

CİLT 10, SAYI 1, 2002

VOLUME 10, NUMBER 1, 2002

ISSN 1300 - 5251

PERİNATOLOJİ

DERGİSİ ■ PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society



Perinatoloji Dergisi

Cilt 10 Sayı 1, Mart 2002

İÇİNDEKİLER

TORUM	Evrensel Maraton Günhan Yayla	1
DERLEME	Kalıtsal Trombofili ve Gebelik Fahri Akbaş, Engin Oral	4
ARAŞTIRMA	Yenidoğan Servisinde İzlenen Bebeklerin Annelerinin Doğum Öncesi Bakımları Didem Alefendioğlu, Şerife Hançer, Mürvet Çahin, Fatmanur Çakmak	11
	Üç Yıllık Dönemdeki Amniyosentez Sonuçları Barol Cengizsoğlu, A.Yasemin Karageyim, Bülent Karı, Mustafa Altındağ, Cem Turan, Orhan Ünal	14
	Preeklampşik ve Normal Gebelerde Plazma Fibronektin ve Plazma Trombomodulin Düzeylerinin Karşılaştırılması Zeynep Çebi, Atilla Çankaya, Levent Yaşar, Kadir Savan	18
	Normal Gebelikte Lipid Değişiklikleri Ahmet Göçmen, Tulin Aksebzeci	23
	Parazitöz ve Parazitöz Olmayan Gebelerde Hemoglobin ve Hematokrit Değerlerinin Karşılaştırılması Abdulaziz Gül, Hasan Yılmaz, Muzaffer Serreül, Mansur Kamacı, Mustafa H.Sucaklı	26
	Fetal Üropatilerde İntrauterin Tedavi Cihat Şen	30
OLGU SUNUMU	Harlequin Fetus Ebru Tarım, Tayfun Bağış, Esra Bulgan, Tolga Ergin, Esra Koşçu	38
	Fetal Ekokardiyografide Ebstein Anomalisi Saptanan Down Sendromlu Bir Olgu Nurettin Ünal, Mustafa Köseçik, Gül Sağın Saydam, Mustafa Kır, Şebnem Paytoncu, Soner Kurnaz, Adnan Akçoral	40

Yorum

Evrensel Maraton!

Günhan YAYLA

İsa'nın doğumundan 490 yıl önce, eylül ayının on ikinci gününde, Atinalı komutan Miltiades, Marathon ovasında Persleri bozguna uğratar ve sonrasında da düşmanın limandaki tüm gemilerini yakar. Savaşın nasıl geliştiğinden haberi olmayan ve meraktan ölüp ölüp dirilen Atinalılar, gecenin karanlığında göğün kızıla kesen rengini, dehşet içinde seyretmektedirler. Gözleri yolda, akılları savaş alanında, neredeyse başkalarının duyacağı hızlı kalp atışlarını dinleyerek, gelecek olan haberciyi ve haberi, soluklarını tutmuş, sabırsızlıkla beklemektedirler. Ölüm kalım süreci herkes için işlektedir...

Sonunda, toza toprağa bulanmış, kan ter içinde ve bitkinliği nedeniyle yürümeyle koşma arası ilerleyen birinin geldiğini görürler. Dolanan bacakları nedeniyle adımlarını, ayaklarını sürüklercesine atmaktadır. Tanımakta güçlük çektikleri bu kişinin kim olduğunu nihayet seçerler. Umutsuzluğun eşliğinden dönme düşünüyü kuran halk, bir hamleyle haberciyi karşılamaya yönelir. Bu tanınmaz durumdaki adam; Atinalılara çarpışmalarla ilgili bilgileri ulaştırma çabasındaki bu kahraman savaşçı; ünlü atlet Pheidippides' dir. Saatler süren bir koşudan sonra, ilk adımını attığı yerin 42195 inci metresinde, tam oracığa, yığılır. Kaybettiği litrelerce su nedeniyle kavrulan ağzında dili damağına yapışmış gibidir. Adeta fışıldarcasına çıkardığı söz güçlükle duyulur. Bu, onun, son nefesini vermeden önceki tek ve son kelimesidir: "KAZANDIK".

Marathon savaşçıları, asker olsun, sivil olsun, Atinalıların cesaret simgesidir. Dünya literatürüne, bu adı taşıyan savaşlar nedeniyle girmiş bir kelime değildir "maraton".

Günümüzde, sadece atletizm dalında değil, diğer sportif, sosyal kültürel ve ekonomik etkinlik dallarında da "Maratonlar" yapıla gelmektedir: Dans, öpüşme, uyanık kalma, yat yarışları hatta dünya borsalarındaki işlemler vb. gibi...

Maratoncu atletlerin dahi performanslarına özenecğini düşündüğüm "Spermatozoitlerimiz", tıpkı onlar gibidir. Amaç ipi göğüsleyerek birincilik

madalyasına kavuşmaktır. Ancak tüm atletlerden hem çok daha hızlı hem de çok daha dayanıklıdır.

Tek "kişi" girinceye kadar (Omnes ad unum¹ deyiminden esinlenerek).

