T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FETAL DÖNEMDE TEK UMBİLİKAL ARTER TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA KONJENİTAL MALFORMASYON SIKLIĞI

DR. BURHAN ELOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ
2023

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FETAL DÖNEMDE TEK UMBİLİKAL ARTER TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA KONJENİTAL MALFORMASYON SIKLIĞI

DR. BURHAN ELOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ABDULKADİR BABAOĞLU

Etik kurul onayı:25/08/2022 Proje No:2022/277

KOCAELİ
2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……..……...……....V
KISALTMALAR DİZELGESİ……...…….....VI
TABLOLAR DİZELGESİ……...……...VII
ŞEKİLLER DİZELGESİ …….……....……VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ ……1
2. GENEL BİLGİLER ……3
2.1. TEK UMBİLİKAL ARTER ……3
2.1.1.TANIM ……3
2.1.2.TARİHÇE ……...3
2.1.3.UMBİLİKAL KORD NORMAL ANATOMİSİ ve FETAL DOLAŞIM ……..5
2.1.4.UMBİLİKAL KORDUN DİĞER ANOMALİLERİ ……...9
2.1.5.EMBRİYOLOJİ ……...12
2.1.6.ETYOLOJİ ……...13
2.1.7.PATOGENEZ ……..14
2.1.8.EPİDEMİYOLOJİ ……...15
2.1.9.TUA İLE İLİŞKİLİ KONJENİTAL MALFORMASYONLAR ……16
2.1.10.TANI ……26
3.GEREÇ VE YÖNTEM ……..27
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME ……..29
4. BULGULAR ……..29
5. TARTIŞMA ……...42
6. SONUÇLAR ……..……..51
7. ÖZET ……..……53
8. İNGİLİZCE ÖZET ……...56
9. KAYNAKLAR ……...59

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez danışmanı değerli hocamız Prof. Dr. Abdulkadir BABAOĞLU ve asistanlık eğitimim boyunca gösterdiği ilgi, aktardıkları bilgi ile uzmanlık eğitimimizi tamamlamamızda emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin AYDOĞAN ve Anabilim Dalı eğitim sorumlusu Prof. Dr. Ayşen Uncuoğlu başta olmak üzere tüm hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin gerçekleşmesi sırasında bana destek veren, ilgisini, sabrını ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen başta Doç. Dr. Eviç, Zeynep AKGÜN olmak üzere, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalının değerli üyeleri Doç. Dr. Mustafa DOĞAN, Uzm. Dr. Hüseyin Salih GÜNGÖR ve Uzm. Dr. Yasin Güleç'e, tezimin verilerinin toplanmasında ve yazılmasında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Yasemin Doğan'a ve istatistik bölümünde verdiği destekten ötürü Prof. Dr. Canan Baydemir'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimine başladığım Zeynep Kâmil Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Kocaeli Üniversitesi'nde çocuk hekimliği sanatını beraber öğrendiğim tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm eğitim hayatım ve yaşamımın her sürecinde hep yanımda olan sevgi, ilgi ve desteklerini eksiltmeyen annem İlknur ELOĞLU, babam Hasan ELOĞLU, ağabeyim Bünyamin ELOĞLU ve bu mesleği seçmemde en çok pay sahibi olan babaannem merhum Zekiye ELOĞLU'na üzerimdeki ödenmez hakkı ve emekleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bu zorlu süreci benimle paylaşan, her türlü fedakarlığa katlanan sevgili eşim Dr. Hatice ELOĞLU'na desteği ve anlayışından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Burhan ELOĞLU Kocaeli 2023

KISALTMALAR DİZİNİ

AD	Aort Darlığı
AoK	Aort Koarktasyonu
ASD	Atriyal Septal Defekt
AVSD	Atriyoventriküler Septal Defekt
AY	Aort yetmezliği
BAT	Büyük Arterlerin Transpozisyonu
BAV	Biküspit aort kapağı
C/S	Sezaryen
DM	Diabetes Mellitus
DORV	Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÜS	Genitoüriner Sistem
HSLS	Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
HSRS	Hipoplastik Sağ Kalp Sendromu
KİS	Kas İskelet Sistemi
KKH	Konjenital Kalp Hastalığı
İUGR	İntra Uterin Gelişme Geriliği
LV	Sol ventrikül
PDA	Patent duktus arteriyozus
PFO	Patent foramen ovale
SSS	Santral Sinir Sistemi
TA	Trunkus Arteriozus
TUA	Tek Umbilikal Arter
TY	Triküspit Yetmezlik
VSD	Ventriküler septal defekt

TABLOLAR DİZELGESİ

Tablo 1: TUA tespit edilen olguların demografik özellikleri…….30
Tablo 2: Gebelik ve maternal özellikler ……..…31
Tablo 3: İzole TUA'lı olgular ……32
Tablo 4: Bir veya birden fazla anomalisi olan TUA'lı olgular ……..33
Tablo 5: İzole TUA'lılarda saptanan kardiyak anomaliler …….……33
Tablo 6: Tek Anomalisi Olan TUA'lı Olgularda Tespit Edilen Kardiyak Anomaliler…...34
Tablo 7. Kardiyak ve kardiyak dışı anomalilerin eşlik ettiği TUA'lı olgularda tespit edilen kardiyak anomaliler……..
Tablo 8: Kardiyak malformasyonlar ve toplum sıklığının karşılaştırılması……...35
Tablo 9: SSS anomalileri ve toplum sıklığının karşılaştırılması ….……..…….36
Tablo 10: GİS anomalileri ve toplum sıklığının karşılaştırılması ……..36
Tablo 11: GÜS anomalileri ve toplum sıklığının karşılaştırılması …….37
Tablo 12: Kardiyak dışı diğer anomaliler ……...37
Tablo 13: TUA'lı olgularda saptanan genetik anomaliler ……..38
Tablo 14. İzole ve izole olmayan TUA'lıların karşılaştırılması ……41
Tablo 15. İzole TUA ve kardiyak anomalisi olan TUA'lıların karşılaştırılması…….42

ŞEKİLLER DİZELGESİ

Şekil 1: TUA'nın ultrasonografik görünümü ……3
Şekil 2: Antik Maya harabelerinde bulunan göbek kordonunu tutan bebek kabartması …..4
Şekil 3: İki arter bir ven içeren normal umbilikal kord kesiti ……...5
Şekil 4. Umbilikal kordun sarmal yapısı. Umbilikal ven ve umbilikal arterler ……7
Şekil 5: Oksijen doygunluğuna göre renklendirilmiş fetal dolaşım ……..8
Şekil 6: Umbilikal kord kistinin ultrasonografik görünümü ……11
Şekil 7: Umbilikal kordun gelişimi ……12
Şekil 8: Çalışmamızdaki TUA'lıların sınıflandırılması ……..

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Umbilikal kord, tipik olarak iki arter ve bir venden oluşur. Umbilikal arterlerden birinin yokluğu durumuna tek umbilikal arter (TUA) denir. TUA fetüslerde ortalama %0,2 - 2 oranında görünen ve en sık rastlanan umbilikal kord gelişimsel anomalisidir (1). TUA gelişim mekanizmasını açıklayan en yaygın hipotezler, umbilikal arterlerden birinin agenezisi, normal olan umbilikal arterlerden birinin trombotik atrofisi veya orijinal olarak tek allantoik arterden gelişmesidir (2, 3).

TUA etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Annenin sigara içicisi olması, annede kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet veya epilepsi olması TUA gelişimdeki maternal risk faktörleridir. Ayrıca dört ve üzeri gebelik, geçirilmiş sezaryen öyküsü, ileri anne yaşı ve yardımcı üreme yöntemleri kullanılarak gebe kalınması TUA gelişimindeki diğer risk faktörleridir (4 ,5).

TUA'sı olan fetüsler, santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistem (GİS), genitoüriner sistem (GÜS), kas iskelet sistemi (KİS) anomalileri, konjenital kalp anomalileri(KKA) ve trizomi 18 başta olmak üzere fetal kromozom anomalileri ile ilişkilendirilmiştir (4-7).

TUA'sı olan fetüslerin prognozunu esas etkileyen faktör TUA'ya eşlik eden yapısal veya kromozomal anomalilerdir (4, 5). Bu bebeklerde genel popülasyona kıyasla konjenital malformasyonların, plasenta yapısal anormalliklerinin ve oligohidroamniosun arttığı bulunmuştur (5). Yine bazı çalışmalarda izole TUA'lı olgularda konjenital anomaliler olmaksızın intrauterin gelişme geriliğinin (IUGR) arttığı da gösterilmiştir (5, 9).

Bu çalışmada, 2011-2022 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Kardiyoloji bölümünde, fetal dönemde TUA tanısı alıp fetal ekokardiyografi için yönlendirilen hastalar incelenmiş, bu hastalarda konjenital malformasyon sıklığı araştırılmıştır.
Bu çalışmanın amaçları;

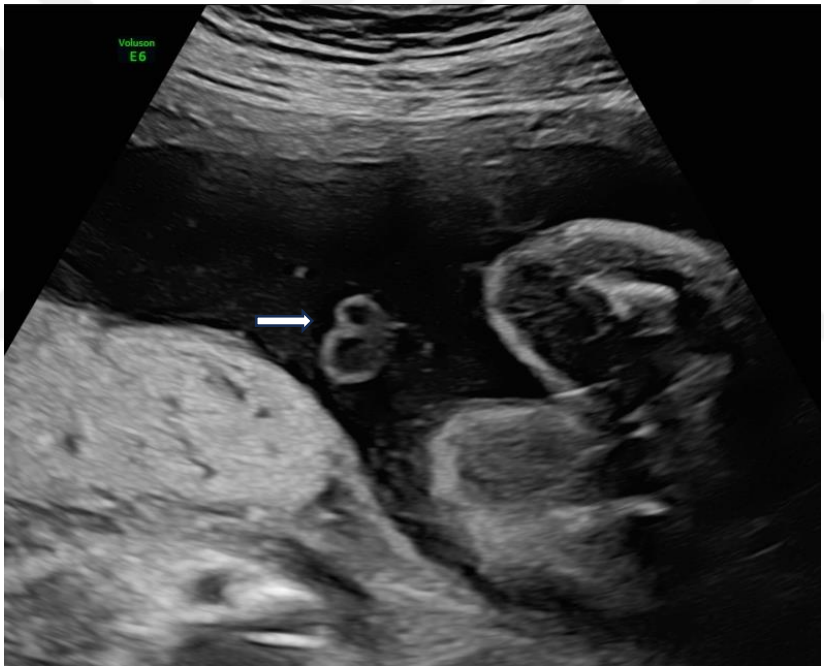
1. TUA ile izlenen hastalarda konjenital malformasyon sıklığını ortaya koymak,
2. TUA'lı bebeklerde malformasyon eşlik eden ile eşlik etmeyen fetüsleri karşılaştırarak malformasyonlar için risk faktörlerini belirlemek

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TEK UMBİLİKAL ARTER

2.1.1 TANIM

Plasenta, fetüs ve maternal dolaşımı birbirinden ayırır. Fetüse oksijen ve besin sağlarken, fetüs tarafından üretilen atık maddelerin maternal dolaşım vasıtası ile uzaklaştırılmasını sağlar (10, 11). Umbilikal kord ise fetüs ile plasentayı birbirine bağlayan iki arter, bir venden ve damarların etrafını saran Wharton jelinden oluşan bir yapıdır. Farklı mekanizmalar sonucunda iki arterden birinin oluşmaması, atrofiye veya ageneziye uğraması sonucunda umbilikal kordun bir arter ve bir venden oluşmasına TUA denir (12).



Şekil 1: TUA'nın ultrasonografik görünümü.
(Görüntü Kocaeli Üniversitesi Perinatoloji bölümü arşivinden alınmıştır.)

2.1.2 TARİHÇE

Umbilikal kordun fetüsün gelişimi için olan önemi ilk çağlardan beri bilinmektedir (13). Antik Maya harabelerinde göbek bağı motifleri yaygın olarak kullanılmış ve soyun devamlılığını sembolize ettiği düşünülmüştür (14).



Şekil 2. Meksika'nın Tulum kentindeki antik Maya harabelerinde bulunan Freskler Tapınağı'nda göbek kordonunu tutan bebek kabartması (13).

TUA hakkında bilinen veriler ise çok daha yeni dönemlere aittir. Heifitz'in 1984 yılında 237 TUA'lı otopsi vakasını yayınladığı çalışmasında, Vesalius'un yazdığı De Humani Corporus (1543) ve Casper Bauhin'in yazdığı Theatrum Anatomicum'a (1621) atıfta bulunarak TUA'nın hakkında en eski kayıtlara ışık tutmuştur (15, 16). Amerikan literatüründe ilk TUA'lı vakaları Wynfrid Duckworth 1908 yılında tanımlamıştır (17). Morin ve Winsberg 1978'te göbek kordonunun doğumdan önce ultrosanografi ile değerlendirilmesinin faydalarını bildirmişlerdir (16, 18).

Günümüzde antenatal takiplerde, standart bir uygulama olarak TUA taraması yapılması gerektiği bildirilmiştir (19). Antenatal takip sırasında yapılan ultrasonografi ile TUA saptanan hastaların Perinataloji ve Çocuk Kardiyoloji kliniklerinde detaylı incelemeleri ve takipleri yapılabilmektedir.

2.1.3.UMBİLİKAL KORD NORMAL ANATOMİSİ ve FETAL DOLAŞIM

Normal bir göbek kordonu, ortalama 50-70 cm uzunluğunda (15-120 cm), 1.5 – 2 cm kalınlığında, iki arter, bir ven ve damarların etrafını saran Wharton jelinden oluşmaktadır. Wharton jeli su, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve kollojenden zengin mukoz bir tabakadır (20). Wharton jeli damarların mekanik etkilere karşı korunmasını, sıkışmamasını sağlamaktadır. Kordun dışı tek bir amniyon tabaksıyla çevrilidir ve dış amniyon tabakası umbilikal kordun içindeki sıvı basıncını düzenlenmesini sağlar (13). Umbilikal kordun sarmal bir yapısı vardır. Bu sarmal yapı bir bükülme olduğunda damarların tıkanmasını önler ve kan akımının güvenle devam etmesini sağlar (21).



Şekil 3: İki arter bir ven içeren normal umbilikal kord kesiti (21).

a) Amniyotik Epitelyum, b) Sub amniyotik Wharton Jeli, c) Wharton Jel İçi Kısmı, f) Vasküler Endotelyum, ua) Umbilikal Arter, uv) Umbilikal Ven

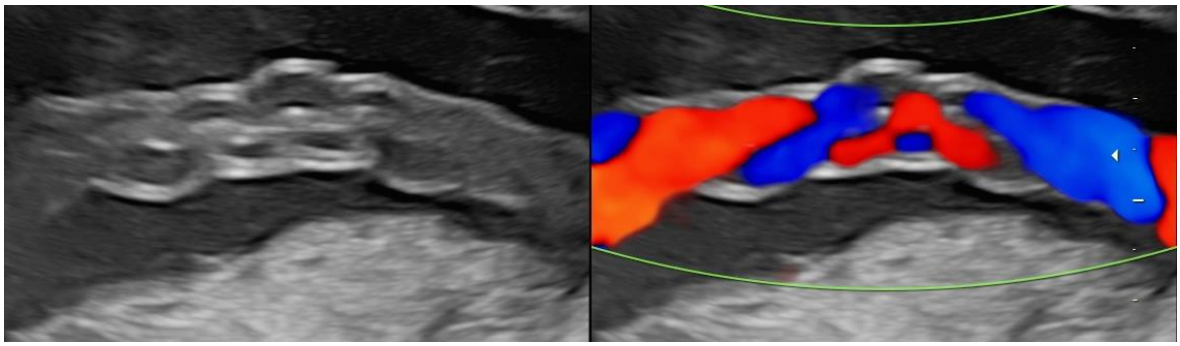
Vücuttaki arterler çapına göre büyük, orta ve küçük tip arterler, histolojik yapılarına göre elastik ve müsküler tip arterler olarak gruplandırılmıştır. Arterlerin duvar yapısı tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olarak üç tabakadan oluşmaktadır (22). Özellikle büyük elastik arterler (aort, pulmoner arter, trunkus brakiosefalikus, subklavyen arterler, karotis komunis vb) damar tabakalarında yaygın elastik lifler bulundurmaktadır.

Elastik lifler, ventriküllerin kasılması sonrasında kardiyak debiye bağlı oluşan basınç değişimini en aza indirmek için arterlerin genişlemelerini, ventriküller gevşerken de normal boyuta dönerek kanın orta arterlere iletilmesini sağlar (23). Arterlerin çapları küçüldükçe elastik liflerin sayısı azalır, vazokonstriksiyon yetenekleri artar. Müsküler arterler sirküler olarak düzenlenmiş düz kas liflerinden oluşan duvarlara sahiptirler. Küçük arterler ve arterioller dar lümene ve kalın düz kas duvarlarına sahiptirler. Arterioller kapiller damarlara geçen kan akımını düzenleyen damarlardır. Kapiller damarlar ise doku ile kan arasında oksijen, karbondioksit ve diğer metabolitlerin alışverişinin yapıldığı, damar tonusunu etkileyen maddelerin sentezlendiği damarlardır (23, 24).

Venöz sistem, kanın kapiller damarlar ile toplanarak, çapı giderek artan damarlar ile kalbe geri dönmesi sağlanır. Venlerin duvar yapısı da arterler gibi tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olarak üç tabakadan oluşmaktadır. Ancak venlerin mediya tabakasındaki müsküler ve elastik yapılar arterler kadar iyi gelişmemiştir (25).

Umbilikal kord damarları yapı olarak vücuttaki diğer arter ve venlerden farklılık gösterirler. Umbilikal arterlerin müsküler tabakası iyi gelişmiş olup, elastik bir iç zara (lamina elastika interna) sahip değildir. Ayrıca vücuttaki diğer arterlerde bulunan vazo vazarum içermemeleri de diğer bir özelliğidir. Umbilikal ven ise çok az miktarda elastin içerir. Umbilikal kordun otonom inervasyonu yoktur dolayısıyla umbilikal kordu vasküler düz kası plasental dolaşımın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (26-28).

