8. PubMed PMID: 25598039.

42. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. Obstetrics and gynecology. 2012 May;119(5):890-901. PubMed PMID: 22362253.

43. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017 Sep;50(3):302-14. PubMed PMID: 28397325.

44. Palomaki GE, Wyatt P, Rowsey R, Cacheris PM, Lepage N, Natowicz MR, et al. Numbers of prenatal cell-free DNA screens performed: Results of a 2022 CAP exercise. Prenatal diagnosis. 2024 Jul;44(8):946-52. PubMed PMID: 38622635.

45. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. The Cochrane database of systematic reviews. 2017 Mar 15;3(3):CD012600. PubMed PMID: 28295158. Pubmed Central PMCID: 6464518 Assessment Programme Boliang Guo: none known. Jonathan J Deeks :

none known. Zarko Alfirevic (ZA) is Director of Harris Wellbeing Preterm Birth Centre which is grant funded by the charity Wellbeing of Women. This grant is administered by University of Liverpool and Zarko Alfirevic is not paid directly. He is the principal investigator or co-investigator on several grants from public funders including National Institute of Health Research, British Medical Association, European Commission and WHO. He has received research support in the past from Perkin Elmer and Alere for research related to pre-eclampsia and preterm birth prevention. These grants were administered by his employers and ZA did not benefit directly. ZA is also a Co-coordinating Editor of Cochrane Pregnancy and Childbirth. James P Neilson received an award from the UK NIHR to facilitate a panel of Cochrane systematic reviews on Down's syndrome. Mary Pennant: none known. Yemisi Takwoingi was supported by an award from the United Kingdom National Institute for Health Research [DRF-2011-04-135].

46. Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. Prenatal diagnosis. 2006 Jun;26(6):499-504. PubMed PMID: 16634111.

47. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. Prenatal diagnosis. 1987 Nov;7(9):623-30. PubMed PMID: 2447576.

48. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, Swanston IA, van Pareren Y, van Maarle M, et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. The New England journal of medicine. 1996 May 9;334(19):1231-6. PubMed PMID: 8606718.

49. Hackshaw AK, Wald NJ. Repeat testing in antenatal screening for Down syndrome using dimeric inhibin-A in combination with other maternal serum markers. Prenatal diagnosis. 2001 Jan;21(1):58-61. PubMed PMID: 11180243.

50. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Foster DL, Neveux LM. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. Journal of medical screening. 1998;5(3):115-9. PubMed PMID: 9795869.

51. Belhocine O, Andre C, Kalifa G, Adamsbaum C. Does asymptomatic septal agenesis exist? A review of 34 cases. Pediatric radiology. 2005 Apr;35(4):410-8. PubMed PMID: 15711998.

52. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. Prenatal diagnosis. 2002 Apr;22(4):308-15. PubMed PMID: 11981911.

53. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. Bmj. 1992 Apr 4;304(6831):867-9. PubMed PMID: 1392745. Pubmed Central PMCID: 1882788.

54. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. Prenatal diagnosis. 2011 Jan;31(1):90-102. PubMed PMID: 21210483.

55. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Vandecruys H, Nicolaides KH. Assessment of the fetal nasal bone at 11-14 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2004 Mar;23(3):232-6. PubMed PMID: 15027009.

56. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2004 Mar;23(3):218-23. PubMed PMID: 15027007.

57. Peralta CF, Falcon O, Wegrzyn P, Faro C, Nicolaides KH. Assessment of the gap between the fetal nasal bones at 11 to 13 + 6 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2005 May;25(5):464-7. PubMed PMID: 15816008.

58. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2005 Jul;26(1):22-7. PubMed PMID: 15937972.

59. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official

journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2009 Jan;33(1):18-22. PubMed PMID: 19031473.

60. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. Obstetrics and gynecology. 2011 Jun;117(6):1384-91. PubMed PMID: 21606749.

61. Borenstein M, Cavoretto P, Allan L, Huggon I, Nicolaides KH. Aberrant right subclavian artery at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in chromosomally normal and abnormal fetuses. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008 Jan;31(1):20-4. PubMed PMID: 18157795.