Ovaryumda her ay bir defa, yüzlercesi arasından, olgunlaşma sürecini tamamlayarak bağımsızlığını seçen –genelde- bir yumurta hücresi, hacı yolu bekler gibi spermatozoitini gözlemeye başlar. Ancak, öyle yalı kazığı gibi çakılmış bir vaziyette olduğu yerde kıpırdamadan durmaz. Her hangi bir güç sarf etmese dahi, kendini sarıp sarmalayan kollar arasında bir tür sürüklenmeye uğrayarak "gelecekteki eşini istikbale" çıkar. Ve böylece karşılama olayına hazırlanmış olur. Bu süreç kapsamında da içinde hareketli tüylerin bulunduğu, rutubetli, hafif esintili, ancak fazla havadar olmayan, kendisini üç günlük yolculuğu süresince misafir edeceği karanlık bir tünele girer. İşte burada, niyetlerinin ne olabileceğini "bilmezlikten geldiği", cüsseleri pek de ahım şahım olmayan, aslında biraz tokmak kafalı, kuyruklu bir şeylerin etrafında dolanmakta olduğunu hisseder. Ama tüm bu dolananlara da rast gele kapıyı açacak değildir.

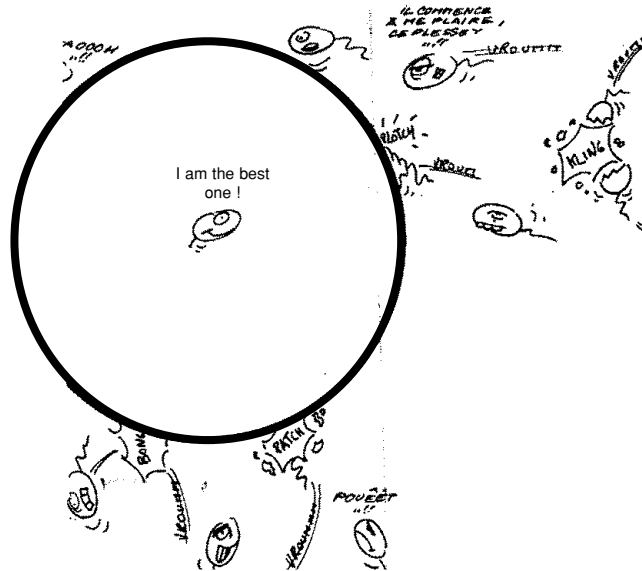
Şimdi biraz geriye dönerek kahramanlarımızla ilgilenelim. Başında saç bitmemiş yetim çocuğu örneği olan Spermatozoitlerimiz, adeta bir "Maraton koşma" hazırlığı içindedirler. Toplulukları yönünden durum gerçekten içler acısıdır. Onlar, yarış pistinin, hangi yarış pisti, düpedüz milyonların itiş kakış içinde bulunduğu bir meydanın üzerinde toplanırlar. Spermatozoit ve ovumun, evrensel birleşmeleri amacına doğal uygunluğu nedeniyle seçilen bölgenin, sadece tavanında dar bir tünel girişine geçit veren "sözüm ona açık" bir kapı vardır. Buradaki engebeli arazinin yanında Avrasya maratonu öncesindeki köprü sahanlığı ferah görünür ve yolları تنها kalır. Üstelik buradaki hava açık, esinti püfür olmadığı gibi bölge de öyle güllük gülistan değildir. Sıcaklık, beş yıldızlı iklimli otellerin odaları gibi olmayıp onlara, doğup büyüdükleri ortamı mumla aratar türden ve ter döktürücü niteliktedir. Bırakıldıkları "dipsiz kuyu" nun Ph derecesi asittir ama Allah'tan ortalığı kasıp kavuramaz. Yakıp öldürücü de değildir ve spermatozoitlerimizin

alkalen yapıları kendilerini biraz da korur. Ama, yarışçılarımızı da buldukları yerden uzaklaşmaya zorlar. Yoksa halleri nice olurdu? Ve evrimimiz de, herhalde, başlamadan biterdi! Peki nereye gidecek bunca mahluk? Zorunlu olarak önlerindeki kanaldan yukarılara tırmanmaya çalışacaklardır. Bunca handikap yetmiyormuş gibi bu kez de karşılarında bir tıkaç bulurlar! Ne işi var şimdi bu engelin burada? Şayet doğum kontrolü uygulanan bir bedenle karşı karşıya iseler, resmen "hapı" yutmuş sayılırlar. Eski çağlarda düşmanın kale kapısını hayvan başlı kütüklerle zorlayan askerler gibi yüklenirler ama, kapıyı açmak ne mümkün! Bir de rahim içine gebeliği önleyici araç koyduranlar bulunur; onlar da başka tür bir felaket habercisidirler. Bu yabancı cisim nedeniyle, sanki onu korumakla görevli imişler gibi, rahmin ağzına gelip yerleşen nöbetçiler spermatozoitlerimizi yer bitirirler. Bu alengirli durumlar dışında, şükür ki doğa çok insaflidir. Yumurtlama günü öncesinde insafa gelip tünel ağzını biraz genişletir ve tıkaçı da gevşetir ki vatandaşlar yukarılara gidebilsin. Yiğitlerimizin önlerinde, boylarına kıyasla, hayli uzun bir yol vardır ama bu mesafe onlar için vızıldır. Zira onlar derinliklerden yer yüzüne fişkirarak çıkan ham petrol gibi gelmişlerdir buldukları yere! Az daha cüsselerini (!) belirtmeyi unutuyordum: Kuyruğu ile birlikte milimetrenin yirmide biri, yani 50 mikrometre kadardır. Başı ise sadece 5 mikrometre büyüklüğündedir. Baş ama, haza baş (!) Elmaslı matkap ucu gibi. Burgulamayla gireceği bölgede adeta girdap oluşturur! Tek koşul yumurtacığın "EVET" demesi, yani bir yaşamı birlikte geçirmek üzere "yuvasını yapacağı" eşinin "durum vaziyetini" okeylemesidir. Amerikalılar, başlık bölümüne zarar gelmeksizin beton perde duvarları delip geçerek he-