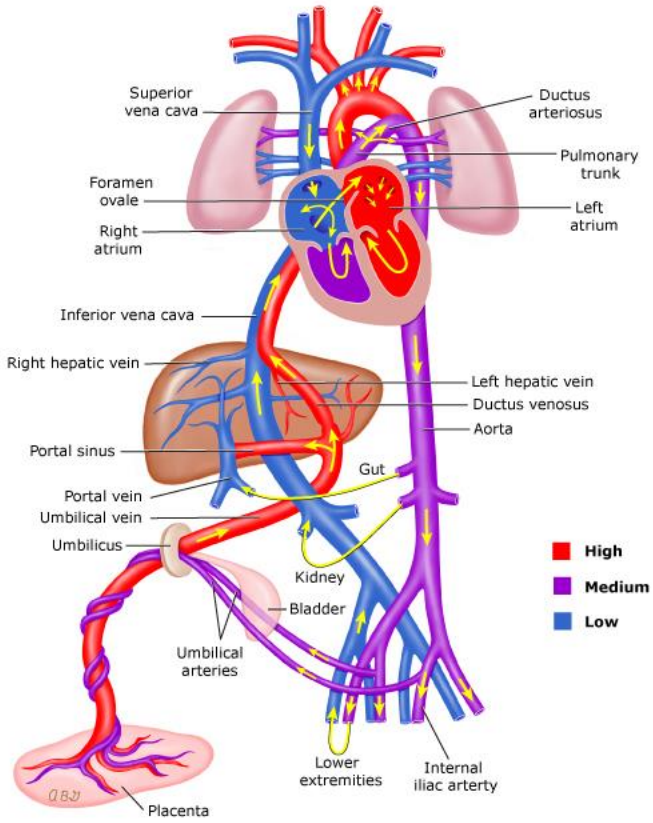
Umbilikal arterler sırasıyla sağ ve sol iliak arterlerin dallarıdır. İliak arterlerden ayrıldıktan sonra paralel olarak seyrederek pelviste mesanenin her iki tarafından geçerek ayrılırlar. Fetüsten çıkıp umbilikal korda girdiklerinde birlikte seyretmeye başlarlar. Plasentaya ulaşana kadar ubilikal ven etrafında sarmal bir şekilde birlikte yol alırlar. Plasenta yüzeyinde koryonik arterlerlere ayrılır ve sonrasında koryonik villüsleri oluştururlar (13, 29). Bu şekilde gaz ve besin değişimi yapmak üzere, fetüsten aldıkları oksijen saturasyonu düşük kanı ve metabolik artıkları plasentaya ulaştırmış olurlar.



Şekil 4. Umbilikal kordun sarmal yapısı. Umbilikal ven ve umbilikal arterler. (Görüntü Kocaeli Üniversitesi Perinatoloji bölümü arşivinden alınmıştır.)

Maternal dolaşımdan alınan oksijen ve besin maddeleri plasenta vasıtası ile korionik villüslerce alınır. Korionik villülerce O_2 saturasyonu yüksek kan, koryonik venlerin birleşmesi ile oluşan umbilikal vene gelir. Umbilikal venler embriyogenezin çok erken döneminde iki adet olmasına rağmen genellikle sağ umbilikal ven dejenere olarak kaybolur ve fetal dolaşım sol umbilikal venden sağlanır (30, 31). Plasenta fetal dolaşımdaki şantlar (duktus venozus, foromen ovale, duktus arteriozus) fetal dolaşımın devamlılığını sağlarlar (32).

Umbilikal ven fetüse girdikten sonra karaciğer hizasında ikiye ayrışır. Taşıdığı kanın bir kısmı duktus venozus aracılığı ile karaciğeri es geçerek direk vena kava inferiora dökülür. Diğer bir kısım kan portal sinüs vasıtası ile karaciğer sinüzoidlerine geçerek karaciğerin oksijenasyonunu sağlamış olur. Karaciğer ve diyafram seviyesinin altından gelen oksijen saturasyonu düşük kan da hepatik venler vasıtası ile vena kava inferiora dökülür. Bu şekilde vena kava inferiordaki oksijen saturasyonu yaklaşık olarak %65-70 civarında olur. Vena kava inferior aracılığı ile sağ atriyuma gelen kanın çoğu foromen ovale sayesinde sol atriyuma oradan sol ventriküle geçer. Sol ventrikülde pulmoner venlerden gelen oksijen saturasyonu düşük az miktarda kanla birleştikten sonra aort ile sistemik dolaşıma gönderilir. Kanın çoğu arkus aortadan ayrılan damarlarla baş ve üst ekstremiteye gönderilir. Bu şekilde beyin ve koroner arterlere yüksek oksijen saturasyonu olan kan gönderilmiş olur (32-34).



Şekil 5: Oksijen doygunluğuna göre renklendirilmiş fetal dolaşım (29).

Vena kava inferiordan gelip sol atriuma geçmemiş kan, vena kava süperior ve koroner sinüslerden gelen dönen oksijen saturasyonu düşük kan ile sağ atrumda birleşerek sağ ventriküle geçer. Sağ ventrikülde orta düzeyde oksijen saturasyonuna sahip kan trunkus pulmonalis aracılığı ile kalpten ayrılır. Sağ ventrikül total kardiyak outputun yaklaşık 2/3 ünü sağlar. Akciğerler fetal dolaşımda gaz değişiminde yer almazlar. Alveollerin içi sıvı doludur ve pulmoner vasküler direnç çok yüksektir. Bu sebeple sağ ventrikülden çıkan kanın küçük bir kısmı (%12) akciğerlere giderken büyük çoğunluğu (%88) trunkus pulmonalisten duktus arteriozus aracılığı ile arcus aortaya geçer. Arkus aortadaki daha yüksek oksijen saturasyonu olan kanla karışarak sistemik dolaşıma katılır. Oradan da fetal dolaşımdaki en düşük vasküler dirence sahip yapı olan plasentaya umbilikal arterler vasıtası ile ulaşır (32, 35-37).

2.1.4.UMBİLİKAL KORDUN DİĞER ANOMALİLERİ

Umbilikal kord anomalilerinin görülme sıklığı azdır. TUA fetüslerde ortalama %0,2 - 2 oranında görünen ve en sık rastlanan umbilikal kord gelişimsel anomalisidir (1). Umbilikal kord anomalileri;

1-) Vasküler Anomaliler
2-) Umbilikal Kistler ve Kitleler
3-) Destek Doku Anomalileri
4-) Umbilikal Kord Düğümleri olarak gruplandırılabilir (38).

2.1.4.1.Vasküler Anomaliler

TUA en sık görülen vasküler ve gelişimsel umbilikal kord anomalisidir. TUA dışında umbilikal kordun vasküler anomalileri :

- Tek umbilikal arterin hipoplazisi,
- Umbilikal kord anevrizma ve varisleri,
- Çift umbilikal ven olarak sıralanabilir.

Tek umbilikal arterinin hipoplazisi arter her iki umbilikal arterin mevcut olduğu ancak boyutlarının farklı olduğu bir TUA varyantıdır. Hipoplazik arter çapının diğer arterin yüzde 50 sinden küçük olduğu, arter akış hızının farklı olduğu durumlar için kullanılır ancak evrensel standart bir tanımı yoktur (39, 40).

Umbilikal arter ve venin bölgesel dilatasyonu sırasıyla umbilikal anevrizma ve umbilikal varis olarak isimlendirilir. Umbilikal varis daha çok umbilikal venin intraabdominal kısmında görülür. Umbilikal ven çapının 9 mm üzerinde veya dilate olmayan kısma göre damar çapında 1,5 kat artış olması durumda tanı alır. Çok nadir görülürler ancak rüptür, tromboz gibi durumlara sebep olabileceği için fetal ölüm ile ilişkilendirilmişlerdir (41, 42).

Çok damarlı anomalilerde en yaygın olarak görülen tip çift umbilikal vendir. Sağ umbilikal ven normal embriyonik gelişim sırasında atrofiye uğrayarak kaybolur (23). Çift umbilikal ven, sağ umbilikal venin atrofiye uğramaması veya embriyonun gelişiminin 3-5 haftaları arasında umbilikal venin anormal şekilde bölünmesi ile oluşur. Klinik olarak önemi belirsizdir, ancak yapışık ikizlerde yaygındır. Teşhisi doğum öncesi yapılan ultrasonografik incelemede üçten fazla damarın görülmesi ile konulur (43, 44).

2.1.4.2.Umbilikal Kitleler

Umbilikal kordonda saptanan kitleler :

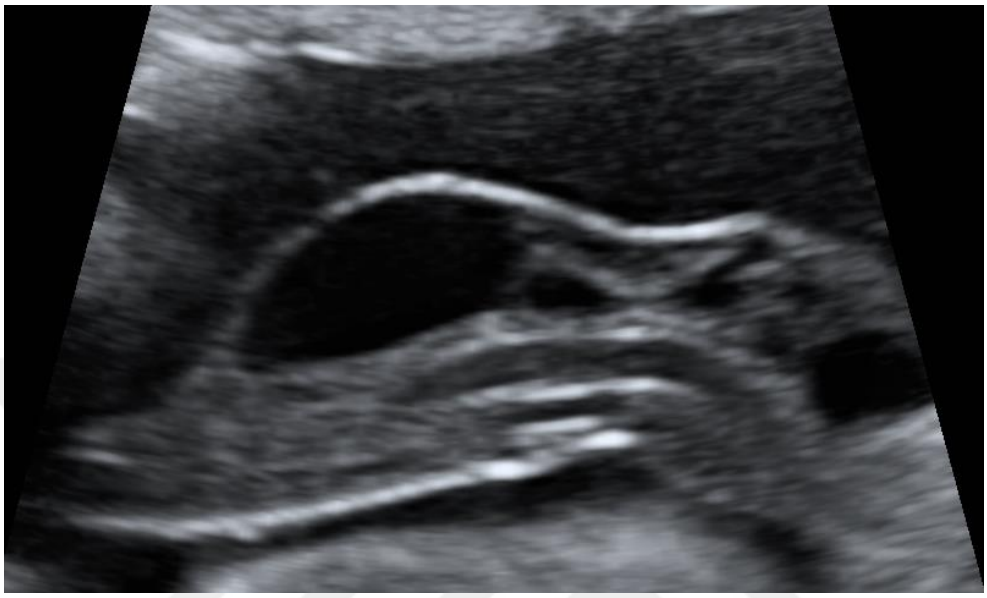
- Umbilikal kord kistleri
- Umbilikal kord solid ve kompleks yapılı kitleleridir.

Umbilikal kord kistleri gebeliğin 7 - 14. haftaları arasında taranan gebelerin %2-3'ünde saptanmaktadır (45, 46). Bu kistlerin büyük çoğunluğu gebeliğin 2. trimesterinde kaybolur. Bu yüzden bu kistlerin gerçek bir kistten ziyade psödokist olduğu düşünülmüştür.

Gerçek umbilikal kord kistleri embiriyojenik kalıntılardan kaynaklanır (47). Bu kalıntılar, omfolomezenterik kanal kalıntıları, allantoik kistlerdir. Omfolomezenterik kanal midgut'la yolk kesesi arasında ilişkiyi sağlar 8. Gestasyon haftasında genellikle kapanır ve kistik yapılar oluşturur (48). Allantoik kistler, umbilikal kord gelişimini tamamlandığında dejenere olan allantois kesesinden oluşur. Urakus anomalileri ile ilişkileri olabileceği bildirilmiştir (49). Genellikle bu kistlerin klinik önemi yoktur. Ancak hızlı büyüyen bir kist umbilikal kord damarlarında darlık, obliterasyon, torsiyon veya tromboza sebep olabilir (50).

Umbilikal kordun solid veya kompleks yapıdaki kitlesi gerçek tümörleri içerir. Bunlar anjiomiksoma ve teratomlardır. Oldukça nadir görünüler. Anjiyomiksoma umbilikal kordun anjiyojenik mezenkiminin proliferasyonundan kaynaklanır. Büyüklüğüne

bağlı gebelik komplikasyonlarına sebep olabilmekle birlikte çoğu klinik önemi olmayan kitlelerdir. Kord teratomları da oldukça nadir görülen tanımlanmış az sayıda vaka ek anomalileri nedeniyle sonlandırılmıştır (51, 52).



Şekil 6. Umbilikal kord kistinin ultrasonografik görünümü.
(Görüntü Kocaeli Üniversitesi Perinatoloji bölümü arşivinden alınmıştır.)

2.1.4.3.Destek Dokusu Anomalileri

Wharton jelinin kısmi veya tam yokluğunun gösterildiği az sayıda vaka bildirilmiştir. Wharton jeli umbilikal damarların korunmasında çok önemli bir yere sahip olduğu için dejenerasyonu durumunda fetüsün hayatı riske girebilir (53).

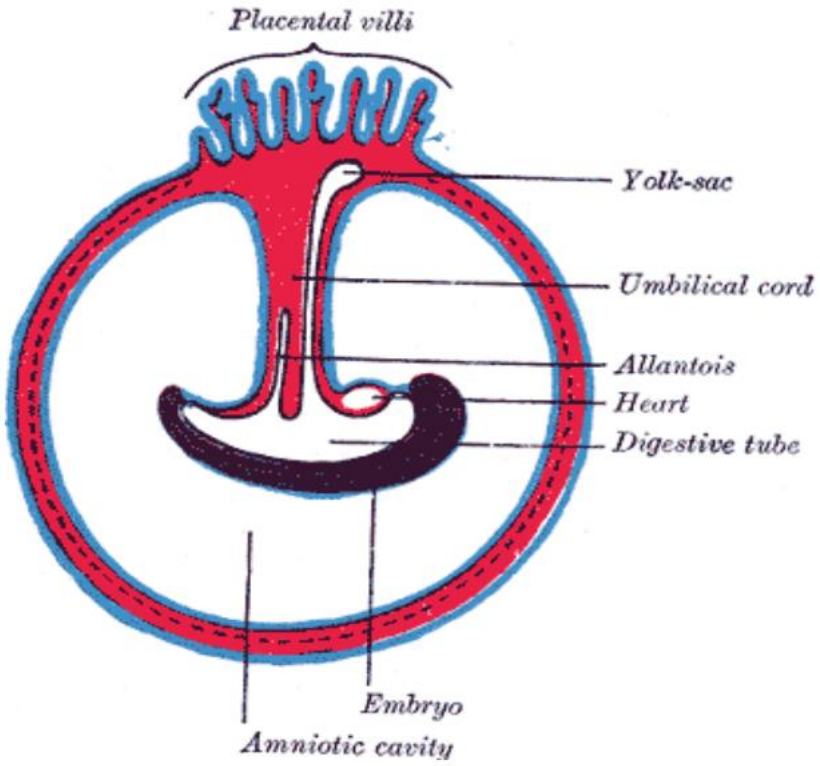
2.1.4.4.Umbilikal Kord Düğümleri

Gerçek umbilikal düğümler doğumların yaklaşık %1'inde görülür genellikle tektir ve gevşek yapıdadır (54). Ancak göbek kordonun uzun olduğu durumlarda, özellikle fetüsün rahat hareket edebilecek alanın olduğu ikinci trimesterde birden fazla sayıda gerçek düğüm oluşabilir plasental dolaşımı bozarak fetüsün olumsuz etkilenmesine sebep verebilmektedir (55).

2.1.5.EMBRİYOLOJİ

Umbilikal kordu gelişim süreci 16-18. Günlerde allantoisin (primitif boşaltım kanalı) yolk kesesinin (vitellin kanal) kaudal duvarında küçük bir çıkıntı şeklinde oluşması ile başlar. Embriyojenik hayatın 21. Gününde embriyo gövde sapı plasentaya bağlanır. Allantois erken kan oluşumunda yer almasının yanı sıra umbilikal ven ve arterlere köken olur (23, 36).

5. Haftaya gelindiğinde oluşan primitif umbilikal halka içinde, allantois, iki arter ve iki ven, yolk kesesi sapını içirir (56). Embriyonik katlanma tamamlandıktan sonra umbilikal kord uzamaya başlar ve uzadıkça yolk kesesi daralır (57). Umbilikal kord, amniyonun devamı olan ektodermal bir zarla çevrilir, içindeki yapılar ise Wharton jeli adı verilen embriyonik jelötinöz dokuyla çevrilir. Yolk kesesi ve sağ umbilikal ven zamanla atrofiye uğrayarak kaybolur ve umbilikal kord, iki arter, bir ven ve damarların etrafını saran Wharton jelinden oluşan son halini alır (23, 30, 31).



Şekil 7. Umbilikal kordun gelişimi (56).

2.1.6.ETYOLOJİ

TUA'nın gelişimsel etyolojisine bakılara dört tipe ayrılmıştır.

1- Tip 1 TUA: Allantoik kökenli bir umbilikal arter (sağ veya sol iliak arterden) ve sol umbilikal venden oluşan bir umbilikal kord vardır. Vakaların çoğu tip 1 TUA şekliyle gelişir. Genitoüriner sistem, kardiyak ve merkezi sinir sistemi anomalileri ile ilişkisi vardır.

2- Tip 2 TUA: Umbilikal kord genellikle olan allantoik sistemden farklı olarak yolk salk (vitellin) kökenlidir. Dolasıyla umbilikal arter iliak arterden değil, süperior mezenterik arterden köken alır. Gastrointestinal sistem ve iskelet sistem anomalilerini içinde barındıran ciddi fetal anomaliler ile ilişkilendirilmiştir.

3- Tip 3 TUA: Oldukça nadir görülür. Umbilikal kord 3 adet damar bulunur. Sağ umbilikal venin kalıcı olması ile iki ven ve tek umbilikal arterden oluşur. Ciddi fetal anomaliler ile ilişkilendirilmiştir.

4- Tip 4 TUA: Oldukça nadir görünür. Tek umbilikal arter ve sağ umbilikal venin kalıcı olduğu iki damardan oluşmuş bir umbilikal kord vardır. Ciddi fetal anomaliler ile ilişkilendirilmiştir (16).

TUA etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Annenin sigara içicisi olması, annede kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet veya epilepsi olması TUA gelişimdeki maternal risk faktörleridir. Ayrıca dört ve üzeri gebelik, geçirilmiş sezaryen öyküsü, ileri anne yaşı ve yardımcı üreme yöntemleri kullanılarak gebe kalınması TUA gelişimindeki diğer risk faktörleridir (4, 5).

2.1.7.PATOGENEZ

Umbilikal kordun patolojik değişiklikleri oldukça nadirdir umbilikal kordun yapısal anomalileri daha çok embriyojenik dönemdeki gelişimsel defektlerden kaynaklanmaktadır (58). Bu gelişimsel defektlere genetik ve çevresel faktörlerin ortak bir yolla neden olabileceği düşünülmektedir (4).