62. Borenstein M, Minekawa R, Zidere V, Nicolaides KH, Allan LD. Aberrant right subclavian artery at 16 to 23 + 6 weeks of gestation: a marker for chromosomal abnormality. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2010 Nov;36(5):548-52. PubMed PMID: 20503237.

63. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. Obstetrics and gynecology. 2008 Sep;112(3):598-605. PubMed PMID: 18757658.

64. Paladini D, Sglavo G, Pastore G, Masucci A, D'Armiento MR, Nappi C. Aberrant right subclavian artery: incidence and correlation with other markers of Down syndrome in second-trimester fetuses. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012 Feb;39(2):191-5. PubMed PMID: 21793087.

65. McElhinney DB, Clark BJ, 3rd, Weinberg PM, Kenton ML, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. Journal of the American College of Cardiology. 2001 Jun 15;37(8):2114-9. PubMed PMID: 11419896.

66. Ebbing C, Rasmussen S, Godfrey KM, Hanson MA, Kiserud T. Hepatic artery hemodynamics suggest operation of a buffer response in the human fetus. Reproductive sciences. 2008 Feb;15(2):166-78. PubMed PMID: 18276952.

67. Bilardo CM, Timmerman E, De Medina PG, Clur SA. Low-resistance hepatic artery flow in first-trimester fetuses: an ominous sign. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011 Apr;37(4):438-43. PubMed PMID: 20922779.

68. Zvanca M, Gielchinsky Y, Abdeljawad F, Bilardo CM, Nicolaides KH. Hepatic artery Doppler in trisomy 21 and euploid fetuses at 11-13 weeks. Prenatal diagnosis. 2011 Jan;31(1):22-7. PubMed PMID: 21210477.

69. Sohl BD, Scioscia AL, Budorick NE, Moore TR. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. American journal of obstetrics and gynecology. 1999 Oct;181(4):898-903. PubMed PMID: 10521750.

70. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 1998 Feb;17(2):127-31. PubMed PMID: 9527573.

71. Sepulveda W, Cullen S, Nicolaidis P, Hollingsworth J, Fisk NM. Echogenic foci in the fetal heart: a marker of chromosomal abnormality. British journal of obstetrics and gynaecology. 1995 Jun;102(6):490-2. PubMed PMID: 7632644.

72. Levy DW, Mintz MC. The left ventricular echogenic focus: a normal finding. AJR American journal of roentgenology. 1988 Jan;150(1):85-6. PubMed PMID: 3275452.

73. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2002 Dec;21(12):1387-94. PubMed PMID: 12494981.

74. Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD, Jr., Krauss C, Estroff JA, Benacerraf BR. Is fetal hyperechoic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis? Obstetrics and gynecology. 1994 May;83(5 Pt 1):647-51. PubMed PMID: 8164918.

75. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Streltzoff J, Chervenak FA. The clinical significance of fetal echogenic bowel. American journal of obstetrics and gynecology. 2001 Nov;185(5):1035-8. PubMed PMID: 11717628.

76. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD, Jr. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. Obstetrics and gynecology. 1990 Jul;76(1):58-60. PubMed PMID: 2141674.

77. Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? Obstetrics and gynecology. 1992 May;79(5 (Pt 1)):770-2. PubMed PMID: 1533023.

78. Benacerraf BR, Neuberg D, Frigoletto FD, Jr. Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. Obstetrics and gynecology. 1991 Feb;77(2):223-7. PubMed PMID: 1824870.

79. American Academy of Pediatrics. Committee on G. American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics. 2001 Feb;107(2):442-9. PubMed PMID: 11158488.

80. Malinger G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu GL, Timor-Tritsch IE. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2020 Sep;56(3):476-84. PubMed PMID: 32870591.

81. Paladini D, Malinger G, Birnbaum R, Monteagudo A, Pilu G, Salomon LJ, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2021 Apr;57(4):661-71. PubMed PMID: 33734522.

82. Carvalho JS, Axt-Fliedner R, Chaoui R, Copel JA, Cuneo BF, Goff D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2023 Jun;61(6):788-803. PubMed PMID: 37267096.

83. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, Da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2022 Jun;59(6):840-56. PubMed PMID: 35592929.

84. Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. Journal of clinical epidemiology. 1991;44(8):763-70. PubMed PMID: 1941027.