defte patlayan güdümlü füzelerinin tasarımlarının ilhamını, belki de, spermatozoitlerden almışlardır? Yumurtaya gelince, o kendine laf söyletmez, çalışmından da geçilmez. Bir defa vücudun çıplak gözle görülebilen yegane hücresi olup boyu, spermatozoitin başının tepesinden, kamçısının ucuna kadar olan uzunluğuna eşittir.

Şimdi, şayet sıkı durup, para ve puan cezalarına çarptırılmamak için kemerlerinizi bir güzel bağlarsanız sizinle, simülasyon odasında, bir yolculuğa çıkacağız. Önce "aracımızın" özel niteliklerini ele alalım: Spermatozoitin enerjisi: 20 $\mu\text{m/s}$, harcanan güç: 2×10^{-11} erg/s (2×10^{-18} watt), hızı da: 1-4 mm/dakikadır. Bu durumu somutlaştırmak istediğimden, önce aydınlatma konusuyla ilgili bir hesap yaptım. Gezegenimizdeki "tüm" erkeklerin bir defalık ejakülatlarının toplam enerjisi, bir "ispermecet"³ mumunun yaydığı ışığa eş değerde olabiliyor! Ancak bir spermatozoit tanesi "Edison"un yaşamını başlatınca, Dünyamız ışılıyor.

Geliyoruz can alıcı başka bir bölüme: Sperma hayvancığı, bir saniyede, boyunun tam 11 katı yol alır. Bunu belli yoğunluktaki biraz karşı akıntılı ve engelbeli bir ortamda gerçekleştirdiğinden, örneğin aynı performansı, 5 cm. boyundaki bir hamsi balığı gösterecek olsa idi : Saatte 2 km; 50 cm. büyüklüğündeki bir kofana : Saatte 20 km.; 20 metre uzunluğundaki bir balınacak ise, saatte 800 km.hız yapmış olurdu. 1 metre 80 santim boyundaki bir insanın ise, sıvısal ve engelli bir ortamdan vazgeçtik, yarış pistinde bile, saatte 72 km.hız yapabilmesi 21. yüzyılda dahi olanak dışıdır. (Bu hız, Olimpiyat ve Dünya şampiyonu sprinterlerin⁴ hızının tam 2 katıdır). Spermatozoit bu performansını neye borçludur? Baş, boyun ve orta bölümünün ardından gelen "kuyruk" denilen "dehşetengiz kamçı-



sına!" Bu kamçı (Flagellum), öyle Zoro'nunki gibi sadece "Z" harfi yazan, nereye bırakırsan orada kılmıdamadan duran tembel bir nesne değildir. Bilim dünyasını şaşkına çeviren bu kamçılar – Zira bazı tür bakterilerle parazitlerde de bulunur- karmaşık bir "Organik Motor" ile işlemektedirler. Elektrik motorlarıyla aynı mekanik özelliğe sahiptirler. Hareketli "Rotor" bölümü ve hareketsiz "Stator" kısımları vardır. Bu süper kuyruk, hücre içinde, ATP (Adenozin trifosfat) molekülleri halinde saklı tutulan hazır enerjii kullanmaz, kendi özel enerji kaynağını devreye sokar. Kamçının, kusursuz mekanik bir tasarımla yerlerine oturtulan iki yüz kırk ayrı proteini vardır. Ve bu proteinler, motoru kapatıp açacak sinyaller de göndermektedirler!... Ayrıntılara bu denli önem vermiş olmamın nedeni, tek bir sperma hayvancığının dahi "buna değdiği" içindir. Ancak, bu kadar kıymetli bir "canlının", bakın başına neler geliyor!