Deneysel çalışmalarda göbek kordonunun oluşumunda görevli bir dizi gen tanımlanmıştır. Yapılan bir hayvan çalışmasında endoderm ile plasenta arasındaki sıkı bağlantıların olduğu ve Hedgehog genlerinin arterlerin gelişiminden önemli bir rol aldığı gösterilmiştir (59). Yine başka bir çalışmada HOX genlerinin kardiyovasküler sistemin ve orta hat yapılarının gelişiminde kritik bir rol oynadığı bulunmuştur (60).

TUA gelişim mekanizmasını açıklayan en yaygın kabul;

1-) Umbilikal arterlerden birinin agenezisi,

2-) Normal olan umbilikal arterlerden birinin trombotik atrofisi

3-) Orijinal olarak tek allantoik arterden gelişmesidir (2, 3, 15). Ancak üç olası mekanizma ile TUA patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (61).Persutte ve Hobbins yayınlanan çalışmalara dayanarak daha farklı üç gelişim mekanizması üzerinde durmuşlardır. Bunlar;

1-) Allantoik kökenli umbilikal arterlerden birinin atrofisi veya agenezisi,

2-) Allantoik kökenli umbilikal arterlerden birinin gelişiminin durması,

3-) Vitellin vaskülarizasyonun gerilememesi nedeniyle vitellin kaynaklı tek umbilikal arter oluşması(16). Ancak yapılan çalışmalar göstermektedir ki TUA'nın patogenezinde birden fazla genetik ve çevresel faktörleri içinde barındıran karmaşık bir mekanizma rol almaktadır (61).

Bu gelişim mekanizmaları arasındaki fark ile ilgili yapılan bir çalışmada arterlerden birinde atrofi olan bebekler ile arter aplazisi olan bebekler arasında konjenital malformasyon ve yenidoğan ölümleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (58).

Yapılan çalışmalarda sağ umbilikal arterin sol umbilikal arterden genellikle daha geniş çapta olduğu gösterilmiştir. Arterlerin içinde geçen kan akımının farklı olmasının umbilikal kordun sarmal yapısının oluşmasına ve dönüş yönünün belirlenmesini sağlamıştır. Bu asimetrinin ve sarmalın dönüş yönünün arterlerden birinin atrofiye uğramasındaki patagonezde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak bu teori tek umbilikal arterin oluşumunun daha erken dönemde yani embirojenik dönemde olması nedeniyle kanıtlanamamıştır (3, 62).

2.1.8.EPİDEMİYOLOJİ

TUA fetüslerde ortalama %0,2 - 2 oranında görünen ve en sık rastlanan umbilikal kord gelişimsel anomalisidir.

TUA'nın Doğu Avrupa kökenli gebelerde daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı açısından anlamlı farklar bulunamamıştır (16).

TUA prevalansı çalışma yapılan popülasyonunu özelliklerine göre değişkenlik gösterir.

- Seçilmemiş bir popülasyonda doğum öncesi 16-23. gestasyonel haftalar arasında yapılan ultrasonografi ile %0,46 olarak bulunmuştur (63).
- Fetal ölümler, terminasyon yapılan fetüsler ve otopsi serilerinde TUA oranı %1.5-7 olarak bulunmuş seçilmemiş popülasyona göre daha yüksek olarak saptanmıştır (16).
- Canlı doğumları inceleyen çalışmalrda TUA oranı %0,2 - 1,5 olarak saptanmıştır (4, 6, 64, 65).
- Majör anatomik anomalisi olmayan monokronik dikariyonik ikiz gebeliklerde yapılan çalışmalarda tespit edilen TUA oranı %1.7 olarak bulunmuştur (66-68).

2.1.9.TUA İLE İLİŞKİLİ KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

TUA'lı fetüsler, konjenital kalp anomalileri, santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistem (GİS), genitoüriner sistem (GÜS), kas iskelet sistemi anomalileri ve trizomi 18 başta olmak üzere trizomi 13, trizomi 21ve triploidi gibi fetal kromozom anomalileri ile ilişkilendirilmiştir (4-7).

Bu nedenle TUA saptanan fetüsler bu anomalilerin birlikteliği açısından kapsamlı bir şekilde incelenmelidir (69).

2.1.9.1.KONJENİTAL KALP ANOMALİLERİ

TUA ile konjenital malformasyon ilişkisi seçilen fetal popülasyonun özelliğine göre değişiklik göstermekle birlikte en çok konjenital kalp anomalileri ile birlikteliği vardır. TUA'lı fetüslerde konjenital kalp anomalileri riskinin 7-8 kata kadar arttığı bildirilmiştir. TUA ile konjenital kalp anomalileri birlikteliği sık olmasına rağmen TUA'ya spesifik değildir (61), (66), (70). TUA nın kardiyak anomalilerle birlikteliğinde en çok septal defektler görülmektedir. Kardiyak anomali olarak; ventriküler septal defekt (VSD), atriyoventriküler sepral defekt (AVSD) hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS), atriyal septal defekt (ASD), patent ductus arteriosus, trunkus arteriozus ve valvüler anomaliler en çok birlikteliği olan konjenital kalp anomalileridir (71).

Kalbin gelişimi uzun süreli ve kompleks bir süreçtir. Konjenital kalp hastalıklarının kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Ancak kalıtsal ve enfeksiyonlar, toksik ajanlar, otoantikorlar gibi çevresel nedenlerin multifaktöriyel olarak neden olduğu kabul edilmektedir (72).

Atriyal Septal Defekt

Sağ atriyum ve sol atriyum arasındaki açıklıklar ASD olarak adlandırılmaktadır. ASD her 1000 canlı doğumun 0.5 tanesinde görülür. Sınıflandırılması septumdaki yerleşim

yerine göre yapılır. En sık ostium sekundum defekt görülür. Diğer defektler ostium primum, sinüs venozus defekti ve koroner sinüs tipi defektlerdir.

ASD'de soldan sağa şant defektin büyüklüğüne ve ventrliküllerin esnekliğine bağlıdır. Çapı ≤ 6 mm, sağ ventrikül yüklenmesi belirgin olmayan, pulmoner arter basıncı <30 mmHg ve pulmoner dolaşım sistemik akım oranının Qp/Qs<1.5 olan ASD'ler küçük ASD olarak nitelendirilir. Genellikle tamamen semptomsuzdur. Geniş defektlerde ise soldan sağa şantla birlikte sağ atriyum ve sağ ventrikülde volüm yüklenmesi olur. Pulmoner arter akımında artışa bağlı genişler ancak basıncı genellikle normaldir. Geniş ASD'li hastalarda çabuk yorulma, kilo alamama, sık akciğer enfeksiyonu, egzersiz intoleransı nadiren kalp yetersizliği ile başvurabilir.

Semptomatik hastalarda, sağ ventrikülü genişlemiş olanlarda ve semptom olmasa dahi pulmoner dolaşım sistemik akım oranının Qp/Qs>2 olanlarda cerrahi veya transkateterik kapatma önerilir (73).

Ventriküler Septal Defekt

VSD, sağ ve sol ventrikül arasındaki septumda yerleşen, ventriküller arası kan geçişine neden olan bir veya daha fazla açıklığın bulunduğu kardiyak anomalidir. VSD her 1000 canlı doğumun 4 tanesinde görülen, biküspit aort kapağı ve mitral kalp prolapsusunda sonra çocukluk döneminin en sık saptanan konjenital kalp defektidir. İzole olabileceği gibi, Fallot tetralojisi, çift çıkışlı sağ ventrikül, trunkus arteriyozus gibi hastalıklarda tanının bir parçası olarak veya büyük arterlerin transpozisyonu gibi bazı doğuştan kalp hastalıklarına eşlik eden bir anomali olarak bulunabilir (74).

Ventrilüler septum anatomik olarak küçük bir membranöz parça ve büyük bir müsküler parçadan oluşur. En çok aortun altında ve triküspit kapağın septal yaprakçığının arkasındaki perimembranöz bölgeye yerleşmiş membranöz tip VSD görülür. Daha az sıklıkla musküler tip (İnlet VSD, Outlet VSD ve Trabeküler VSD) görülür (73), (74).

Patafizyolojiyi belirleyen en önemli etkenler defektin büyüklüğü ve pulmoner arter direncidir. İntrauterin yaşamda çok yüksek olan pulmoner arter direnci, umbilikal kord kesildikten ve ilk soluk alındıktan sonra düşmeye başlar ve 2-6 hafta arasında normal

düzeye ulaşır. İzole VSD'lerde doğumda pulmoner vasküler direnç yüksek olduğu için akım çok azdır ve genellikle asemptomatiktirler. Pulmoner vasküler direncin zamana normale gelmesiyle akım belirgin hale gelir. Geniş defektlerde şanta bağlı sol ventriküler hipertrofi gelişir. Zamanla pulmoner vasküler yatakta remodeling olur, pulmoner vasküler direnç artar. Sol-sağ şant azalır. Eisenmenger sendromunun gelişmesi ile şant yönü sağ-sol olarak değişir, tabloya siyanoz ve sağ ventrikül hipertrofisi eklenir.

VSD'de seyir defektin çapına bağlıdır. Küçük VSD'lerin % 30-50'si iki yaşına kadar kendiliğinden kapanır. Musküler VSD'lerde membranöz olanlara göre kendiğinden kapanma ihtimali daha fazladır. Kendiliğinden kapanmayan Küçük VSD'lerde klinik bulgu yok, pulmoner hipertansiyon bulgusu yok ise tedavi gerektirmez. Orta/geniş VSD'lerse nadiren kendiliğinden kapanır. Bununla birlikte az bir kısmı küçülüp klinik olarak önemsiz hale gelebilir. Sık akciğer enfeksiyonu atakları, büyüme gelişme geriliği, optimal tedaviye rağmen kontrol edilemeyen KY görülebilir. Bu nedenle geniş defekti olan hastalarda pulmoner vasküler hastalık gelişimini engellemek için hasta 3-6 aylıkken VSD'yi kapatmak gerekir (73), (74), (75).

Atriyoventriküler Septal Defekt

AVSD, atriyel septum ve ventriküler septumda açıklık ve atriyoventriküler kapaklarda eksikliğin birlikte bulunduğu kardiyak anomalidir. AVSD'ler , her 1000 canlı doğumda 0,3 ila 0,4'lük kısmında görülür. Konjenital kalp kusurlarının yaklaşık yüzde 4 ila 5'ini oluşturur (76).

AVSD'ler anatomik olarak komplet, intermediate, transizyonel ve parsiyel olarak dört grup olarak sınıflandırılır. Tüm tiplerinde AV kapaklar anormaldir. Komplet AVSD'de tek orifisli ortak bir AV kapak bulunurken, parsiyel AVSD'de iki ayrı orifis görünümü mevcuttur. Komplet AVSD'de, ASD ve VSD birlikte bulunurken, parsiyel formda, sadece ostium primum ASD, ya da ASD ve küçük VSD görülür. Transizyonel AVSD'lerde, ostium primum defektle beraber yarık mitral kapak ve küçük VSD görülür. İntermediate formda ise iki ayrı AV kapağa restriktif tipte VSD ve değişken boyutta atriyal septal defekt (ASD) eşlik eder (77).

Atriyoventriküler septal defektli hastalar için birincil tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak semptomatik olan bebekte KY'ye yönelik medikal tedavi başlanabilir. Operasyonel hedefler ise, ASD'lerin ve VSD'lerin tamamen kapatılmasını ve kapak yeterliliğini elde etmek için mevcut AV kapak dokusunun etkin kullanımını içerir. Cerrahi olarak indüklenen AV bloğunun komplikasyonunu önlemek için aşağı doğru yer değiştiren iletim dokusu korunması hedeflenir (78).

Hipoplastik Sol Kalp Sendromu

Hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS), yetersiz bir sol ventrikül ve değişik ölçülerde gelişemeyen sol atriyum, mitral kapak ve aortada gibi sol kalp yapıları ile karakterize bir kalp hastalığıdır. HLHS'nin toplumda görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 0.1-0.25 arasında değişir, tüm konjenital kalp anomalilerinin yüzde 2 ila 3'ünü oluşturur. Spontan düşükler ve planlı gebelik sonlandırmaları nedeniyle bildirilenden daha yüksek bir insidansının olduğu tahmin edilmektedir (79),(80).

Sol kalp yapıları gelişmemesi sebebiyle sistemik ve pulmoner dolaşım sağ ventrikül tarafından sağlanır. Pulmoner venlerden sol atriyuma gelen kan mitral kapağın gelişmemiş olması sebebiyle ASD aracılığıyla sağ atriyum oradan da sağ ventriküle geçer. Sağ ventrikülden de pulmoner artere gelen kan duktus aracılığıyla sistemik dolaşıma katılır. Dolayısıyla HLHS duktus bağımlı konjenital kalp hastalığıdır (80).

HLHS olan bebekler tedavi edilmedikleri takdirde genellikle yaşamın ilk günlerinde kaybedilirler. Bu nedenle hastada HSKS tanısı varsa veya şüpheleniliyorsa, duktus açıklığını sürdürmek için PGE1 infüzyonu başlatılır. Hastalarda cerrahi tedavide, aşamalı palyatif onarım, bebek donörlerinin azlığı ve aşamalı palyatif yaklaşımın artan kısa vadeli başarısı nedeniyle primer kalp transplantasyonuna göre tercih edilen cerrahi yaklaşımdır (80),(81).

Fallot Tetralojisi

Fallot tetralojisi, en yaygın konjenital siyanotik kalp kusurlarından biridir. Her 10.000 canlı doğumun 4-5'inde görülür ve tüm konjenital kalp hastalığı vakalarının yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur (82), (83).

Fallot tetralojisi (tetralogy of fallot, TOF) dört anatomik anomalinin birlikteliğinden meydana gelir;

1-) VSD,

2-) Sağ ventrikül çıkış yolunda darlık (pulmoner stenoz),

3-) Aortun orijininin, interventriküler septum üzerinde sağa doğru yer değiştirmesi,

4-) Sağ ventrikül hipertrofisidir. Ek olarak geniş ASD'si olan hastalar Fallot pentalojisi olarak adlandırılırlar.

Fallot tetralojili bebeklerde semptomlar esas olarak pulmoner darlığın derecesi ile bağlantılıdır. Ağır pulmoner darlığı olan bebeklerde sağdan sola şanta bağlı siyanoz görülür. Pulmoner darlığı fazla olmayan ve buna bağlı belirgin siyanozu bulunmayan asemptomatik hastalar 'pembe Fallot tetralojisi' olarak adlandırılır.

Hipoksik (siyanotik) nöbetler Fallot tetralojisinin karakteristik bir klinik semptomudur. Özellikle süt çocukluğu döneminde, daha çok sabahları olan, huzursuzluk, hızlı soluk alıp verme, siyanoz, bilinç durumunda değişiklik ve senkopla devam eden klinik bir durumdur. Hipoksik nöbetler sırasında üfürüm şiddeti azalır. Bu dönemde diz göğüs pozisyonunun verilmesi, gerekliyse oksijen ve sıvı desteğinin verilmesi, asidozun düzeltilemsi nöbet kontrol altına alınmasında yardımcı olur. Kontrol edilemeyen ve iyi yönetilemeyen siyanotik nöbetler yaşamı tehdit edebilir (82).

2.1.9.2.TUA'YA EŞLİK EDEN KARDİYAK DIŞI ANOMALİLER

TUA ile konjenital kalp anomalileri birlikteliği sık olmasına rağmen TUA'ya spesifik değildir. TUA ile spesifik olarak ilişkisi en yüksek olan anomaliler bilateral renal agenezi, anal atrezi, tek taraflı renal agenezi ve vertebra defektleri olarak bulunmuştur (61).

Böbrek ve Üriner Sistem Konjenital Anomalileri

Yapılan çalışmalarda TUA ile konjenital malformasyonlarda en spesifik ilişki renal anomaliler arasında bulunmuştur. Bazı çalışmalarda TUA tüm bebeklere renal ultrasonografi yapılması önerisinde bulunulmuştur (2), (64), (66).

Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri (CAKUT; congenital anomalies of the kidney and urinery system) prenatal tanı konulan malformasyonların yaklaşık %30 unu oluşturmaktadır. CAKUT vezikoüretral reflü gibi daha sık rastlanılan hastalıklar ve bilateral böbrek agenezisi gibi daha nadir hastalıkları içine alan geniş bir hastalık spekturumudur (84).

Renal Agenezi

Böbreklerden birinin veya her iki böbreğin olmamasıdır. Tek taraflı renal agenezi insidansı 2000 ile 3000 doğumda 1 iken bilateral renal agenezi insidansı 10.000 doğumda 2'dir (85),(86). Tek taraflı renal agenezilerin yaklaşık yarısı GÜS anomalilerle birliktelik gösterir. Vakaların geri kalan %30-50'si, TUA ve GÜS dışı diğer yapısal malformasyonlar ve sendromlarla birliktedir. (DiGeorge (22q11.2 delesyon) Sendromu, VACTERL, Fraser sendromu gibi). Bilateral renal agenezilerin de %50'sinden fazlası diğer yapısal anomalilerle ilişkilidir (87),(88).

Gastrointestinal Sistem Konjenital Anomalileri

TUA ile birlekteliği olan GİS anomalileri anal atrezi, ösefagus atrezisi, omfolosel, gastroşizis ve diafragma hernisi olarak sıralanabilir. Konjenital GİS anomalileri izole olabilse de genellikle başka konjenital malformasyonlarla birliktelikleri vardır (89).

Ösefagus Atrezisi ve Trakeoösefageal Fistül

Ösefagus atrezisi (ÖA), her 2500 – 4500 canlı doğumda bir görülen en sık görülen ösegafus anomalisidir. Çoğunlukla trakeaösefageal fistül ile birliktelik gösterir. Vakaların yarısı izole olmakla birlikte, TUA ile de spesifik birlikteliği olan VACTERL (V:vertebral anomaliler, A: anal atrezi, C: kardiyak anomaliler, TE: trakeaözefagiyal anamoli, R: renal anomaliler ve L: üst ekstremite anomalileri içeren bir sendrom) sendromu, anal atrezi, kardiyak anomaliler ve TUA ile birliktelik gösterir (89), (90).

Prenatal ultrasonografide polihidramniyoz (amniyon sıvısının yutulamamasına bağlı olduğu düşünülür), fetal bağırsaklarda lümen içi sıvının az görülmesi ve midenin görülememesi ÖA düşündüren bulgulardır. Tedavisi cerrahidir (89).