85. Filly RA. Obstetrical sonography: the best way to terrify a pregnant woman. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2000 Jan;19(1):1-5. PubMed PMID: 10625182.

86. Stein RA. Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th edition: Arch Dis Child. 2007 Jun;92(6):562.

87. Zalel Y, Achiron R, Yagel S, Kivilevitch Z. Fetal aberrant right subclavian artery in normal and Down syndrome fetuses. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008 Jan;31(1):25-9. PubMed PMID: 18098348.

88. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. Obstetrics and gynecology. 2011 Jun;117(6):1341-8. PubMed PMID: 21606744. Pubmed Central PMCID: 3110147.

89. Hurt L, Wright M, Dunstan F, Thomas S, Brook F, Morris S, et al. Prevalence of defined ultrasound findings of unknown significance at the second trimester fetal anomaly scan and their association with adverse pregnancy outcomes: the Welsh study of mothers and babies population-based cohort. Prenatal diagnosis. 2016 Jan;36(1):40-8. PubMed PMID: 26475362. Pubmed Central PMCID: 4949529.

90. Simon-Bouy B, Satre V, Ferec C, Malinge MC, Girodon E, Denamur E, et al. Hyperechogenic fetal bowel: a large French collaborative study of 682 cases. American journal of medical genetics Part A. 2003 Sep 1;121A(3):209-13. PubMed PMID: 12923859.

91. Strocker AM, Snijders RJ, Carlson DE, Greene N, Gregory KD, Walla CA, et al. Fetal echogenic bowel: parameters to be considered in differential diagnosis.

Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2000 Nov;16(6):519-23. PubMed PMID: 11169344.

92. D'Amico A, Buca D, Rizzo G, Khalil A, Silvi C, Makatsariya A, et al. Outcome of fetal echogenic bowel: A systematic review and meta-analysis. Prenatal diagnosis. 2021 Mar;41(4):391-9. PubMed PMID: 31981377.

93. Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #57: Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester: (Replaces Consults #10, Single umbilical artery, October 2010; #16, Isolated echogenic bowel diagnosed on second-trimester ultrasound, August 2011; #17, Evaluation and management of isolated renal pelviectasis on second-trimester ultrasound, December 2011; #25, Isolated fetal choroid plexus cysts, April 2013; #27, Isolated echogenic intracardiac focus, August 2013). American journal of obstetrics and gynecology. 2021 Oct;225(4):B2-b15. PubMed PMID: 34171388. Epub 2021/06/26. eng.

94. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2013 Mar;41(3):247-61. PubMed PMID: 23208748.

95. Chaoui R, Heling KS, Sarioglu N, Schwabe M, Dankof A, Bollmann R. Aberrant right subclavian artery as a new cardiac sign in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome. American journal of obstetrics and gynecology. 2005 Jan;192(1):257-63. PubMed PMID: 15672034.

96. De Leon-Luis J, Gamez F, Bravo C, Tenias JM, Arias A, Perez R, et al. Second-trimester fetal aberrant right subclavian artery: original study, systematic review and meta-analysis of performance in detection of Down syndrome. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014 Aug;44(2):147-53. PubMed PMID: 24585513.

97. Sucu M, Ozsurmeli M, Arslan E, Demir C, Evruke C. The associtation between aberrant right subclavian artery and trisomy 21 in a tertiary center in Turkey. Ginekologia polska. 2020;91(8):460-4. PubMed PMID: 32902843.

98. Gul A, Corbacioglu A, Bakirci IT, Ceylan Y. Associated anomalies and outcome of fetal aberrant right subclavian artery. Archives of gynecology and obstetrics. 2012 Jan;285(1):27-30. PubMed PMID: 21487731.

99. Fehmi Yazicioglu H, Sevket O, Akin H, Aygun M, Ozyurt ON, Karahasanoglu A. Aberrant right subclavian artery in Down syndrome fetuses. Prenatal diagnosis. 2013 Mar;33(3):209-13. PubMed PMID: 23319208.

100. Ronin C, Mace P, Stenard F, Loundou A, Capelle M, Mortier I, et al. Antenatal prognostic factor of fetal echogenic bowel. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2017 May;212:166-70. PubMed PMID: 28391132.