Kahramanlarımız, bırakıldıkları doğal ortamdan yumurtaya 45 dakika ile 4 saat arasındaki bir süre içinde ulaşırlar. Ancak bir kıyamet de tünelde ve bundan sonrasında kopar! Evrensel nikah merasimi gelen giden, giren çıkanın belli olmadığı ve katolik bir durumun yaşandığı ortamda süzüm süzüm süzülen gelin hanımın yanına "birinin?" oturmasıyla başlar. İşin ilginç bir başka yönü de, eş adayının "cinsiyetinin" gelin hanım için gerçek bir sürpriz oluşudur!

Cinsiyeti kesinlikle dişi olan gelinimizi, kendi inisiyatifi dışındaki hiçbir kuvvet, yaşamını birleştireceği eş adayına, evet demeye zorlayamaz. Salonu dolduranların, nikah memuru ve şahitler dahil hepsi "potansiyel eş" adaydırlar. Hepsi çok hızlı ve güçlüdür ama hepsinin: Dazlak, kör, sağır ve dilsiz olmak gibi müşterek kusurları bulunur. Ancak yumurtanın da yaşamak, varlığını nesiller boyu devam ettirmek gibi bir amacı vardır. Zira o da 1000 aday arasından seçilmiş - aslında annesinin rahminde başlayan serüvenini tamamlayarak - buralara gelmiştir. Sonunda genelde "bir" bazen daha fazla adaya kapısını açıp içeri almaya karar verir. Ve

işaretini, henüz bilemediğimiz bir şekilde gönderir. Ama kapı, baca, pencereler hala sımsıkı kapalıdır. İşte o zaman sinyali alan "seçilmişin" elmas uçları devreye girer: Baş içerde kalırken görevi biten kuyruk da kopar. Aslında hedefi tutturan bu başarılı aday şanslıdır da. Örneğin Türkiye'mizde, beşiktekiler (!) dahil herkesin Cumhurbaşkanı seçilme şansı herhangi bir spermatozoit'in hedefe kilitlenmesinden 3-4 kez daha fazladır! Ya peki dışarıda kalan diğerlerinin tümü ne olacak? 200 milyon ordu mu dersiniz? Yarışçı mı? Geleceğin potansiyel yöneticileri, yönlendiricileri mi? Ne ad verirseniz verin o, dişi ya da erkek, tek "yiğidin" dışındakilerin hepsi öleceklerdir. İsmi konmamış ve "tek" kişilik ilk "Maraton koşusunda" sadece o tek kişi, herkesi kışkandırmış olan onurlu bir ölüme kavuşurken, spermatozoitler arası yarışta, "onurlu bir yaratığın" yarısını oluşturacak ve yeni bir "kader" başlatacak olan bu tek galibin dışındakilerin hepsi ölüm döşegine düşeceklerdir. Bu nedenle de "ölen ölür kalan sağlar bizimdir" kuralı burada geçersiz kalacaktır! Fakirlerin hepsi öldükten sonra da vücut onları ya yutacak ya da atacaktır. Ve hiç birinin bir mezar taşı bile olmayacaktır!...

Ama, ne gam! Ertesi gün, iki yüz milyonluk yeni "Marathon" savaşçısı, hazırlıklarını bitirmiş, start almak üzere piste çıkma öncesindeki yerlerini almış, sabırsızlık içinde beklemeye başlamışlardır bile...

Dipnot

- 1- Latin Atasözü: "son erine kadar"
- 2- Testisler 35 derece Celsius veya biraz altında bir ortam oluştururlar
- 3- İSpermeçet: Grekçe: Sperma: Tohum; 20. YY. ortalarına kadar kullanılan ışık şiddeti birimi "mum" bu ispermeçet mumunun ışığıdır
- 4- Sprinter: kısa mesafe 100/200 metre koşanlar

KAYNAK

1. Speed of a sperm cell. <http://hypertextbook.com/facts/2000/EugeneKogan.Shtml>

Derleme

Kalıtsal Trombofili ve Gebelik

Fahri AKBAS, Engin ORAL
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - İSTANBUL

Yüzyıllardan bu yana, kalıtsal kanama bozukluklarının yaşam boyu sorunlar yarattığı bilinmektedir. Buna rağmen kalıtsal trombotik bozukluklar yeni tanımlanmaktadır. 1965' te ilk olarak anti-trombin (AT) eksikliği tanımlanmıştır ve yıllar boyunca tek tanımlanmış kalıtsal trombofili olarak kalmıştır (1). 'Kalıtsal trombofili' sonraki nesillere aktarılan tromboembolik hastalık riskini artırıcı genetik değişikliklerin neden olduğu bozukluklar için kullanılan bir terimdir. Tipik olarak genç yaşta (40-45 yaş öncesi) gözlenir ve tekrarlama eğilimindedir.

Trombozlar genellikle miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs ve venöz tromboemboli olarak kendini gösterir. 40 yaşın altındaki kadınlarda venöz tromboemboli (derin ven trombozu veya pulmoner emboli), arteriyel tromboemboliden (miyokard enfarktüsü veya serebral enfarktüs) beş kat daha sık görülür (2). Genel olarak bilinen venöz tromboemboliye katkıda bulunan faktörler olarak oral kontraseptif kullanımı, gebelik, cerrahi, travma, immobilizasyon ve malignite sayılabilir. Trombofilisi olan kadınlarda bu faktörlerin bulunması venöz tromboemboli riskini büyük ölçüde artırır. Trombofilili gebe bir kadının ise uterus, plasental veya fetal dolaşımında oluşabilecek trombozlar, fetal kayıp ve muhtemelen preeklampsi riskini artırır.