Anorektal Malformasyonlar

Anorektal malformasyonlar (ARM) ürorektal septumun kloakal membrana kaudal inişinin durmasından veya ürerektal septumun anormal gelişiminden kaynaklanan karmaşık bir konjenital anomalidir. Bu hastalarda izole anorektal kanal bozuklukları olabileceği gibi birçok sisteme ait ek anomaliler de eşlik edebilir. İnsidansı 5000 canlı doğumda birdir (91), (92).

Anorektal malformasyonlar cinsiyet, fistül tipi, levatör kasların üstünde veya altında olması, tedavi yaklaşımı ve klinik sonuçlarına göre sınıflandırılmıştır. Geniş bir klinik yelpaze içermektedir. Kardiyovasküler anomaliler, GÜS anomalileri, vertebra anomalileri, VACTERL, trizomi 21 ve TUA ile birlikteliği mevcuttur (93).

Klinik sınıflandırmaya uygun cerrahi yaklaşımla tedavi edilmektedir.

Konjenital Diafragma Hernisi

Konjenital diyafram hernisi (KDH), diyaframda bir defekt nedeniyle batın organlarının toraks kavitesine doğru yer değiştirdiği ve değişik derecelerde akciğer hipoplazisinin eşlik ettiği doğumsal bir anomalidir. KDH'nin %95'inden fazlasını oluşturan Bochdalek hernisidir. Batın organları posterolateral bölgeden herniye olur, Posterolateral olmayan herniler ; retrosternal veya parasternal herniler (Morgagni), santral

tendonun ön kısmında bulunan ve diğer anomalilerle ilişkili olan herniler ve defektin sıklıkla santral tendinöz kısmında olduğu santral herniler olmak üzere üç gruba ayrılır (94).

KDH insidansı 1/5000'dür ve eğer ölü doğumlar da eklenirse oran 1/2500 olmaktadır (95). Vakaların çoğunda hastalık izoledir ve başka bir konjenital anomali eşlik etmez (96). KDH'ne eşlik eden anomalilein % 40'ında eşlik eden anomali belirtilmiştir. Trizomi 18 gibi kromozom anomalilerin yanı sıra çok sayıda genetik sendromala da birlikteliği vardır. Hastaların %10'unda eşlik eden kardiyak anomali bulunmaktadır (94), (97).

Santral Sinir Sistemi Anomalileri

Santral sinir sisteminin malformasyonları kardiyak anomalilerden sonra en sık görülen konjenital anomalilerdir (98). Görülme sıklığı canlı dığumlarda 1.4-1.6 / 1000 oranında olduğu bilinmektedir (99). Nöral tüp defektleri, kortikal gelişim anomalileri, holoprosensefali, hidrosefali, korpus kollozum bozuklukları ve koroid pleksus kistleri en çok karşılaşılan SSS anomalileri olarak sıralanabilir. Nöral tüp defektleri 4/1000 ile en sık görülen konjenital SSS anomalisidir (100).

TUA'lı vakalarda SSS anomalilerinde artış görülmesine rağmen kardiyak ve renal anomaliler gibi spesifik bir birliktelik saptanmamıştır. SSS anomalilerin TUA ile birlikteliği, TUA ile ilişkili diğer sendromların veya genetik anomalilerin bir parçası olarak değerlendirilmiştir (2),(61),(64).

2.1.9.3.KROMOZOM ANOMALİLERİ

Yapılan çalışmalarda izole TUA vakalarında kromozom anomalilerinde artış görülmemiştir (3),(101). Ancak çoğu uzman TUA'lı olgular için trizomi 21,18 ve 13 için invaziv olmayan DNA tarama testlerinin yapılmasını makul bulmaktadır. İzole olmayan TUA'lı fetüslerin %45'inde karyotip anormallikleri bildirilmiştir. TUA'da artmış trizomi

21 oranları saptanmasına rağmen trizomi 18 ve trizomi 13 kadar spesifik değildir (63), (102).

Trizomi 21 (Down Sendromu)

En sok görülen kromozom anomalisidir. 21. Kromozomun trizomik (üç kopyadan oluşması) olmasıdır. İnsidansı 800-1000 canlı doğumda bir olarak görülür. Ancak trizomi 21'li gebeliklerin yalnızca %20-25'inin doğuma ulaşılabildiği düşünülürse görülme sıklığı oldukça fazladır. En belirgin risk faktörü anne yaşıdır (103).

En sık görülen regüler tip 47,XX+21 veya 47,XY+21 yanı sıra daha hafif bulgulara sahip normal ve trizomik hücrelerin bir arada bulunduğu mozaisizm tipleri de bulunmaktadır.

Hipotoni, karakteristik yüz görünümü (burun kökü basıklığı, küçük ve düşük yerleşimli kulakalar, , açık ağız, dilin dışarda yer alması, çekik göz), oksipital bölgede düzlük, brakiosefali, kısa boyun, ensede artmış cilt katlantısı, kısa parmaklar, 5. Parmakta klinodaktili, avuç içinde yatay palmar çizgi (simian çizgisi), ayak aprmaklarında 1. Ve 2. Parmak aralığının geniş olması, boy kısalığı fenotipik ve karakteristik özellikleridir (103), (104).

Konjenital kalp hastalıkları tüm canlı doğan Down sendromluların %35'inde izlenir. Kardiyak anomalileri arasında en çok endokardiyal yasyık defekti, VSD, PDA ve aberra subklavyan arter görülür (103), (105).

Trizomi 18 (Edwards Sendromu)

Trizomi 18, 7500 canlı doğumda bir görülen en sık görülen ikinci otozomal trizomidir. Olguların %95'i düşükle sonuçlanır. Trizomi 21 gibi regüler trizomi 18

74,XX+18 ya da 47,XY+18 olduğu gibi, translokasyon ve mozaisizm tipleri de vardır (103), (106).

Fetal aktivitede azlık ve polihidroamnios gebelik takibinde sıklıkla saptanır. 1/3 ‘ü prematür, 1/3’ü postmatür olarak doğar. İntrauterin büyüme geriliği(IUGR), hipertoni, belirgin oksiput, küçük ağız, mikrognati, sivri ve düşük yerleşimli kulaklar, kısa göğüs kemiği, at nalı böbreği ve işaret parmağı üçüncü parmağın üzerine bindiği ve beşinci parmağın dördüncü parmağın üzerine bindiği yumruk şeklinde eller, ayakta sallanan sandalye tanabı (rocker bottom feet) başlıca fenotipik özellikerli arasında yer alır (103).

Trizomi 18 TUA ile en çok ilişkilendirilmiş kromozom anomalisidir. Konjenital kalp hastalığı, % 50'sinden fazlasında görülür. VSD ve PDA en sık görülen defektlerdir. Gastrointestinal sistem vakaların yaklaşık % 75'inde yer almaktadır. Meckel divertikülü ve malrotasyon baskın anormalliklerdir. Omfalosel doğum öncesi nispeten yaygındır (107), (108).

Trizomi 13 (Patau Sendromu)

Trizomi 13 her 5000 doğumda 1 görülür. Prenatal teşhis edilen vakalrın çoğu intrauterin kaybedilir. Diğer trizomiler gibi ileri anne yaşı ile ilişkilidir. Klinik olarak çok ağırdır.Mozaisizm tipleri daha uzun yaşayabilmelerine rağmen ortalama yaşam süresi 7 gündür. %90’ı ilk bir yıl içinde kaybedilir. Klasik triadı mikro/anoftalmi, yarık dudak ve/veya damak ve postaksiyal polidaktilidir. Prenatal başlangıçlı büyüme gelişme geriliği, mikrosefali, mikroftalmi, yarık dudak damak, düşük yerleşimli kulaklar ve polidaktili fenotipik özellikleridir (103), (109), (110).

Konjenital kalp hastalıkları ile birlikteliği sıktır. En çok VSD, PDA, ASD görülür. TUA ile birlikteliği sıktır. Kardiyak dışı anomalileri de yaygın görülür. Polikistik böbrek, at nalı böbrek, hidronefroz , omfolosel, serebral hipoplazi, bunlar arasında yer almaktadır (103)

2.1.10.TANI

Ultrasonografik inceleme tekniklerinin geliştirilmesi ile antenatal dönemde fetal anatominin değerlendirilmesi ve fetal anomalilerin tanımlanması ve takip edilmesi yaygınlaşmıştır. Zamanla antenatal takip sırasında umbilikal kordun değerlendirilmesi önem kazanmış ve rutin tarama haline gelmiştir (17).

Prenatal taramada; fetüs sayısı (çoğul gebelik ise koryonisitesi değerlendirilmeli), kardiyak aktivitesi, fetüs yaşı ve boyutları, temel fetal anotomik incelemesi, plasenta ve umbilikal kord yapıları değerlendirilmelidir (111). Umbilikal kordun tam gelişmemesi ve damarların küçük olması nedeniyle ilk trimester ve erken ikinci trimesterde değerlendirilmesi zor olabilir (46). İkinci ve üçüncü trimesterde yatay ve longitüninal düzlemlerde alınan kesitlerle umbilikal kordun üç damarlı yapısı, kalınlığı, wharton jeli miktarı görüntülenebilir. Ayrıca mesanenin her iki tarafından uzanan umbilikal arterlerdeki kan akımı doppler görüntüleme ile değerlendirilebilir.

Prenatal değerlendirme sırasında yalnızca bir ven ve bir arterin görülmesi ayrıca doppler incelemede fetal mesanenin yalnızca bir tarafından kan akımının izlenmesi TUA için tanı koydurucudur (16), (111).

TUA tanısı koymadan önce ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bazı durumlar vardır. Nadiren umbilikal arterlerin kordun kısa bir segmenti boyunca birleştiği bir kord anomalisi olabilir. Proksimal segmentlerdeki kesitleri değerlendirmemek yanlış TUA tanısı konulmasına sebep olabilir. Mesanenin her iki tarafından uzanan umbilikal arterlerdeki kan akımı doppler ile görüntülenmesi TUA tanısını dışlar (112), (113). Yine umbilikal arterlerden birinin hipoplazisi her iki umbilikal arterin bulunduğu bir TUA varyantıdır. Hipoplazik ancak fonksiyonel olan arter, kan akışında ve arter boyutlarında büyük farklar olması nedeniyle değerlendirilmesi zorlaşabilir.

TUA'lı fetüslerin birçok konjenital malformasyon ve kromozom anomalileri ile birlikteliği bilindiğinden TUA saptanan fetüsler konjenital kalp anomalileri, GÜS, GİS, SSS ve KİS anomalileri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmelidir (61), (66), (69).

Fetal inceleme kapsamlı bir anatomik değerlendirme, kalbin standart dört odacıklı görümü, büyük arterlerin görünümü, plasenta ve umbilikal kordu detaylı değerlendirilmesini içermelidir. Eğer bu incelemeler sonucunda ek bir malformasyon saptanmadıysa, kalbin dört odacıklı görünümü ve büyük arterlerde anomali görünmediyse ek fetal ekokardiyografi incelemesine gerek yoktur (9), (114).

TUA'lı fetüslerde trizomi 18, trizomi 13 başta olmak üzere kromozom anomalilerinin birlikteliği bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda fetal taramada ek anomali saptanmamış izole TUA'lılarda kromozom anomalilerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu nedenle izole TUA'lı vakalara Serbest Fetal DNA testi (Non-Invaziv Prenatal Test) gibi invaziv olamayan tarama testleri sunulabilir. Ek fetal anomali saptanan veya tarama testi pozitif saptanan TUA'lılara mikrodizin analizi (kromozomal mikroarray) önerilmelidir (101), (102), (115).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2010 – Aralık 2022 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na TUA saptanarak yönlendirilen ve fetal ekokardiyografi ile değerlendirilerek takibe alınan 200 TUA'lı hasta retrospektif kohort yöntemiyle incelenmiştir.

Hastalara ait bilgiler hasta dosyaları, hastane otomasyon programı (Nucleus uygulaması), Kocaeli Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Fetal Ekokardiyografi arşivi, Kocaeli Üniversitesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Perinatoloji Bilim Dalı Fetal Ultrasonografi arşivi kapsamındaki tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir. 200 hastanın fetal ekokardiyografi ve postnatal ekokardiyografi verisi çalışmada kullanılmak üzere alınmıştır.

Dışlama kriterlerine uygun olarak fetal ekokardiyografi verilerine ulaşılamayan iki hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

Dışlama kriterlerine girmeyen, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda fetal ekokardiyografi yapılan 7948 gebeden TUA saptanan 200 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Çeşitli nedenlerle gebeliği sonlandırılmış 23 hastanın postnatal değerlendirmesi yapılamamıştır.

Fetal dönemde TUA ile izlenen olgulara eşlik eden konjenital malformasyonlar tespit edilerek, konjenital malformasyonların sıklığının ve eşlik eden malformasyonun tipinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Malformasyonların toplumda görülme sıklığı ile TUA'lı fetüslerde görülme sıklığı karşılaştırılarak TUA'lı fetüslerde hangi malformasyonların toplumun geneline göre daha sık görüldüğü tespit edilmeye çalışılmıştır.

TUA ile izlenen fetüslerde TUA dışında hiçbir anomalisi olmayan izole TUA'lılar, sadece bir sistemi etkileyen tek anomalisi olan TUA'lılar ve birden fazla anomalisi olan TUA'lılar olarak sınıflandırıldı. TUA'lı bebeklerde malformasyon eşlik eden ile eşlik etmeyen fetüsleri karşılaştırarak malformasyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastaların 113 tanesi fetal dönemdeki incelemeye göre ek malformasyonu olmayan izole TUA vakalarıydı. Fetal dönemde izole TUA olarak kabul edilen bu vakaların postnatal ekokardiyografilerinde 7 bebekte ASD, 2 bebekte VSD, 1 bebekte biküspit aort kapağı (BAV), 1 bebekte de hafif pulmoner kapak darlığı olmak üzere toplam 11 tanesinde minör kardiyak anomali tespit edildi. Diğer 102 izole TUA'lı fetüslerin postnatal incelemelerinde patoloji saptanmadı. Sadece kardiyak anomali saptanan TUA'lıların sayısı 28, sadece bir tane kardiyak dışı anomalisi olan TUA'lıların sayısı 15, birden fazla anomalinin eşlik ettiği kompleks TUA'lıların sayısı 32 olarak saptandı.

Anne yaşı, gebelik sayısı, geçirilmiş sezaryen sayısı, gebelik türü (tekil, çoğul), annenin sigara içiciliği, eşleri arasında akrabalık öyküsü, yardımcı üreme tekniklerinin kullanılıp kullanılmaması, annenin özgeçmişi hastalık öyküleri sorgulandı ve kaydedildi. Doğum sonrası takipte bebeğin doğum ağırlığı, gestasyon haftası, abort veya intrauterin kayıp olup olmadığı, konjenital malformasyonları ve genetik hastalıklarının bilgileri değerlendirilmek için kaydedildi. Ultrasonografik ekipman olarak Canon Aplio i900 ve fetal prop i10CX1 kullanıldı.

3.1. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ve Minitab 16.2 (LEAD Technologies) programı ile yapılmıştır. Normal dağılım

gösteren nümerik değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler median (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler frekans (%) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık kategorik değişkenler için *Pearson's ki kare* testi ve *Monte Carlo testi* ile incelenmiştir. Çalışmada elde edilen oranları toplumda görülme sıklıkları ile karşılaştırmak amacıyla tek örneklem oranlar *T testi* kullanılmıştır. İki yönlü hipotezlerin testi için ise, $p<0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastalar ve Demografik Özellikler

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Perinatoloji Bilim Dalı tarafından Eylül 2012- Temmuz 2023 tarihleri arasında ultrasonografi incelemesi yapılan 26567 gebenin 285 tanesinde (%1.07) TUA tespit edildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Kliniğine Eylül 2012- Aralık 2022 tarihleri arasında fetal ekokardiyografi yapılması için başvuran 7948 gebenin 202 tanesinde (%2.54) TUA tespit edilerek takibe alındı. Verilerine ulaşılamayan iki hasta çıkarıldıktan sonra 200 hasta değerlendirmeye alındı.

Fetal ekokardiyografi incelemesinin yapıldığı olgularda ortalama yaş 29.22±5.03 (19-43) olarak bulundu. İncelemenin ilk yapıldığı ortalama gebelik haftası 24.64±3.87 (15-38) idi. Ortalama gebelik sayıları 2.19±1.431 (1-8) idi. Doğumu hastanemizde yapılmamış 13 hastanın doğum bilgilerine ulaşılamadı. Yapılan fetal ekokardiyografi sonucu birden çok anomalisi veya amniyosentez sonucu kromozom anomalisi tespit edilen 23 gebeye, ailelerinin onayı alınarak gebelik sonlandırma işlemi yapıldı. Gebelik sonlandırması yapılan veya bilgilerine ulaşılamayan 36 vaka dışında 164 olgunun doğumdaki ortalama gebelik haftası 37.13±2.38 (27+2-41+5) ve ortalama doğum ağırlığı 2908±693,1 gram (600-4700 gram) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen olgulardan terminasyon uygulanıp cinsiyet bilgisine ulaşılamayan 18 olgu dışında 182 olgudan 85 tanesinin erkek (%46.7), 97 tanesinin kadın (%53.3) olduğu görüldü. Erkek: Kadın oranı 0.87 idi.

Tablo 1. TUA tespit edilen olguların demografik özellikleri

Parametre	Ortalama (±SD)
Anne Yaşı	29.22±5.03
Gebelik Sayısı	2.19±1.431
İlk FE* Yapıldığı hafta	24.6±3.87
Doğum Haftası	37.13±2.38 (Hafta)
Doğum Ağırlığı (Gram)	2908±693,1
Cinsiyet	
Erkek	85 (%46.7)
Kadın	97 (%53.3)
*Fetal Ekokardiyografi	

TUA saptanan 200 gebenin anne yaşı, gebelik sayısı, geçirilmiş sezaryen varlığı, anne ile baba arasında akrabalık öyküsü, sigara içiciliği, yardımcı üreme tekniğinin kullanılıp kullanılmadığı, annede kardiyak hastalık, daibetes mellitus (DM), Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hipertansiyon (HT), tiroid hastalıkları ve obezite varlığı incelendi.

Ortalama yaş 29.22±5.03 (19-43), ortalama gebelik sayıları 2.19±1.431 (1-8) idi. 185 gebe tekil, 15 gebe çoğul gebelikti. Çoğul gebeliklerin hepsi ikiz gebelikti ve tüm ikiz gebeliklerde tek fetüste TUA saptanmıştı. 16 gebe de in vitro fertilizasyon (İVF) yöntemi kullanılarak gebe kalma öyküsü vardı (%8). 81 gebenin önceki gebeliklerinde sezaryen (C/S) ile doğum öyküsü (%40.5) mevcutken 119 gebenin C/S öyküsü yoktu. 14 ebeveyn arasında akrabalık öyküsü vardı (%7). Bu akraba evliliklerinin 7 tanesi 1. Derece kuzen evliliği, 5 tanesi 2. Derece kuzen evliliği, 2 tanesi 3. Derece kuzen evliliğiydi. Sigara içiciliği hiç kullanmamış, seyrek kullanan (<5 adet/gün), sık kullanan (>5 adet/gün), gebelik öncesinde bırakmış olarak sınıflandırıldı. 177 gebe hiç sigara kullanma öyküsü yokken, 7 gebe günlük seyrek, 10 tanesi sık olarak sigara tüketmeye devam ediyordu, 6 gebe doğum öncesi sigarayı bıraktıklarını beyan ettiler.

Tablo 2. Gebelik ve maternal özellikler

Gebelik Özellikleri	
Gebelik	
Tekil	185 (%92.5)
Çoğul	15 (%7.5)
Gebelik Yöntemi	
Normal	184 (%92)
Yardımcı Üreme Tekniği	16 (%8)
Gebelik Sayısı	
1	88 (%44)
2	45 (%22.5)
3	34 (%17)
4	17 (%8.5)
5+*	16 (%8)
Annenin Geçirilmiş Sezaryen Öyküsü	
Var	81 (%40.5)
Yok	119 (%59.5)
Anne ve Baba Arasında Akrabalık	
Var	14 (%7)
Yok	186 (%93)
Annenin Sigara Kullanımı Öyküsü	
Hiç Kullanmamış	177 (%88.5)
Seyrek Kullanan (<5 adet/gün)	7 (%3.5)
Sık Kullanan (>5 adet/gün)	10 (%5)
Gebelik Öncesi Bırakmış	6 (%3)
Annede Kronik Hipertansiyon	
Var	3 (%1.5)
Yok	197 (%59.5)
Annede Diabetes Mellitus	
Gebelik Öncesi	5 (%2.5)
Gestasyonel	18 (%8)
Annede Kardiyak Hastalık	
Var	2 (%1)
Yok	198 (%99)
*Gebelik sayısı 5 ve üzeri olan anneler.	

Annelerin özgeçmişlerine bakıldığında sadece 2 gebenin kardiyak hastalık öyküsü (aort yetmezliği, situs inversus totalis) , 3 gebede kronik hipertansiyon olduğu görüldü. Gebelik öncesi DM tanısı alan 5 gebe (%2.5), gebelik sırasında GDM tanısı alan 16 gebe (%8) mevcuttu. 24 gebede doğum öncesinde obezite (%12) vardı. 16 gebede (%8) tiroid hastalıkları mevcuttu. Bunların iki tanesi hipertiroidi, diğerleri hipotiroidi tanılıydı

TUA'ya Eşlik Eden Malformasyonlar

TUA'ya eşlik eden konjenital malformasyonlar, kardiyak, SSS, baş-boyun, GİS, GÜS, KİS anomalileri ve genetik anomaliler olarak sınıflandırıldı. Kardiyak anomaliler de kendi içlerinde majör ve minör anomaliler olarak sınıflandırıldılar. Majör kardiyak anomaliler; Perimembranöz VSD, Komplet AVSD, hipoplastik sol kalp sendromu, hipoplastik sağ kalp sendromu, fallot tetralojisi, çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV), büyük arterlerin transpozisyonu (BAT), trunkus arteriyozus (TA), aort koarktasyonu (AoK) ve situs anomalilerini içeriyordu. Minör kardiyak anomaliler; musküler VSD, ASD, hafif aort ve pulmoner stenozu içeriyordu.

Fetal ekokardiyografik inceleme yapılan 113 fetüste TUA dışında başka herhangi bir patoloji saptanmadı. Bu grup izole TUA olarak adlandırıldı. 113 fetüsün 11 tanesinde yapılan doğum sonrası ekokardiyografik incelemede kardiyak patolojiler tespit. İzole TUA'lı vakaların doğum sonrası tespit edilen anomalilerin 7 tanesi ASD, 2 tanesi küçük VSD, 1 tanesi biküspit aort kapağı (BAV), 1 tanesi de hafif pulmoner kapak darlığıydı. Tüm vakalar minör kardiyak anomali olarak kabul edildi. İzole TUA'lı olgular Tablo 3'te gösterilmiştir. Minör anomalisi olan hastalar sadece tek anomalisi olan TUA'lılar grubuna dahil edildi.

Tablo 3. İzole TUA'lı olgular

Fetal Ekokardiyografide İzole TUA olarak saptanan 113 hasta	
Doğum sonrası kardiyak anomali	11 (%9.7)
Majör Kardiyak anomali Minör Kardiyak anomali	0 (%0) 11 (%100)
Doğum sonrası Kardiyak Dışı anomali	0
Kromozom anomalisi	0

Doğum sonrası değerlendirmelerle birlikte sadece kardiyak anomalisi olan TUA'lı olguların sayısı 28, kardiyak dışı anomalisi olan TUA'lı olguların sayısı 15, kardiyak ve kardiyak dışı anomalilerin birlikte eşlik ettiği kompleks TUA'lıların sayısı 32 olarak saptandı. Hasta sayıları Tablo 4'te gösterilmiştir. Terminasyon uygulanan 23 TUA'lı olguda da birden fazla anomali olduğu için kompleks TUA'lılar grubuna eklendi. Toplam birden çok anomalisi olan kompleks TUA'lı sayısı 55 olarak kabul edildi.

Tablo 4. TUA'lı hastaların fetal ve postnatal değerlendirilmesi.

	Fetal Değerlendirme	Postnatal Değerlendirme
İzole TUA	113	102 (%51)
İzole Kardiyak Anomali	17	28 (%14)
Kardiyak Dışı Anomali	15	15 (%7.5)
Kardiyak ve Kardiyak Dışı Anomali	55	
Canlı Doğum		32 (%16)
Gebelik Sonlandırması		23* (%11.5)
Toplam	200	

* 23 olgu gebelik sonlandırması yapıldığı için postnatal değerlendirme yapılamamıştır.

TUA'ya Eşlik Eden Kardiyak Malformasyonlar

TUA'lı fetüslerde konjenital kalp anomalileri riskinin 7-8 kata kadar arttığı bildirilmiştir. TUA ile konjenital kalp anomalileri birlikteliği sık olmasına rağmen TUA'ya spesifik değildir.

Çalışmamızda izole TUA olarak takibe alınan 113 olgunun 11 tanesinde yapılan doğum sonrası ekokardiyografik incelemede kardiyak patolojiler tespit edildi. İzole TUA'lı vakaların doğum sonrası tespit edilen anomalilerin hepsi minör kardiyak patolojiler olarak sınıflandırdığımız gruptaydı. Olgulardan 7 tanesi ASD, 2 tanesi küçük musküler VSD, 1 tanesi biküspit aort kapağı (BAV), 1 tanesi de hafif pulmoner kapak darlığıydı. 102 izole TUA'lı da doğum sonrası kardiyak ve kardiyak dışı anomali saptanmadı. Hastalar tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Fetal dönemde izole TUA'lılarda doğum sonrası tespit edilen kardiyak anomaliler.

Kardiyak Anomali	Sayı / Oran
VSD (Küçük – Musküler)	2 (%1.7)
ASD	7 (%6.1)
Hafif Pulmoner Darlık	1 (%0.8)
BAV	1 (%0.8)
TOPLAM	11(%9.7)

Tek anomalisi olan TUA'lı olgulardan n = 32, 17 tanesi izole kardiyak anomalisi olan olgulardı. Kardiyak anomalisi olanlar kendi içlerinde majör ve minör kardiyak anomali olarak sınıflandırıldılar. İzole kardiyak anomalisi olan TUA'lı olgularda saptanan majör kardiyak anomaliler ; VSD (perimembranöz - geniş) 2, Komplet ASVD + DORV 2, HLHS 1, DORV 2, AoK 2, Minör kardiyak anomalisi olanlar VSD (musküler -küçük) 3, ASD 1, BAV 2 olarak saptandı. Hastalar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kardiyak dışı anomali eşlik etmeksizin **i**zole kardiyak anomalisi bulunan TUA'lı olgularda tespit edilen kardiyak anomaliler

Kardiyak Anomaliler	Vaka Sayısı
Majör Kardiyak Anomaliler	9 (%4.5)
VSD (Geniş - Perimembranöz)	2
Komplet ASVD + DORV	2
HLHS	1
DORV	2
AoK	2
Minör Kardiyak Anomaliler	8 (%4)
VSD (Küçük – Musküler)	3
ASD	1
BAV	2
Hafif Pulmoner Darlık	1
Hafif Aort Darlığı	1
TOPLAM	17 (%8.5)

Gebelik sonlandırması yapılan 23 olgunun 19 tanesinin fetal ekokardiyografisinde kardiyak anomali tespit edildi. Bu 19 kardiyak anomalinin 17 tanesi majör kardiyak anomali 2 tanesi minör kardiyak anomaliydi. 4 olgunun fetal ekokardiyografilerinde kardiyak anomali saptanmamıştır. Gebelik sonlandırılması yapılan hastaların hepsinde birden fazla sistemi etkileyen anomali olduğu için çoklu anomali grubuna dahil edildi.

Birden fazla anomalisi olan diğer 32 olgunun hepsinde kardiyak anomali tespit edildi. Bu olguların 17 tanesi majör kardiyak anomali 15 tanesi minör kardiyak anomaliydi. Çoklu anomalisi olan TUA'lılar toplamda 55 olgu olacak şekilde sınıflandırıldı. Çoklu anomaliisi olan olguların kardiyak hastalıkları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kardiyak ve kardiyak dışı anomalilerin eşlik ettiği TUA'lı olgularda tespit edilen kardiyak anomaliler

Kardiyak Anomaliler	Vaka Sayısı
Majör Kardiyak Anomaliler	34 (%17)
VSD (Geniş - Perimembranöz)	7
Komplet ASVD + DORV	3
Komplet ASVD	5
DORV	3
HLHS	4
HRHS	2
AoK	2
Fallot Tetralojisi	4
BAT	3
TPVDA	1
Minör Kardiyak Anomaliler	17 (%8.5)
VSD (Küçük – Musküler)	7
ASD	4
VSD+ASD	2
BAV	2
Hafif Pulmoner Darlık	1
Hafif Aort Darlığı	1
TOPLAM	51 (%25.5)

Çalışmamızda değerlendirilen 200 TUA'lı olgunun 79 tanesinde kardiyak anomali tespit edildi (%39.5). Tüm kardiyak anomalili TUA'lılar majör ve minör kardiyak anomali olarak gruplandırıldı. Kardiyak anomalisi olanlar %54.4'ü majör %45.5'i minör kardiyak anomali olarak değerlendirildi. Tüm kardiyak anomalisi olan TUA'lılar Tablo 8'de gösterilmiştir. Bu anomalilerin toplumda görülme sıklıkları ile çalışmamızdaki veriler karşılaştırıldı.

Konjenital kalp anomalilerinden VSD, ASD, Komplet AVSD, DORV, HLHS ve Fallot tetralojsinin toplumsal görülme sıklıkları, çalışmamızda yer alan TUA'lı olgularla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$).

Tablo 8. Kardiyak malformasyonlar ve toplum sıklığının karşılaştırılması

KARDİYAK ANOMALİLER	Vaka Sayısı/Oran	Toplumda Görülme Sıklığı*	P
Majör Kardiyak Anomaliler	43		
VSD (Geniş-Perimembranöz)	10 (%5)	4/1000**	<0.001
Komplet ASVD	5 (%2.5)	3.5/10.000	<0.001
Komplet ASVD + DORV	3 (%1.5)	-	-
HLHS	5 (%2.5)	1.75/10.000	<0.001
HSHS	2 (%1)	-	-
Fallot Tetralojisi	4 (%2)	4.5/10.000	<0.001
DORV	5 (%2.5)	-	-
BAT	3 (%1.5)	-	-
TAPVD	1 (%0.5)	-	-
TA	1 (%0.5)	-	-
AoK	4 (%2)	-	-
Situs Anomalileri	2 (%1)	-	-
Minör Kardiyak Anomaliler	36		
VSD (Küçük - Musküler)	10 (%5)	4/1000**	<0.001
ASD	12 (%6)	0.5/1000	<0.001
ASD + VSD	4 (%2)	-	-
Hafif Pulmoner ve Aort Darlığı	6 (%3.5)	-	-
BAV	4 (%2)	-	-
TOPLAM	79 (%39.5)	8-20/1000	<0.001

*Kaynak (73),(80)
**VSD'nin toplumda görülme sıklığı tüm alt tiplerini kapsadığı için toplam VSD ile karşılaştırılmıştır.

TUA'ya eşlik eden kardiyak dışı malformasyonlar

TUA'ya eşlik eden konjenital malformasyonlar, kardiyak, SSS, baş-boyun, GİS, GÜS, KİS anomalileri ve genetik anomaliler olarak sınıflandırıldı. Elde edilen oranları toplumda görülme sıklıkları ile karşılaştırmak amacıyla tek örneklem oranlar T testi kullanıldı.

Kardiyak dışı konjenital malformasyonların bir kısmı bir sendromun bir parçası olduğu için toplumsal görülme sıklığı ile karşılaştırılmadı. TUA'lı olguların %10'una SSS, %10.5'ine GÜS ve %8'ine GİS anomalileri eşlik ediyordu. Hasta sayıları ve toplumsal sıklıkları Tablo 9, 10, 11 ve 12'de gösterilmiştir.

SSS anomaliler toplumda sık görülen konjenital anomalilerdendir. Çalışmamızda SSS anomalisi tespit edilen 20 (%10) TUA'lı olgu tüm SSS anomalilerinin toplumsal görülme sıklıkları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.001). Nöral tüp defekti olan n = 3 (%1.5) TUA'lı olgu tespit edildi. Toplumsal görülme sıklıkları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.047).

Tablo 9. SSS anomalileri ve toplum sıklığının karşılaştırılması

Konjenital Malformasyon Tipi	Vaka Sayısı		Toplumda Görülme Sıklığı*	P
SSS ANOMALİLERİ	20	(%10)	1.5 / 1000	<0.001
Nöral Tüp Defektleri	3	(%1.5)	4/1000	0.047
Anansefali	1	(%0.5)	-	-
Mikrosefali	3	(%1.5)	-	-
Konjenital Hidrosefali	4	(%2)	-	-
Koroid Pleksus Kisti	4	(%2)	-	-
Holoprozensefali	3	(%1.5)	-	-
Diğer yapısal bozukluklar	2	(%1)	-	-
*Kaynak: (100)				

TUA'lı olgulara eşlik eden malformasyonlardan, ösefagus atrezisi n = 3 (%1.5), anorektal malformasyonlar n = 6 (%3), omfolosel n = 4 (%2), diafragma hernisi n = 3 (%1.5) toplumsal görülme sıklıkları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.001).

Tablo 10. GİS anomalileri ve toplum sıklığının karşılaştırılması

Konjenital Malformasyon Tipi	Vaka Sayısı		Toplumda Görülme Sıklığı*	P
GİS ANOMALİLERİ	16	(%8)	1.3/1000	<0.001
Ösefagus Atrezisi	3	(%1.5)	1/3500	<0.001
Anal/İntestinal Atrezi	6	(%3)	2.4/10.000	<0.001
Omfolosel	4	(%2)	2.6/10.000	<0.001
Diafragma Hernisi	3	(%1.5)	1/5000	<0.001
*Kaynak: (89),(91),(95)				

TUA ile birlikteliği en spesifik malformasyon olan renal agenezinin çalışmamızda 5 TUA'lı olguda tespit edilmiş ve toplumsal sıklığı ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.001). Hidronefrozu olan 12 TUA'lı olgu tespit edilmiş olup toplumsal sıklığı ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.001).

Tablo 11. GÜS anomalileri ve toplum sıklığının karşılaştırılması

Konjenital Malformasyon Tipi	Vaka Sayısı	Toplumda Görülme Sıklığı	P
GÜS ANOMALİLERİ	21 (%10.5)	0.3 – 1.6 /1000*	<0.001
Hidronefroz / Pelviektazi	12 (%6)	2-29 /10.000	<0.001
Renal Agenezi / Hipoplazisi	5 (%2.5)	1/2000-3000	<0.001
Multi Kistik DB	2 (%1)	-	-
Atnalı böbrek	1 (%0.5)	-	-
Hipospadias	1 (%0.5)	-	-
Kaynak: (84)			

TUA'lı olgularda tespit ettiğimiz diğer kardiyak dışı anomalileri baş boyun anomalileri ve KİS anomalileri olarak sınıflandırdık. Bu anomaliler farklı sendromların bir parçası olduğu için toplumsal görülme sıklığı ile karşılaştırılamadı.

Tablo 12. Kardiyak dışı diğer anomaliler

BAŞ BOYUN ANOMALİLERİ	
Mikrognati	2
Yarık-Damak Dudak	4
Göz Anomalileri	4
Kistik Higroma	2
KAS İSKELET ANOMALİLERİ	
Ekstremite Agenezisi / Kısalığı	4
Çekiç Ayak / Talipes	5
Parmak anomalileri	5

TUA'ya Eşlik Eden Genetik Anomaliler

Çalışmamızda izole TUA'lı olguların hiçbirine kromozom analizi yapılmamıştı. Fetal dönemde anomali eşlik eden veya şüpheli görülen 45 olguya karyotip analizi istenmiştir. Karyotip analizi istenen 45 olgudan 21 tanesinde genetik anomali tespit edilmiştir (%46.6). Kromozom analizi yapılan 24 olguda genetik anomali tespit

edilememiştir. Toplamda 200 TUA'lı olgunun %10.5'inde genetik anomali tespit edilmiştir.

Gebelik sonlandırması yapılan 23 olgudan 13'üne genetik çalışması yapılmış, 7 tanesinde genetik anomali saptanmış, 6 olgu normal karyotipte bulunmuş, 10 olguya karyotip analizi yapılamamıştır.