1980'lerden sonra önce Protein C (PC) ardından Protein S (PS) eksikliklerinin tanımlanmasıyla bu alandaki bilgiler artmıştır (3) (Tablo 1). 1994' te aktive olmuş protein C direncine sebep olan faktör V genindeki bir nokta mutasyon tanımlanmıştır (4). Faktör V Leiden mutasyonu olarak adlandırılan bu mutasyon, kalıtsal trombofilinin en sık rastlanan sebebidir (5-8). 1994'te hiperhomosisteineminin genetik olarak geçtiği ve trombozlara neden olduğu bulunmuştur (9). 1996' da protrombin genindeki bir nokta mutasyonun tromboza karşı eğilimi artırdığı saptanmıştır.

Tablo 1. Kalıtsal Trombofili Parametreleri Tanımlanma Tarihleri

Anti-trombin II eksikliği	1965
PC eksikliği	1981
PS eksikliği	1982
APC direnci	1993
FV Leiden G5061A mutasyonu	1994
MTHFR C667T mutasyonu	1994
Protrombin G20210A mutasyonu	1996

Trombofili yukarıdaki nedenler gibi kalıtsal olabileceği gibi edinilmiş de olabilir. Bilinen tromboz için birçok edinilmiş faktör olmasına rağmen bunların çok azı gerçek hemostatik sistem anormallikleridir. Buna en önemli örnek antifosfolipid sendromudur.

Tromboembolik hastalıkların cerrahi operasyon geçirenlerde ve maternal morbidite ve mortaliteye olan katkıları düşünüldüğünde, trombofilinin tanınması ve gerekli tedavinin uygulanması birçok komplikasyonu engelleyecektir.

KALITSAL TROMBOFİLİ

Kalıtsal trombofilinin neden olduğu tromboembolik hastalıkların tipik özellikleri, hastaların yarısından fazlasında tekrarlayıcı olmak üzere venöz tromboemboliler, pozitif aile hikayesi ve genç yaşta görülmesidir (10). Trombozların çoğu alt ekstremitelerde gözlenir. Oral kontraseptif kullanan trombofilili hastalar genellikle ilk tromboz ataklarını tedaviye başladıkları yıl içerisinde geçirirler. Bu gibi durumlarda trombofili taraması sonucu bir neden bulunamaması, tromboza genetik bir eğilimi tamamen ekarte etmez ve bu hastalar gebelikte "yüksek riskli" olarak değerlendirilmelidirler.

Genel olarak bakıldığında kalıtsal trombofili, çeşitli maternal ve fetal komplikasyonlara sebep olur. Maternal tromboembolik ataklar bu hastalarda, normal popülasyona göre 8 kat artmıştır (11). Yapılan çalışmalarda sayılar değişmekle birlikte, kalıtsal trombofililerin ölü doğum ve intrauterin gelişme geriliği riskini artırdığı, ağır preeklampsi ol-

gularının %50'sinde bulunduğu gösterilmiştir (12-14).

AT sistemi:

AT yaklaşık 60kD molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir (15). Karaciğer tarafından sentezlenir ve plazma yarı ömrü 65 saattir (16). AT serin proteaz inhibitör ailesine dahildir ve trombinle birlikte koagülasyon faktörleri Xa, IXa, XIa ve XIIIa'yı inhibe ederek etki gösterir (15). ATIII eksikliği ilk olarak 1965'te Norveçli bir ailede tanımlanmıştır (17). Antitrombin III eksikliği heterojen bir bozukluktur ve sebebinde otozomal dominant olarak geçen 80'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Antitrombin III eksikliğini görülen sıklığı, sağlıklı kişilerde, çeşitli çalışmalarda 1/600 ile 1/5000 arasında bildirilmektedir (18). Antitrombin III eksikliği kalıtsal trombofilik hastalıkların en trombojenik olanıdır ve hastalar hayat boyu %50'den fazla oranda tromboembolik olay geçirme riski altındadır (19). Otozomal dominant geçiş gösterir. Venöz tromboembolilerin %2 ile %6' sından sorumludur. ATIII eksikliği olanların %85' inde 50 yaşına kadar tromboemboli gözlenir (20).

PC sistemi:

Protein C vitamin K' ya bağlı 62kD molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve yarı ömrü 6-8 saattir (21-23). Trombinin trombo-moduline bağlanması PC aktivasyonuna neden olur (23). PC koagülasyon faktörleri Va ve VIIIa'yı inhibe eder. Aktive olmuş protein C'nin temel ko-faktörü, 69 kD molekül ağırlıklı vitamin K'ya bağlı bir glikoprotein olan Protein S'tir. Karaciğer tarafından sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir (24).

PC sistemi genetik bozuklukları otozomal dominant olarak geçer (25). Protein C eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/200 ile 1/36000 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (3). Venöz tromboembolilerin %3' ünden sorumludur. Protein C eksikliği olanların %75' inde 60 yaşına kadar tromboembolik bir olay gözlenir (26-27).

Protein S eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/33000 olarak bildirilmiştir (28). Venöz tromboembolilerin %2' sinden sorumludur. Protein S eksikliği olanların %70' inde 60 yaşına kadar tromboemboli gözlenir. Protein C ve Protein S ile ilgili tromboza eğilimi artıran 170'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Protein C ve Protein S ile ilgili bozukluklar birlikte rastgele populasyonlarda %5, seçilmiş populasyonlarda %15 kadar oranlarda tromboz etyolojisinde saptanmıştır (10).

Her ne kadar gebelikte birçok koagülasyon faktörünün seviyesi değişiyor olsa da, fonksiyonel ve antijenik protein C seviyelerinde değişme olmaz (29). İlk ve ikinci trimesterlerde total protein S sevi-

Tablo 2. Koagülasyon İnhibitörlerinin Özellikleri (30)

Inhibitör	Plazma Aktivitesi (%)	Plazma Konsantrasyonu (µg/dl)
Antitrombin III	85-130	18-30
Protein C	70-140	0.4
Protein S	70-140	2.5

yesi değişmezken serbest protein S anlamlı olarak düşmektedir (29). Bu yüzden gebe bir kadında trombofilii araştırılırken protein S seviyesinin gebelikte değişiminden haberdar olmak ve anormal sonuçların gebelik sonrasında tekrarlanması faydalı olacaktır.

Koagülasyon inhibitörlerinin plazma normal değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Aktive olmuş protein C direnci:

Aktive olmuş protein C direnci (APCD) ilk olarak 1993 yılında tanımlanmıştır (31). Olguların büyük çoğunluğunda bu olay, protein C nin aktif faktör V' i inaktive etmesini önleyen bir faktör V geni nokta mutasyonu sonucu gerçekleşmektedir. Aktive olmuş protein C direncindeki temel mutasyon %95 oranında faktör V geni 506. pozisyonundaki arginin yerine glutamin geçmesi sonucu oluşmaktadır. Buna Faktör V Leiden mutasyonu denilmektedir. Antitrombin, protein C ve protein S eksiklikleri kadar tromboz riski taşımaya da, beyaz ırkta %5 görülme sıklığıyla Faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboemboli için en önemli kalıtsal risk faktörü olarak görülmektedir (32,33). Yapılan çeşitli çalışmalarda bulunan APCD prevalansları ve Faktör V Leiden mutasyonunun ırklara göre dağılımı Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Temel tarama testinde, aktive edilmiş protein C eklenmiş test plazma aPTT değerinin, aktive edilmiş protein C eklenmemiş aPTT'ye oranı ikinin altındaysa, aktive olmuş protein C direncinin olduğu söylenir. Fakat bu yöntem heparin gibi birçok dış etkenden etkilenebildiği için sonucun moleküler olarak doğrulanması gereklidir (34).

Hiperhomosisteinemi:

Homosistein, methioninin metabolik dönüşümüyle oluşan bir amino asittir. Hiperhomosisteine-

Tablo 3. APCD Genotip Prevalansı

Çalışma	N	FVL Mutasyonu	%
Dizon-Townson ve ark. (1996)	86	3	3.4
Bronner ve ark. (1997)	39	19	48.7
Grandone ve ark. (1997)	43	7	16.3
Matz ve ark. (1997)	100	6	6
Ragan ve ark. (1998)	257	15	5.8

Tablo 4. FVL'leiden Mutasyonu: Irklara Göre Görülme Sıklığı

İrk	n	FVL (+)	%
Bayaz	1880	68	3,6
Siyah	154	0	0
Asyalı	14	0	0
Bayaz kontrol	300	12	4

mi tanısı için açlık homosistein seviyesi veya daha zor bir test olan methionin yükleme testi kullanılmaktadır (35). Methionin yükleme testi özellikle gebelerde, akut hiperhomosisteineminin endotel hasan yapıcı etkisi olduğu için, dikkatle yapılmalıdır (36). Kalıtsal homosisteinemi, metionin homosistein metabolizmasındaki genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkar ve folat, vitamin B6, vitamin B12 eksikliklerinden ve metotreksat gibi ilaçlardan ters olarak etkilenir.

Hiperhomosisteineminin erken yaşta görülen ve tekrarlayan venöz tromboemboliler ile ilgili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (9,37). Homosistein metabolizmasında mutasyonu olan gebelerin fetüslerinde iki kat artmış nöral tüp defekti riski vardır (38). Bu hastalarda aynı zamanda 17 hafta öncesi tekrarlayan fetal kayıpların kontrol grubuna göre 2 ile 3 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (39). Komplikeşyonlu gebeliklerin (preeklamps, plesenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği) bu hasta grubunda daha sık gözlemlendiği de bildirilmiştir (40,41).