TUA ile birlikteliği en çok bilinen kromozom anomalisi olan trizomi 18, çalışmamızda 5 olguda tespit edilmiştir. Yine TUA ile birlikteliğinin arttığı bilinen bir diğer kromozom anomalisi olan trizomi 13, çalışmamızda 4 olguda tespit edildi. Çalışmamızda tespit edilen trizomi 18 ve trizomi 13 sayıları tüm vakalara karyotip analizi yapılmamasına rağmen toplumsal görülme sıklığına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. TUA ile birlikteliğinin arttığı tespit edilen bir diğer kromozom anomalisi trizomi 21 çalışmamızda 3 olguda tespit edildi. Çalışmamızda ayrıca bir Turner sendromu ve bir trizomi 22 kromozm anomalisi tespit edildi. Yine genetik hastalık olarak 2 olguda Noonan sendromu saptandı. Tespit edilen diğer genetik anomaliler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. TUA'lı olgularda saptanan genetik anomaliler

GENETİK ANOMALİLER	21*	%10.5
Trizomi 18	5	%2.5
Trizomi 13	4	%2
Trizomi 21	3	%1.5
Noonan	2	%1
Turner	1	%0.5
Trizomi 22	1	%0.5
3 ve 6. kromozomda translokasyon	1	%0.5
46 , X del (18) t(14;18)(q24, q21.3) pat(20)	1	%0.5
46 , X 15ps+	1	%0.5
13q 33-q34 delesyonu	1	%0.5
Kromozom Duplikasyonu	1	%0.5
* Fetal dönemde anomali eşlik eden veya şüpheli görülen olgulara genetik analiz istendiğinden sadece genetik analizi yapılmış olgular dahil edilmiştir.		

Şekil 8: Çalışmamızdaki TUA'lıların sınıflandırılması.

İzole TUA'lılar ve konjenital malformasyon eşlik eden TUA'lıların karşılaştırılması

Çalışmamızda TUA'lı olguları 2 farklı sınıflandırma ile gruplara ayırdık. Bu şekilde malformasyonlar için risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık. Birinci sınıflandırmada izole TUA'lılar ve izole olmayan TUA'lılar olarak iki gruba ayırdık.. İkinci sınıflandırmada ise İzole TUA'lılar ve kardiyak anomalisi olan TUA'lılar olarak iki gruba ayırdık.

Birinci sınıflandırmada hiçbir anomalinin eşlik etmediği izole TUA'lı 102 (%51) olgu ile en az bir anomalinin eşlik ettiği izole olmayan TUA'lı 98 (%49) olguyu karşılaştırdık. Her iki grupta TUA'lı olguların maternal özellikleri, gebelik sayısı, geçirilmiş sezaryen varlığı, anne ile baba arasında akrabalık öyküsü, sigara içiciliği, yardımcı üreme tekniğinin kullanılıp kullanılmadığı, bebek cinsiyeti, gebede kardiyak hastalık, daibetes mellitus (DM), Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hipertansiyon (HT), tiroid hastalıkları ve obezite varlığı karşılaştırıldı. Annede gebelik öncesi DM varlığının olması, konjenital malformasyonu eşlik etmesi anlamlı düzeyde artmış olarak bulundu (p:0.027). Diğer parametrelerde anlamlı farklılık görülmedi. Karşılaştırma verileri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. İzole ve izole olmayan TUA'lıların karşılaştırılması

	İzole TUA (n=102)	İzole Olmayan TUA (n=98)	P
Anne Yaşı			0.114
<24 yaş	17	19	
25-29 yaş	46	29	
30-34 yaş	26	29	
>35 yaş	13	21	
Gebelik Sayısı			0.675
1	47	41	
2	25	20	
3	17	17	
4	7	10	
5+	6	10	
Cinsiyet			0.446
Erkek	46	39	
Kadın	47	50	
Bilinmiyor		18	
C/S Öyküsü			0.340
Var	38	43	
Yok	65	55	

Çoğul Gebelik			1.000
Var	8	7	
Yok	94	91	
Yardımcı Üreme Tekniği			
Var	10	6	0.485
Yok	92	92	
Akrabalık			0.723
Var	6	8	
Yok	96	90	
Sigara			0.344
Kullanmamış	88	88	
Seyrek Kullanan	5	3	
Sık Kullanan	4	6	
Bırakmış	5	1	
Annede Kardiyak Hastalık			0.239
Var	0	2	
Yok	102	96	
Annede Kronik HT			0.239
Var	0	2	
Yok	102	96	
Annede DM			0.027
Var	0	5	
Yok	102	93	
Annede GDM			0.165
Var	5	11	
Yok	97	87	
Annede Tiorid Hastalıkları			1.000
Var	8	8	
Yok	94	90	
Annede Obezite			0.910
Var	13	11	
Yok	89	87	

İkinci sınıflandırmada ise İzole TUA'lılar n = 102 (%51) ve kardiyak anomalisi olan TUA'lılar n =79 (%39.5) olarak iki gruba ayırdık. Annede gebelik öncesi DM varlığının olması, konjenital kalp hastalıklarının eşlik etmesini anlamlı düzeyde arttırdığı bulundu (p:0.01).

Tablo 15. İzole TUA ve kardiyak anomalisi olan TUA'lıların karşılaştırılması

	İzole TUA (n=102)	Kardiyak anomalisi olan TUA (n=79)	P
Anne Yaşı			0.129
<24 yaş	17	15	
25-29 yaş	46	24	
30-34 yaş	26	23	
>35 yaş	13	17	
Gebelik Sayısı			0.546
1	47	33	
2	25	16	
3	17	13	
4	7	8	
5+	6	9	
Cinsiyet			0.446
Erkek	46	31	
Kadın	47	40	
Bilinmiyor		18	
C/S Öyküsü			0.340
Var	38	34	
Yok	65	45	
Çoğul Gebelik			1.000
Var	8	6	
Yok	94	73	
Yardımcı Üreme Tekniği			
Var	10	6	0.343
Yok	92	73	
Akrabalık			0.643
Var	6	7	
Yok	96	72	
Sigara			0.244
Kullanmamış	88	71	
Seyrek Kullanan	5	3	
Sık Kullanan	4	4	
Bırakmış	5	1	
Annede Kardiyak Hastalık			0.139
Var	0	2	
Yok	102	77	
Annede Kronik HT			0.139
Var	0	2	
Yok	102	77	
Annede DM			0.001
Var	0	5	
Yok	102	74	
Annede GDM			0.115
Var	5	10	
Yok	97	69	

Annede Tiorid Hastalıkları			1.000
Var	8	7	
Yok	94	72	
Annede Obezite			0.865
Var	13	9	
Yok	89	70	

5. TARTIŞMA

TUA en sık görülen umbilikal kord gelişimsel anomalisidir. Çalışmamız kliniğimizde tespit edilen TUA'lı olgulardaki konjenital malformasyon sıklığını tespit etmek amacıyla yapılmıştır. Ayrıca çalışmamızda tespit edilen TUA'lı olguları malformasyon eşlik eden ve etmeyen gruplar olarak sınıflandırarak malformasyonlar için risk faktörlerini belirlenmesi amaçlanmıştır.

TUA ve TUA'ya eşlik eden malformasyon sıklığı

Çalışmamızdaki ilk bulgu kliniğimizdeki TUA ve TUA'ya eşlik eden malformasyon sıklığıydı. Literatürdeki çalışmalarda TUA sıklığı çalışılan popülasyonun özelliklerine göre değişmekle birlikte %0.2 - %2 aralığındadır (1, 113). Hua M. ve arkadaşlarının 72.373 gebede yaptığı çalışmada 392 TUA (%0.61) vakası tespit edilmiş olup bunların 281'i izole TUA (%71.6) iken 111 tanesinde (%28.3) eşlik eden malformasyon saptanmıştır (2). Ebbing C. Ve arkadaşlarının 918.933 gebede yaptığı uzun süreli ve çok merkezli bir çalışmada 4241 TUA (%0.46) saptanmış olup en az bir malformasyonun eşlik ettiği TUA'lı 464 (%10.9) olarak saptanmıştır (4). Granese R ve arkadaşlarının 12672 gebede yaptığı çalışmada 61 fetusta (%0.48) TUA saptanmış olup, izole TUA'ların sayısı 39 (%64) en az bir malformasyon eşlik eden TUA'lıların sayısı 22 (%36) olarak tespit edilmiştir. Tonismae ve arkadaşlarının 22.666 gebede yaptığı çalışmada ise 320 TUA (%1.4) tespit edilmiştir (69).

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Perinatoloji Bilim Dalı tarafından ultrasonografi incelemesi yapılan 26567 gebenin 285 tanesinde (%1.07)

TUA tespit edildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Kliniğine fetal ekokardiyografi yapılması için başvuran 7948 gebenin 202 tanesinde (%2.54) TUA tespit edildi. Değerlendirilmeye alınan 200 TUA'lı olgunun fetal dönemdeki değerlendirmesine göre 113 tanesi (%56.5) izole TUA, 87 tanesi (%43.5) en az bir malformasyonun eşlik ettiği izole olmayan TUA vakalarıydı. Doğum sonrası değerlendirmelere göre ise malformasyon saptanmayan izole TUA'lı olgu 102 (%51), izole olmayan TUA'lı olgu 98 (%49) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hem TUA sıklığı hem de eşlik eden malformasyon sıklığı literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bu durumun kliniğimizin 3. basamak bir merkez olması, çocuk kardiyoloji kliniği olması nedeniyle özellikle ek anomali tespit edilen seçilmiş TUA'lı vakaların kliniğimize yönlendirilmiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

TUA'ya eşlik eden kardiyak malformasyonlar

TUA başta septal defektler olmak üzere, Fallot tetralojisi ve HLHS gibi kardiyak malformasyonlar ile birliktelik göstermektedir. Ebbing C. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TUA ile kardiyak malformasyon sıklığı (%5.7), Tonismae ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta analiz çalışmasında TUA'ya eşlik eden KKH %4.9 ile %38 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (4, 9). Tasha ve arkadaşlarının yaptığı kadın doğum hastalıkları ve çocuk kardiyologlarının tanılarının karşılaştırıldığı bir çalışmada intrauterin ölümler ve gebelik sonlandırması yapılan vakalar dışlandıktan sonra değerlendirilmeye alınan 182 TUA'lı olgunun 37 tanesinde (%20.3) kardiyak anomali tespit edilmiştir (71). Çalışmamıza dahil edilen 200 TUA'lı olgudan 79 olguda (%39.5) kardiyak malformasyon tespit edildi. Postnatal tespit edilen kardiyak anomaliler ve gebelik sonlandırması yapılan 23 vaka çıkarıldığında tespit edilen kardiyak anomali %29 (49/166) olarak tespit edildi. Çalışmamızda TUA'ya eşlik eden kardiyak malformasyon sıklığı literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bu durumun kliniğimizin çocuk kardiyoloji kliniği olması nedeniyle özellikle kardiyak anomalisi tespit edilen veya kardiyak anomali şüphesi olan seçilmiş TUA'lı vakaların kliniğimize yönlendirilmiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Prefumu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TUA'lı olgular seçilmiş (şüpheli anomaliler veya risk faktörleri nedeniyle sevk edilen grup) ve seçilmemiş (hastane doğum

kliniğinde takip edilen rutin taramada tespit edilen grup) olarak gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir (70). Bu değerlendirmede seçilmemiş grupta 98 TUA'lı olgudan 2 tanesinde (%2) majör KKH tespit edilirken, seçilmiş grupta 47 TUA'lıdan 10 tanesinde (%21) majör kardiyak KKH tespit edilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilmeye alınan 200 TUA'lı olgunun 79 tanesinde kardiyak malformasyon tespit edilmiş olup 43 tanesinde (%21.5) majör kardiyak anomali tespit edilmiştir. KKH'nin toplumsal görülme sıklığı ile karşılaştırıldığımızda ise $p<0.001$ olarak sonuçlanarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Çalışmamız hastanemiz çocuk kardiyoloji kliniği verilerine dayanılarak yapıldığı için hasta popülasyonu Prefumu ve arkadaşlarının çalışmasındaki seçilmiş grup ile benzer özellikteydi. Bu değerlendirmeye göre çalışmamızda majör kardiyak anomalilerin sıklığı Prefumu ve ark. çalışmasıyla benzerlik göstermekteydi.

TUA'ya eşlik eden kardiyak dışı malformasyonlar

TUA ile birçok SSS, GİS, GÜS anomalileri başta olmak üzere birçok konjenital anomali ile birliktelik göstermektedir. Martínez-Frías ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 19.990 anomalili bebek TUA'lı olanlar ve TUA'lı olmayanlar ayrılarak anomalilerin sıklıkları karşılaştırılmıştır (61). Çalışmada karşılaştırılan 15 anomalinin %16.7'sini renal anomaliler, %16.5'ini SSS anomalileri, %15.1'ini GİS anomalileri oluşturmuştur. Çalışmada nöral tüp defektleri hariç tüm anomalilerin TUA'lılarda oldukça anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Anomalilerde en çok renal agenezi sonrasında da anal atrezi TUA'ya spesifik bulunmuştur. Ebbing ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise en az bir anomalisi olan TUA'lıların oranı %10.9 bulunmuş olup, alt ve üst gastrointestinal atreziler, renal agenezi ve diafragma hernileriyle TUA arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (4).

Çalışmamızda en az bir anomalisi olan 98 TUA'lı olgu değerlendirildiğinde %20.4'ünde SSS anomalileri, %21.4'ünde GÜS anomalileri, %16.3'ünde GİS anomalileri mevcuttu. Çalışmamızda Martínez-Frías ve arkadaşlarından farklı olarak toplumsal sıklıkla karşılaştırma yapıldı. Elde edilen verilere göre nöral tüp defektlerinin toplumda görülme sıklığıyla karşılaştırıldığında p:0.047, diğer SSS anomalileri $p<0.001$, ösefagus atrezisi $p<0.001$, anal atrezi $p<0.001$, renal agenezi $p<0.001$, omfolosel $p<0.001$, diafragma hernisi

p<0.001 olarak sonuçlanarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda TUA ile konjenital malformasyonlar arasındaki ilişki literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

TUA'ya Eşlik Eden Genetik Anomaliler

TUA ile trizomi 18 başta olmak üzere kromozom anomalileri birliktelik göstermektedir. Malova ver arkadaşlarının 67 TUA'lı fetüs ile yaptıkları bir çalışmada karyotip analizi yapılabilen 38 fetüsün 20 tanesi normal karyotipte bulunurken 18 tanesinde kromozom anomalisi tespit edilmiştir (1). Bu anomalilerin dördünün trizomi 18, üçünün trizomi 13, iki tanesinin de trizomi 21 olduğu görülmüştür. Granese ve arkadaşlarının 12.672 gebe ile yaptıkları bir çalışmada tespit edilen 61 TUA'lı fetüsten 6 tanesinde (%9.8) kromozom anomalisi tespit edilmiştir (63). 39 izole TUA vakasında bir trizomi 21 tespit edilirken (%2.56), majör anomalisi olan 12 fetüsün 5 tanesinde(%41.6) kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre TUA'da kromozom anomalisinin anlamlı şekilde yüksek bulunduğu gösterilmiştir. . Lubusky ve arkadaşlarının 2147 gebe ile yaptıkları bir çalışmada tespit edilen 102 TUA'lı olgunun 19 tanesinde (%18.6) kromozom anomalisi tespit edilmişken, TUA tespit edilmeyen gebelerde 2045 gebenin 109 tanesinde (%5.3) kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Yine çalışmada tespit edilen tüm kromozom anomalilerinden trizomi 21 tespit edilenlerin 5/39'u (%12.8), trizomi 18 tespit edilenlerin 8/16'sı (%50), trizomi 13 tespit edilen vakaların ¼'ü (%25) TUA'lı oldukları saptanmıştır (99). Dagklis T ve arkadaşlarının 643 TUA'lı olgu ile yaptığı bir çalışmada izole TUA'lı grupta kromozomal anormallik görülme sıklığı %0, tek defekti olanlarda %3,7 ve çoklu defekti olanlarda %50,7 olarak tespit edilmiştir. (101).

Çalışmamızda 200 TUA'lıdan fetal dönemde anomali eşlik eden veya şüpheli görülen olgulara karyotip analizi istendiğinden sadece kromozom analizi yapılmış olgular dahil edildi. Toplamda genetik analizi yapılan 45 olgudan 21 olguda genetik anomali saptandı(%46.6). İzole TUA'lı olgularımızda tespit edilmiş hiç genetik anomali yoktu. Tek bir anomalinin eşlik ettiği TUA'lılarda bir tane genetik anomali tespit edilirken geri kalan 20 genetik anomali çoklu anomalisi olan gruptaydı. Bu sonuç, Dagklis T ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerlik göstermekteydi.

Çalışmamızda 5 olguda trizomi 18, 4 olguda trizomi 13 ve 3 olguda trizomi 21 tespit edildi. Trizomi 18 ve trizomi 13'ün TUA ile güçlü ilişkisi olduğu trizomi 21'in de trizomi 18 ve 13 kadar spesifik olmasa da görülme sıklığının anlamlı şekilde yüksek bulunduğu literatürde çalışmalarda gösterilmiştir(63)(98),(99). Çalışmamızda TUA ile konjenital malformasyonlar arasındaki ilişki literatür ile uyumlu olarak arttığı görülmektedir. Ancak kromozom analizi yapılamayan vakalar nedeniyle istatistiksel veri elde edilememiştir.

İzole TUA'lıların değerlendirilmesi

Fetal değerlendirilmede herhangi bir yapısal ve kromozom anomalisi olmaksızın sadece TUA tespit edilen olgular izole TUA olarak sınıflandırıldı. DeFigueiredo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 246 TUA'lı olgudan, izole TUA olarak tanımlanan 223 olgunun doğum sonrası takibinde yapılmıştır. Yapılan takip sonucunda sadece iki olguda VSD ve bir olguda süperior vena kava olmak üzere üç olguda (%1.3) kardiyak anomali saptanmıştır. Gurram ve arkadaşlarının yaptığı fetal ultrasonografi ve fetal ekokardiyografi karşılaştırılmalarının olduğu bir çalışmada ise tespit edilen 436 TUA vakasında ek anomalileri olanlar ve fetal ekokardiyografi ile değerlendirilmeyen olgular çıkarıldığında kalan 232 izole TUA'da nın fetal ekokardiyografik değerlendirmesinde yalnızca 2 olguda (%0.8) VSD tespit edilmiştir. İki çalışmada da izole TUA'lı grupta majör kardiyak anomali tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda 200 TUA'lı olgudan kardiyak ve ekstra kardiyak anomali tespit edilmemiş 113 izole TUA'nın postnatal değerlendirilmesinde iki VSD musküler – küçük, 7 ASD, 1 hafif pulmoner darlık ve 1 BAV olmak üzere 11 kardiyak anomali tespit edildi (%9.7). Tespit edilen olguların hiçbiri majör kardiyak anomali olarak sınıflandırılan grup içinde değildi. Bu açıdan izole TUA'lıların takibi ile ilgili literatür ile benzerlik göstermekteydi.

İzole TUA ve izole olmayan TUA'lıların karşılaştırılması

İzole ve en az bir malformasyonun eşlik ettiği izole olmayan TUA'lı olguların anne yaşı, gebelik sayısı, bebek cinsiyeti, geçirilmiş sezaryen varlığı, gebelik türü (tekil-çoğul), anne ile baba arasında akrabalık öyküsü, sigara içiciliği, yardımcı üreme tekniğinin kullanılıp kullanılmadığı, gebede kardiyak hastalık, DM, GDM, HT, tiroid hastalıkları ve obezite varlığı karşılaştırıldı. Bu şekilde malformasyonlar için risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Literatürdeki çalışmalarda daha çok TUA için risk faktörleri incelenmiş olup Ebbing C. Ve arkadaşlarının çalışmasında dört ve üstü gebelik, annenin sigara içicisi olması, gebelik öncesi DM, HT, sezaryen doğum ve yardımcı üreme tekniğinin kullanılmış olması risk faktörü olarak tespit edilmiştir(4). Tulek ve arkadaşlarının çalışmasında ise annenin sigara içiciliğinin TUA riskini arttırdığı, anne yaşı, gebelik sayısı ve obezitede anlamlı farklar görülmediği tespit edilmiştir(6). Çalışmamızda TUA'lı olmayan kontrol grubu olmadığı için TUA için risk faktörlerini değerlendiremedik.

İzole TUA'lılar ve izole olmayan TUA'lılar olarak iki gruba ayırdık.. Diabetes mellitus izole olmayan grupta anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0.027). Diğer parametlerde anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.114, 0.675, 0.446, 0.340, 1.000, 0.723, 0.344, 0.485, 0.239, 0.239, 0.165, 1.000, 0.910).

Fetal Dönemde TUA tespit edilen olguların takibi

Çalışmamızda TUA'lı fetüslerde birçok konjenital malformasyonun ve kromozom anomalilerinin toplumsal sıklığına göre artmış olduğu bulundu. TUA saptanan fetüsler konjenital kalp anomalileri, GÜS, GİS, SSS ve KİS anomalileri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmelidir (61), (66), (69). Fetal inceleme kapsamlı bir anatomik değerlendirme, kalbin standart dört odacıklı görümü, büyük arterlerin görünümü, plasenta ve umbilikal kordu detaylı değerlendirilmesini içermelidir. Özellikle ek malformasyonu tespit edilen TUA'lı olguların hem kardiyak hem de diğer sistemler açısından detaylı şekilde incelenmesi, doğum sonrası takibinin yapılması gerekmektedir.

TUA lı fetüslerde trizomi 18, trizomi 13 başta olmak üzere kromozom anomalilerinin birlikteliği bilinmektedir. Çalışmamızda ek malformasyonu olmayan izole TUA'lılarıda literatürle benzer şekilde kromozom anomalisi saptanmamıştır. Bu nedenle izole TUA'lı vakalara Serbest Fetal DNA testi (Non-Invaziv Prenatal Test) gibi invaziv olamayan tarama testleri sunulabilir. Ek fetal anomali saptanan veya tarama testi pozitif saptanan TUA'lılara mikrodizin analizi (kromozomal mikroarray) önerilmelidir (101), (102), (115).

Sonuç olarak TUA'lı bebeklerde kardiyak, renal ve gastrointestinal malformasyonlarda artış olduğu görülmüştür. Özellikle izole olmayan TUA'lı olguların doğumdan sonra detaylı bir değerlendirmeye ihtiyacı olduğu düşünülmüştür. Malformasyonun eşlik ettiği ve izole TUA'lı vakalar değerlendirildiğinde DM varlığı dışında ek bir risk faktörü saptanmamıştır.

İzole olmayan TUA'lılarda karyotip analizi çalışılan fetüslerin %46.6'sında genetik anomali saptanması nedeniyle bu vakalarda, genetik inceleme yapılmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Fetal dönemde izole TUA olarak takibe alınan olguların %9.7'sinde minör kardiyak anomali tespit edilmiştir. Bu nedenle izole TUA olarak değerlendirilen olgular dahil tüm TUA'lı olguların doğum sonrasında çocuk kardiyoloji hekimleri tarafında değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

1. Toplam 7948 gebenin tarandığı çalışmamızda 202 TUA (%2.54) tespit edildi.

2. Değerlendirilmeye alınan 200 TUA tanılı olgunun, 98 tanesine (%49) en az bir malformasyon eşlik ettiği bulundu.

3. Kardiyak malformasyonlar 79 olguda (%39.5) tespit edildi ve TUA ile birlikteliği en çok tespit edilen konjenital anomali oldu. Kardiyak anomalisi olan olguların 43'ünde majör kardiyak anomali 36'sında minör kardiyak anomaliler mevcuttu. Toplumsal görülme sıklıklarıyla karşılaştırıldığında hem toplam KKH görülme sıklığı hem de konjenital kalp anomalilerinden VSD, ASD, Komplet AVSD, DORV, HLHS, Fallot tetralojsinin toplumsal görülme sıklıkları anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$).

4. SSS anomalileri 20 olguda (%10) tespit edildi. Toplam SSS anomalileri ve nöral tüp defektlerinin görülme sıklıkları toplumsal görülme sıklıkları ile karşılaştırıldı. Anlamlı şekilde yüksek bulundu (Sırasıyla p değerleri: <0.001, 0.047).

5. GİS anomalileri 16 olguda (%8) tespit edildi. Toplam GİS anomalileri, ösefagus atrezisi, anorektal malformasyonlar, omfolosel ve diafragma hernisi toplumsal görülme sıklıkları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$).

6. GÜS anomalileri 21 olguda (%10.5) tespit edildi. Toplam GÜS anomalileri, renal agenezi ve hidronefroz toplumsal görülme sıklıkları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$).

7. Karyotip analizi istenen 45 olgudan 21 tanesinde genetik anomali tespit edilmiştir (%46.6). 5 olguda Trizomi 18, 4 olguda trizomi 13 ve 3 olguda trizomi 21 tespit edildi. Çalışmamızda fetal dönemde sadece anomali eşlik eden veya şüpheli görülen olgulara karyotip analizi istendiğinden genetik anomali sıklığı tespit edilemedi. Ancak tespit edilen vaka sayılarına bakılarak kromozom anomalilelerin literatür ile uyumlu olarak yüksek sayıda olduğu görüldü.

8. Herhangi bir malformasyonun eşlik etmediği izole TUA sayısı 102 (%51) olarak tespit edildi. İzole TUA'lı olguların takiplerinde hiçbirinde majör kardiyak anomali, kardiyak dışı anomali ve kromozom anomalisi tespit edilmedi. Fetal dönemde izole TUA olarak takibe alınan olguların %9.7'sinde minör kardiyak anomali tespit edildi. Bu nedenle izole TUA olarak değerlendirilen olgular dahil tüm TUA'lı olguların doğum sonrasında çocuk kardiyoloji hekimleri tarafında değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

9. İzole ve en az bir malformasyonun eşlik ettiği izole olmayan TUA'lı olguların anne yaşı, gebelik sayısı, bebek cinsiyeti, geçirilmiş sezaryen varlığı, gebelik türü (tekil-çoğul), anne ile baba arasında akrabalık öyküsü, sigara içiciliği, yardımcı üreme tekniğinin kullanılıp kullanılmadığı, gebede kardiyak hastalık, daibetes mellitus (DM), Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hipertansiyon (HT), tiroid hastalıkları ve obezite varlığı karşılaştırıldı. Diabetes mellitus izole olmayan grupta anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0.027). Diğer parametlerde anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla p değerleri: 0.114, 0.675, 0.446, 0.340, 1.000, 0.723, 0.344, 0.485, 0.239, 0.239, 0.165, 1.000, 0.910).

7. ÖZET

Fetal Dönemde Tek Umbilikal Arter Tanısı İle İzlenen Hastalarda Konjenital Malformasyon Sıklığı

Giriş ve amaç: Tek umbilikal arter (TUA), ortalama %0,2 - 2 oranında görünen ve en sık rastlanan umbilikal kord gelişimsel anomalisidir. TUA gelişim mekanizmasını açıklayan en yaygın hipotezler, umbilikal arterlerden birinin agenezisi, normal olan umbilikal arterlerden birinin trombotik atrofisi veya orijinal olarak tek allantoik arterden gelişmesidir. TUA, konjenital kalp anomalileri, santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistem (GİS), genitoüriner sistem (GÜS) ve trizomi 18 başta olmak üzere kromozom anomalileri ile birliktelik göstermektedir. TUA'lı fetüslerde konjenital kalp anomalileri riskinin 7-8 kata kadar arttığı bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada amaç ; TUA ile izlenen hastalarda konjenital malformasyon sıklığını ortaya koymak ve TUA'lı bebeklerde malformasyon eşlik eden ile eşlik etmeyen fetüsleri karşılaştırarak malformasyonlar için risk faktörlerini belirlemektir.

Yöntem: Eylül 2010 – Aralık 2022 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na TUA saptanarak yönlendirilen ve fetal ekokardiyografi ile değerlendirilerek takibe alınan 200 TUA'lı hasta retrospektif kohort yöntemiyle incelendi. TUA ile izlenen fetüslerde TUA dışında hiçbir anomalisi olmayan izole TUA'lılar, sadece bir sistemi etkileyen tek anomalisi olan TUA'lılar ve birden fazla anomalisi olan TUA'lılar olarak sınıflandırıldı. Çalışmada elde edilen oranları toplumda görülme sıklıkları ile karşılaştırmak amacıyla tek örneklem oranlar T testi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testi için ise, $p<0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Kliniğine Eylül 2012- Aralık 2022 tarihleri arasında fetal ekokardiyografi yapılması için başvuran 7948 gebenin 202 tanesinde (%2.54) TUA tespit edilerek takibe alındı. Verilerine ulaşılamayan iki hasta çıkarıldıktan sonra 200 hasta değerlendirmeye alındı. Fetal ekokardiyografi incelemesinin yapıldığı olgularda ortalama yaş 29.22±5.03 (19-43) olarak bulundu.

İncelemenin ilk yapıldığı ortalama gebelik haftası 24.64±3.87 (15-38) idi. Ortalama gebelik sayıları 2.19±1.431 (1-8) idi. Ortalama gebelik haftası 37.13±2.38 (27+2-41+5) ve ortalama doğum ağırlığı 2908±693,1 gram (600-4700 gram) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen olgulardan terminasyon uygulanıp cinsiyet bilgisine ulaşılamayan 18 olgu dışında 182 olgudan 85 tanesinin erkek (%46.7), 97 tanesinin kadın (%53.3) olduğu görüldü. Erkek: Kadın oranı 0.87 idi. Konjenital malformasyonlar arasında en çok kardiyak anomalinin eşlik ettiği görüldü. 200 TUA'lı olgunun 79 tanesinde kardiyak anomali tespit edildi (%39.5). Toplumsal görülme sıklıkları ile karşılaştırıldığında TUA'da kardiyak malformasyonların anlamlı olarak artmış olduğu bulundu. Tüm kardiyak anomalili TUA'lılar majör ve minör kardiyak anomali olarak gruplandırıldı. Kardiyak anomalisi olanlar %54.4'ü majör %45.5'i minör kardiyak anomali olarak değerlendirildi. TUA'lı olguların %10'una SSS, %10.5'ine GÜS ve %8'ine GİS anomalileri eşlik ediyordu. Renal agenezi n = 5 (%2.5), ösefagus atrezisi n = 3 (%1.5), anorektal malformasyonlar n = 6 (%3), omfolosel n = 4 (%2), diafragma hernisi n = 3 (%1.5) TUA'lı olguda tespit edildi ve toplumsal görülme sıklıkları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Karyotip analizi istenen 45 olgudan 21 tanesinde genetik anomali tespit edildi (%46.6). Fetal dönemde sadece anomali eşlik eden veya şüpheli görülen olgulara karyotip analizi istendiğinden genetik anomali sıklığı tespit edilemedi. Ancak tespit edilen vaka sayılarına bakılarak kromozom anomalilelerin literatür ile uyumlu olarak yüksek sayıda olduğu görüldü. İzole ve en az bir malformasyonun eşlik ettiği izole olmayan TUA'lı olgular karşılaştırıldığında diabetes mellitus izole olmayan grupta anlamlı şekilde yüksek bulundu (p:0.027).

Sonuç: Çalışmamızda kliniğimizde takibe alınan TUA'lı olgularda konjenital malformasyon sıklığı belirlendi. Toplumsal görülme sıklıkları ile karşılaştırıldığında TUA'lı olgularda konjenital malformasyonların artmış olduğu tespit edildi. İzole ve en az bir malformasyonun eşlik ettiği izole olmayan TUA'lı olgular karşılaştırıldığında diabetes mellitusun konjenital malformasyon riskini arttırdığı görüldü. Bu sonuçlara göre özellikle izole olmayan TUA'lı olguların doğumdan sonra detaylı bir şekilde değerlendirilmesi önerilir. Yine izole olamayan TUA'lıların genetik inceleme yapılması önerilir. İzole TUA olarak değerlendirilen olgular dahil tüm TUA'lı olguların doğum sonrasında çocuk kardiyoloji hekimleri tarafında değerlendirilmesi gerekli görmesi halinde ekokardiyografik inceleme yapılması önerilir.

Anahtar sözcükler: Tek umbilikal arter, konjenital malformasyon

8.ABSTRACT

Frequency of Congenital Malformations in Patients Followed with a Single Umbilical Artery Diagnosis in the Fetal Period

Introduction and objective: Single umbilical artery (SUA) is the most common faced anomaly of the umbilical cord with an average incidence of 0.2%-2%. The most common hypotheses explaining the mechanism of TUA development are agenesis of one of the umbilical arteries, thrombotic atrophy of one of the normal umbilical arteries, or the original development from a single allantoic artery. SUA is associated with congenital heart anomalies, central nervous system (CNS), gastrointestinal system (GIS), genitourinary system (GUS) and chromosomal anomalies, especially trisomy 18. It has been reported that the risk of congenital heart anomalies increases up to 7-8 times in fetuses with TUA. The aim of this study was to determine the frequency of congenital malformations in patients with TUA and to determine the risk factors for malformations by comparing fetuses with and without malformations in infants with TUA.

Methods: Between September 2010 and December 2022, 200 patients with TUA who were referred to the Division of Pediatric Cardiology, Kocaeli University, Faculty of Medicine with the diagnosis of TUA and who were evaluated by fetal echocardiography and followed up were analyzed by retrospective cohort method. Fetuses with TUA were classified as isolated TUA with no anomalies other than TUA, TUA with a single anomaly affecting only one system and TUA with multiple anomalies. One sample proportions T-test was used to compare the rates obtained in the study with their prevalence in the population. For two-way hypothesis testing, $p<0.05$ was accepted as sufficient for statistical significance.

Results: 7948 pregnant women who visited Kocaeli University, Faculty of Medicine, Pediatric Cardiology Clinic for fetal echocardiography between September 2012 and December 2022, 202 (2.54%) were diagnosed with TUA and were followed up. After excluding two patients whose data were not available, 200 patients were included in the evaluation. The average age of the patients in whom fetal echocardiography was conducted was 29.22±5.03 years (19-43). The average gestational week when the examination was first conducted was 24.64±3.87 (15-38). The average number of pregnancies was

2.19±1.431 (1-8). The average gestational week was 37.13±2.38 (27+2-41+5) and the average birth weight was 2908±693.1 grams (600-4700 grams). Among the 182 cases included in the study, 85 were male (46.7%) and 97 were female (53.3%), except for 18 cases who underwent termination and whose gender information could not be obtained. Male to female ratio was 0.87: Female ratio was 0.87. Cardiac anomaly was the most common congenital malformation. Cardiac anomaly was detected in 79 of 200 cases with TUA (39.5%). Cardiac malformations were found to be significantly increased in TUA when compared with the social incidence.

All TUA patients with cardiac anomalies were grouped as major and minor cardiac anomalies. Of those with cardiac anomalies, 54.4% were classified as major and 45.5% as minor cardiac anomalies. CNS anomalies were associated with 10%, GUS anomalies with 10.5% and GI anomalies with 8% of the patients with TUA. Renal agenesis n = 5 (2.5%), esophageal atresia n = 3 (1.5%), anorectal malformations n = 6 (3%), ompholocele n = 4 (2%), diaphragmatic hernia n = 3 (1.5%) were detected in cases with TUA and were found to be significantly higher when compared with the social incidence ($p<0.001$). Genetic abnormalities were detected in 21 patients out of 45 in whom karyotype analysis was requested (46.6%). The frequency of genetic anomaly could not be determined because karyotype analysis was requested only in cases with accompanying or suspected anomaly in the fetal period. However, chromosomal anomalies were found to be high in number in accordance with the literature. When isolated and non-isolated TUA cases with at least one malformation were compared, diabetes mellitus was statistically higher in the non-isolated group (p:0.027).

Conclusion: In our study, the frequency of congenital malformations was determined in patients with TUA followed up in our clinic. When compared with the social incidence, congenital malformations were detected to be increased in patients with TUA. When isolated and non-isolated TUA cases with at least one malformation were compared, it was seen that diabetes mellitus increased the risk of congenital malformations. According to these results, it is recommended that especially cases with non-isolated TUA should be evaluated in detail after birth. Genetic examination is also recommended for non-isolated TUA. It is recommended that all cases with TUA, including isolated TUA,

should be examined by pediatric cardiologists after birth and echocardiographic examination should be performed if deemed necessary.

Keywords: Single umbilical artery, congenital malformation

KAYNAKLAR

1: Malova J, Bohmer D, Luha J ve ark. Single umbilical artery and reproduction losses in Slovak population: relation to karyotype and fetal anomalies. Bratisl Med J. 2018; 119 (6): 330-334

2: Hua M, Odibo AO, Macones GA ve ark. Single umbilical artery and its associated findings. Obstet Gynecol. 2010; 115:930–934.