Protrombin gen mutasyonu:

Protrombin trombinin öncü molekülüdür ve 11. kromozomun uzun kolundaki bir genle kodlanmıştır. Artmış tromboz riski ile ilgili olarak protrombin geninde bir mutasyon saptanmıştır. Bu nokta mutasyon seçilmiş hastalarda (aile hikayesi olan fakat diğer bilinen trombofilili etkenleri ekarte edilen) hastalarda %18 sıklığında, kendisinde tromboz olanların %6'sında ve normal popülasyonda %2'sinde saptanmıştır (42). Bir diğer çalışmada bu oranlar benzer olarak bulunmuştur (43).

Trombomodulin gen mutasyonu:

Trombomodulin trombinin endotelial hücre reseptörüdür. Trombinin protein C'yi aktive etmesinde önemli rol oynar (44). Yeni olarak trombomodulin geninde bir mutasyon tespit edilmiştir (45).

Bunların dışında O kan grubu venöz tromboz riskini, nedeni bilinmeyen bir şekilde iki kat artırmaktadır (33). Fibrinojen seviyesindeki artış tromboemboli için 4 kat artmış riski (27) ve koagülasyon faktörü VIII seviyesindeki artış 4.8 kat artmış riski (33) ifade etmektedir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Doğal antikoagülan sistemdeki bozukluklar klinik olarak benzer bulgular verirler. Venöz tromboemboli tipiktir. En sık olarak alt ekstremitelerde derin ven trombozu gözlenir. ATIII, PC ve PS eksikliği olanlarda mezenterik ve serebral venler gibi olağan olmayan yerlerdeki trombozlar, toplamın %5'inden az gözlenir. ATIII, PC ve PS eksiklikleri olanların %60 ile %80'inde 40-45 yaşına kadar venöz tromboemboli gelişir ve bunların yansında daha sonra tekrarlar (28, 46-48). ATIII eksikliği için risk PC ve PS eksikliklerine göre daha fazladır (49). Bunun yanında aktive olmuş protein C direnci olanlarda yukarıdaki gruba göre tromboz riski daha azdır. (8,50). Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansının fazla olması nedeniyle, diğer genetik eksikliklerle beraber gözlenmesi nadir değildir (51-53).

Venöz tromboembolilerin yaklaşık yarısı alaka- lı risk faktörleriyle beraber oluşur (cerrahi, gebelik, immobilizasyon) (28,46-48). ATIII eksikliğinde gebelikte tromboz sıklığı %31- %44 arasında bildirilmiştir, PC ve PS eksikliği için %10- %19 arasında değerler mevcuttur (54-56). Aktive olmuş protein C direncinde bu oran %28 dir (57). Trombotik olaylar genellikle doğum sonrasında görülür (54,57). Oral kontraseptif kullanımı, özellikle ATIII eksikliğinde ve Faktör V Leiden varlığında tromboz riskini önemli oranda artırır (58,59).

Çeşitli çalışmalarda hafif veya orta hiperhomosisteineminin felç, myokard enfarktüsü ve periferik arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu açıkça gösterilmiştir (60). Hiperhomosisteinemi aynı zamanda gençlerde venöz tromboembolilerle ve tekrarlayan venöz tromboembolilerle bağlantısı mevcuttur (9,37). Hiperhomosisteinemide klinik özellikler diğer eksikliklerle benzerdir.

KALITSAL TROMBOFILİLİ GEBELERDE TROMBOZ RİSKİ

Antitrombin III eksikliği olan bir kadının genel olarak tromboz riski %7.7'dir ve gebeliklerin %3'ünde tromboz gözlenir. Protein C eksikliği için genel risk %5.3'tür ve gebeliklerin %1.7'sinde tromboz gözlenir, Protein S için ise genel risk %17.9'dur ve postpartum %6.6 oranında gözlenir (61). Faktör V Leiden mutasyonu gebelikte görülen tromboembolilerin %60'ına varan bölümünden sorumludur.

KALITSAL TROMBOFILİLİ İLE İLGİLİ OBSTETRİK KOMPLİKASYONLAR

Derin ven trombozu ve pulmoner embolinin yanı sıra gebe kalan trombofilili kadınlar kötü gebelik sonuçları için artmış riske sahiptir. Ölü doğum, tekrarlayan fetal kayıplar, intrauterin gelişme

geriliği ve preeklampsi trombofilili gebelerde daha sık görülür.

1996 yılında yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre trombofilili kadınlarda düşüklerin ve ölü doğumların daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. En yüksek risk birden fazla eksikliklerde gözlenmiştir (12,62). Bir başka çalışmada aktive olmuş protein C direnci olanlarda artmış ikinci trimester gebelik kayıpları bildirilmiştir (63). Bu çalışmalarda kötü obstetrik sonuçlar uteroplental dolaşımdaki mikrotrombuslara bağlanmıştır.