3: Abuhamad AZ, Shaffer W, Mari G ve ark. Single umbilical artery: does it matter which artery is missing? Am J Obstet Gynecol. 1995 Sep;173(3 Pt 1):728-32.

4: Ebbing C, Kessler J, Moster D ve ark. Single umbilical artery and risk of congenital malformation: population-based study in Norway. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Apr;55(4):510-515.

5: Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS ve ark. Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2010; 116: 843–850.

6: Tulek, F, Kahraman A, Taskin S ve ark. Determination of risk factors and perinatal outcomes of singleton pregnancies complicated by isolated single umbilical artery in Turkish population. J Turk Ger Gynecol Assoc. 16, 21–24 (2015).

7: Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K ve ark. Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42: 622–628.

8: Prucka S, Clemens M, Craven C ve ark. Single umbilical artery: what does it mean for the fetus? A case-control analysis of pathologically ascertained cases. Genet Med 2004; 6:54 –7.

9: Gurram P, Figueroa R, Sipusic E ve ark. Isolated Single Umbilical Artery and Fetal Echocardiography: A 25-Year Experience at a Tertiary Care City Hospital. J Ultrasound Med 2018 Feb; 37(2): 463-468.

10: Perazzolo S, Hirschmugl B, Wadsack C ve ark. The influence of placental metabolism on fatty acid transfer to the fetus. J Lipid Res 2017;58:443–54.

11: Boito S, Struijk PC, Ursem NTC ve ark. Umbilical venous volume flow in the normally developing and growth-restricted human fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:344–9.

12: Chetty-John S, Zhang J, Chen Z ve ark. Long-term physical and neurologic development in newborn infants with isolated single umbilical artery. Am J Obstet Gynecol, 2010; 203: 368e1–7

13: Ferguson VL, Dodson RB. Bioengineering aspects of the umbilical cord. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 May;144

14: Kubler G. The Art and Architecture of Ancient America, 3rd ed., New Haven, CT: Yale University Press; 1990.

15: Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. Perspect Pediatr Pathol. 1984 Winter;8(4):345-78.

16: Persutte WH, Hobbins J. Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Sep;6(3):216-29.

17: Karahan N, Güney M, Inan G ve ark. Single umbilical artery: a report of six cases and review of the literature. Turk J Obstet Gynecol, 2006, 3(5), 370-373.

18: Morin FR, Winsberg F. The ultrasonic appearance of the umbilical cord. J Clin Ultrasound. 1978 Oct;6(5):324-6.

19: Guis F, Ville Y, Vincent Y ve ark. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bone throughout gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 304-7.

20: Meyer FA, Laver-Rudich Z, Tenenbaum R. Evidence for a mechanical coupling of glycoprotein microfibrils with collagen fibrils in Wharton's Jelly. Biochim Biophys Acta. 1983; 755: 376-387.

21: Mauro A, Buscemi M, Provenzano S, Gerbino A. Human umbilical cord expresses several vasoactive peptides involved in the local regulation of vascular tone: protein and gene expression of Orphanin, Oxytocin, ANP, eNOS and iNOS. Folia Histochem Cytobiol. 2011;49(2):211-8.

22: Fawcett DW, W Bloom, and E Raviola, A textbook of histology. Vol. 530. 1986: Saunders Philadelphia.

23: Moore K, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy. 7. Baskı, Lippincott Williams & Wilkins Yayınevi 2014.

24: Loukas M, Tubbs RS, Louis Jr. RG, Pinyard J, Vaid S, Curry B. The cardiovascular system in the pre- Hippocratic era. International Journal of Cardiology, 2007;120:145–149.

25: Meissner MH. Lower extremity venous anatomy. Semin Intervent Radiol. 2005 Sep;22(3):147-56.

26: Spivack M. On the presence or absence of nerves in the umbilical blood vessels of man and guinea pig. Anat. Rec. 1943; 85: 85-109.

27: Fox SB, Khong TY. Lack of innervation of human umbilical cord. An Immunohistological and histochemical study. Plasenta. 1990; 11 (1): 59-62.

28: Doç. Dr.Ali Gürgüz. Plasenta ve ekleri. Doğum bilgisi:2.Bölüm, 2. baskı. 1973:43-47.

29: Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Dec;18(6):598-604.

30: Shen O, Tadmor OP, Yagel S. Prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Jul;8(1):31-3.

31: Jeanty P. Persistent right umbilical vein: an ominous prenatal finding? Radiology. 1990 Dec;177(3):735-8.

32: Kavgacı A, Tunaoğlu FS. Fötal ve neonatal dolaşım. Oğuz AD, editör. Yenidoğan Kardiyolojik Sorunlarına Yaklaşım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.1-9.

33: Prsa M, Sun L, van Amerom J ve ark. Reference ranges of blood flow in the major vessels of the normal human fetal circulation at term by phase-contrast magnetic resonance imaging. Circ Cardiovasc Imaging. 2014 Jul;7(4):663-70.

34: Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. Semin Fetal Neonatal Med. 2005 Dec;10(6):493-503. doi: 10.1016/j.siny.2005.08.007. Epub 2005 Oct 19. PMID: 16236564.

35: Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S76-S87.

36: Sadler TW. Cardiovascular system. Langman's medical embryology 11. Baskı. Baltimore: Williams&Wilkins 2009;166-200.

37: Keith L, Moore TP. Kalp ve Damar Sistemi. In: Hakkı Dalçık MY, editor. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri 2009;325- 337.

38: Clausen I. Umbilical cord anomalies and antenatal fetal deaths. Obstet Gyneacol Surv 1989;44:841-6.

39: Aoki S, Hata T, Ariyuki Y ve ark. Antenatal diagnosis of aberrant umbilical vessels. Gynecol Obstet Invest. 1997;43(4):232-5.

40: Petrikovsky B, Schneider E. Prenatal diagnosis and clinical significance of hypoplastic umbilical artery. Prenat Diagn. 1996 Oct;16(10):938-40.

41: Novoa V, Shazly S, Ibirogba ER ve ark. Perinatal outcomes of fetal intra-abdominal umbilical vein varix: a multicenter cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Oct;34(20):3393-3396.

42: Doehrman P, Derksen BJ, Perlow JH ve ark. Umbilical artery aneurysm: a case report, literature review, and management recommendations. Obstet Gynecol Surv. 2014 Mar;69(3):159-63.

43: Pérez-Cosio C, Sheiner E, Abramowicz JS. Four-vessel umbilical cord: not always a dire prognosis. J Ultrasound Med. 2008 Sep;27(9):1389-91.

44: Krzyżanowski A, Swatowski D, Gęca T ve ark. Prenatal diagnosis of persistent right umbilical vein - Incidence and clinical impact. A prospective study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2019 Feb;59(1):77-81.

45: Ross JA, Jurkovic D, Zosmer N ve ark. Umbilical cord cysts in early pregnancy. Obstet Gynecol. 1997 Mar;89(3):442-5.

46: Ghezzi F, Raio L, Di Naro E ve ark. Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Mar;21(3):215-9.

47: Fox H, Sebire NJ. Pathology of the umbilical cord. In: Pathology of the Placenta: Majo r Problems in Pathology, 3rd ed, WB Saunders, London 2007. p.473.

48: Clausen I. Umbilical cord anomalies and antenatal fetal deaths. Obstet Gyneacol Surv 1989;44:841-6.

49: Persutte WH, Lenke RR, Kropp K ve ark. Antenatal diagnosis of fetal patent urachus. J Ultrasound Med. 1988 Jul;7(7):399-403.

50: Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G ve ark. Cord vessel compression by an expanding allantoic cyst: case report. Ultrasound Obstet Gynecol. 1992 Jan 1;2(1):58-60.

51: Benirschke K, Kaufmann P. Umbilical cord and major fetal vessels. In: Pathology of th e Human Placenta, 2nd ed, Springer-Verlag, New York 1990. p.180.

52: Kreczy A, Alge A, Menardi G ve ark. Teratoma of the umbilical cord. Case report with review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 1994 Sep;118(9):934-7.

53: Singh SD. Gestational diabetes and its effect on the umbilical cord. Early Hum Dev 1986; 14: 89–98.

54: Carter EB, Chu CS, Thompson Z ve ark. True knot at the time of delivery: electronic fetal monitoring characteristics and neonatal outcomes. J Perinatol. 2018 Dec;38(12):1620-1624.

55: Hayes DJL, Warland J, Parast MM ve ark. Umbilical cord characteristics and their association with adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020 Sep 24;15(9):e0239630.

56: Ptaldring S. (2005) Gray's Anatomi. 39. baskı, Elsevier Ltd, Philadelphia.

57: Harvey J. Kliman, M.D., Ph.D. The Umbilical Cord. Encyclopedia of Reproduction. Yale University School of Medicine.

58: Altshuler G, Tsang RC, Ermocilla R. Single umbilical artery. Correlation of clinical status and umbilical cord histology. Am J Dis Child. 1975 Jun;129(6):697-700.

59: Rodriguez AM, Downs KM. Visceral endoderm and the primitive streak interact to build the fetal-placental interface of the mouse gastrula. Dev Biol. 2017 Dec 1;432(1):98-124.)

60: Roux M, Laforest B, Eudes N ve ark. Hoxa1 and Hoxb1 are required for pharyngeal arch artery development. Mech Dev. 2017 Feb;143:1-8.

61: Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E ve ark. ; ECEMC Working Group. Does single umbilical artery (SUA) predict any type of congenital defect? Clinical-epidemiological analysis of a large consecutive series of malformed infants. Am J Med Genet A. 2008 Jan 1;146A(1):15-25

62: Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. The umbilical cord twist: origin, direction, and relevance. Am J Obstet Gynecol. 1987 Oct;157(4 Pt 1):833-8.)

63: Granese R, Coco C, Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women. Ultrasound Q. 2007 Jun;23(2):117-21.

64: Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. J Pediatr Surg. 1998 Apr;33(4):580-5.

65: Nayak SS, Shukla A, Girisha KM. Anomalies associated with single umbilical artery at perinatal autopsy. Indian Pediatr. 2015 Jan;52(1):73-4.

66: Leung AK, Robson WL. Single umbilical artery. A report of 159 cases. Am J Dis Child. 1989 Jan;143(1):108-11.

67: Bianchi DW, Cromblehome TM, D'Alton ME. Fetology: Diagnosis and management of the fetal patient, McGraw Hill, New York 2000. p.827.

68: Stout MJ, Odibo AO, Longman R, Shanks AL, Cahill AG. The incidence of isolated single umbilical artery in twins and adverse pregnancy outcomes. Prenat Diagn. 2013 Mar;33(3):269-72.

69: Prefumo F, Güven MA, Carvalho JS. Single umbilical artery and congenital heart disease in selected and unselected populations. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 May;35(5):552-5.

70: Tonismae T, Kline JH, Choe JJ ve ark. Anatomical Survey Versus Fetal Echocardiograms for Diagnosis of Cardiac Defects with a Single Umbilical Artery Cases: A Retrospective Cohort Study and Diagnostic Meta-analysis. J Ultrasound Med. 2021 May;40(5):1031-1036.

71: Tasha I, Brook R, Frasure H ve ark. Prenatal detection of cardiac anomalies in fetuses with single umbilical artery: diagnostic accuracy comparison of maternal-fetal-medicine and pediatric cardiologist. J Pregnancy. 2014;2014:265421.

72: Özkutlu Süheyla. Kardiyovasküler Sistem Gelişimi. Yurdakök Pediatri Ankara 2017.

73: Fadli Demir . Asiyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları. Yurdakök Pediatri. Ankara 2017. p. 3035-47.

74: Riesen SC, Kovacevic A, Lombard CW ve ark. Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. Schweiz Arch Tierheilkd. 2007 Feb;149(2):65-71.

75: van der Linde D, Konings EE, Slager MA ve ark. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011 Nov 15;58(21):2241-7.

76: Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T ve ark. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. The Journal of pediatrics. 2008;153(6):807-13.)

77: Piccoli GP, Wilkinson JL, Macartney FJ ve ark. Morphology and classification of complete atrioventricular defects. Br Heart J. 1979 Dec;42(6):633-9

78: Andrew Well CDF. Congenital Heart Disease. In: Courtney M. Townsend JR RDB, B. Mark Evers, Kenneth L. Mattox editor. Sabiston Textbook of Surgery. 212022. p. 1641- 78

79: Gordon BM, Rodriguez S, Lee M, Chang RK. Decreasing number of deaths of infants with hypoplastic left heart syndrome. J Pediatr. 2008 Sep;153(3):354-8.

80: Tokel Kürşad N. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları: Akciğer kan akımında artma yapanlar. Yurdakök Pediatri. Ankara 2017.

81: Hoque T, Richmond M, Vincent JA ve ark. Current outcomes of hypoplastic left heart syndrome with restrictive atrial septum: a single-center experience. Pediatr Cardiol. 2013 Jun;34(5):1181-9.

82: Küçükosmanoğlu O. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları: Akciğer kan akımında azalma yapanlar. Yurdakök Pediatri. Ankara 2017.

83: Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, ve ark. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. J Pediatr. 2008 Dec;153(6):807-13.

84: Bayrakçı U. S. Böbrekler ve Üriner sistemin Konjenital Anomalileri. Yurdakök Pediatri Ankara 2017.

85: Westland R, Schreuder MF, Ket JC ve ark. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. Nephrol Dial Transplant. 2013 Jul;28(7):1844-55.

86: Huber C, Shazly SA, Blumenfeld YJ, Jelin E, Ruano R. Update on the Prenatal Diagnosis and Outcomes of Fetal Bilateral Renal Agenesis. Obstet Gynecol Surv. 2019 May;74(5):298-302.

87: Laurichesse Delmas H, Kohler M, Doray B, Lémery D, Francannet C, Quistrebert J, Marie C, Perthus I. Congenital unilateral renal agenesis: Prevalence, prenatal diagnosis, associated anomalies. Data from two birth-defect registries. Birth Defects Res. 2017 Sep 1;109(15):1204-1211. doi: 10.1002/bdr2.1065. Epub 2017 Jul 19.

88: Dursun H, Bayazit AK, Büyükçelik M ve ark. A. Associated anomalies in children with congenital solitary functioning kidney. Pediatr Surg Int. 2005 Jun;21(6):456-9.

89: Kızılkan U. N. Ösefagusun Doğuştan Anomalileri. Yurdakök Pediatri Ankara 2017.

90: Shulman A, Mazkereth R, Zalel Y ve ark. Prenatal identification of esophageal atresia: the role of ultrasonography for evaluation of functional anatomy. Prenat Diagn. 2002 Aug;22(8):669-74.

91: Levitt MA, Peña A. Anorectal malformations. Orphanet J Rare Dis. 2007 Jul 26;2:33.

92: Martínez-Frias ML, Bermejo E, Frias JL. The VACTERL association: lessons from the Sonic hedgehog pathway. Clin Genet. 2001 Nov;60(5):397-8.

93: Cuschieri A; EUROCAT Working Group. Anorectal anomalies associated with or as part of other anomalies. Am J Med Genet. 2002 Jun 15;110(2):122-30

94: Grisaru-Granovsky S, Rabinowitz R, Ioscovich A, Elstein D, Schimmel MS. Congenital diaphragmatic hernia: review of the literature in reflection of unresolved dilemmas. Acta Paediatr. 2009 Dec;98(12):1874-81.

95: Deprest JA, Gratacos E, Nicolaides K, ve ark. Changing perspectives on the perinatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia in Europe. Clin Perinatol 2009;36:329-47

96: Kline-Fath BM. Congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Radiol 2012;42 Suppl 1:S74-90.

97: Garne E, Haeusler M, Barisic I, ve ark. Congenital diaph- ragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:329-33

98: Langmár Z, Németh M, Csaba Á ve ark. A központi idegrendszer fejlődési rendellenességeinek praenatalis diagnosztikája [Prenatal diagnosis of central nervous system malformations]. Ideggyogy Sz. 2013 Jul 30;66(7-8):228-34. Hungarian. PMID: 23971353.

99 : Chitty LS, Pilu G. The challenge of imaging the fetal central nervous system: an aid to prenatal diagnosis, management and prognosis. Prenat Diagn. 2009 Apr;29(4):301-2. doi: 10.1002/pd.2242. PMID: 19333961.

100 :Kılıç B, Güngör S.Merkezi Sinir Sistemi Malformasyonları. Yurdakök Pediatri Ankara 2017.

101 : Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Sep;36(3):291-5.

102: Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M ve ark. Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. Prenat Diagn. 2007 Apr;27(4):327-31.

103 : Aktaş D. Kromozom Hastalıkları. Yurdakök Pediatri Ankara 2017.

104 : Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. Lancet. 2003 Apr 12;361(9365):1281-9.

105 : Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. Arch Dis Child. 2012 Apr;97(4):326-30.

106 : Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. Am J Med Genet A. 2006 May 1;140(9):937-44.

107 : Lin HY, Lin SP, Chen YJ, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, Chen MR, Chang JH, Ho CS, Huang FY, Shyur SD, Lin DS, Lee HC. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. Am J Med Genet A. 2006 May 1;140(9):945-51.

108: Bruns D, Campbell E. Twenty-two survivors over the age of 1 year with full trisomy 18: presenting and current medical conditions. Am J Med Genet A. 2014 Mar;164A(3):610-9.

109: Petry P, Polli JB, Mattos V, ve ark. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. Am J Med Genet A. 2013 Jun;161A(6):1278-83.

110: Alberman E, Mutton D, Morris JK. Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004-2009. Am J Med Genet A. 2012 May;158A(5):1145-50.

111: Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, ve ark. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Jun;59(6):840-856.)

112: Sepulveda W, Dezerega V, Carstens E ve ark. Fused umbilical arteries: prenatal sonographic diagnosis and clinical significance. J Ultrasound Med. 2001 Jan;20(1):59-62.

113: Rosenak D, Meizner I. Prenatal sonographic detection of single and double umbilical artery in the same fetus. J Ultrasound Med. 1994 Dec;13(12):995-6.

114: DeFigueiredo D, Dagklis T, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery: need for specialist fetal echocardiography? Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Nov;36(5):553-5.

115: Granese R, Coco C, Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women. Ultrasound Q. 2007 Jun;23(2):117-21.)

116: Lamberty CO, de Carvalho MH, Miguelez J ve ark. Ultrasound detection rate of single umbilical artery in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn. 2011 Sep;31(9):865-8.