Ağır preeklampsi geçiren kadınların %25'inde protein S eksikliği ve %16'sında aktive olmuş protein C direnci saptanmıştır (13). Daha yeni bir çalışmada normal gebelik geçirenlerde Faktör V Leiden mutasyonu %10 iken, preeklampsi ile komplike olanlarda bu oran %22 olarak bulunmuştur (14).

ATIII eksikliği en çok gebelik kayıpları ile ilişkilidir. Preeklampsiye göre ATIII eksikliğinin relatif görülme oranı az olduğundan, bu eksiklik nadiren preeklampsi ile ilişkili bulunmaktadır. Ölü doğum oranı PC ve PS eksikliklerinde çok az yükselmiş bulunmuştur (12).

KALITSAL TROMBOFİLİ TANISI

Tanı için gerekli olan bir tek test yoktur, bunun için bir dizi test yapılması gereklidir. Bu testler ne basittir ne de ucuzdur, bu nedenle iyi seçilmiş hastalara uygulanmalıdır.

Klinik hikaye ve aile hikayesi ilk yapılması gerekenidir. Tromboza yol açabilecek malignite, myeloproliferatif hastalıklar, sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromu gibi kazanılmış hastalıklar ekarte edilmelidir. Aşağıdaki hastalara tarama testleri yapılmalıdır:

- 40-45 yaşlarından önce venöz tromboemboli.
- Tekrarlayan venöz trombozlar ve tromboflebit.
- Mezenterik ven veya serebral sintüs gibi olağan olmayan yerlerde tromboz.
- 30 yaş öncesi arteriyel tromboz.
- Ailede trombofilili hikayesi.
- Ailede aşikar tromboz hikayesi.
- İntrauterin gelişme geriliği ve plasental infarktlarla gelişmiş ölü doğum.
- Erken başlangıçlı ağır preeklampsi.
- İkinci veya erken üçüncü trimesterde ağır fetal gelişme geriliği.

Kendisinde veya ailesinde tromboz hikayesi olmayan sağlıklı kişilere, gebelik, oral kontrasepsiyon, major cerrahi gibi trombotik risk faktörlerine maruz kalmadan önce tarama yapıp yapılmaması konusu tartışmalıdır. ATIII, PC ve PS eksiklikleri genel popülasyonda nadir olduğu için tarama gerektirmese de, yukarıdaki durumlarda aktive olmuş

protein C direnci bakmak, seçilmiş durumlarda faydalı olabilir. Bunlara rağmen prospektif çalışmalar tıbbi ve ekonomik ideal tarama testini ortaya koyana kadar kesin önerilerde bulunmak mümkün değildir.

Trombofilili taraması için laboratuvar testleri şunları içermelidir:

- antitrombin III (fonksiyonel)
- protein C (fonksiyonel)
- protein S (fonksiyonel)
- aktive olmuş protein C direnci, pozitif ise faktör V Leiden mutasyonu tayini
- lupus antikoagulanı
- antikardiolipin antikorları.

Tarama için test edilecek hastaların, sonuçları etkilememesi için, herhangi bir antikoagulan tedavi almıyor olmaları gereklidir.

Bunlara ek olarak aşağıdaki hastalarda antifosfolipid antikorları bakılması gereklidir (bu grup hastalar için trombofilili taramasını öneren yeterli yayın yoktur):

- açıklanamayan fetal ölüm
- tekrarlayan gebelik kayıpları
- özellikle 50-55 yaş öncesi görülen serebral trombozlar.
- otoimmün trombositopeni
- livedo retikularis (ekstremitelerde özellikle soğuğa maruz kalma ile oluşan beneklemeler)
- hemolitik anemi
- sistemik lupus eritematozus

Hiperhomosisteineminin ilgili olduğu birçok sorunlar olsa da, şu anda homosistein seviyelerini düşürmek için verilen tedavilerin anne ve bebeği için faydalı olduğunu gösteren çok az kanıt vardır. Bu yüzden kalıtsal trombofilili taramasına homosistein seviyelerinin eklenmesi erken gözükmemektedir.

Gebelerde özellikle fonksiyonel Protein S seviyesinin azaldığı (64) ve aktive olmuş protein C direncinin- yanlış olarak faktör V Leiden düşündürür- arttığı unutulmamalıdır.

KAZANILMIŞ TROMBOFİLİ

Her ne kadar tromboz için bir çok kazanılmış risk faktörü varsa da, bunların çok azı gerçek hemostatik sistem bozukluklarıdır. Buna bir istisna antifosfolipid sendromudur. Antifosfolipid sendromu, trombozlar, otoimmün trombositopeni, gebelik kayıpları ve artmış antifosfolipid antikorları ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Bahsedilen antikorlar lupus antikoagulanı ve antikardiolipin antikorlarıdır. Antikardiolipin antikorları, eğer IgG sınıfı antikorlar yüksek seviyede ise anlamlı sayılır. Lupus antikoagulanının birkaç hafta ara ile pozitif olması gereklidir (65).

Genel popülasyonda anlamlı antifosfolipid anti-

korlan görülme oranı %0.2 iken, tekrarlayan fetal kayıplar olan ve preeklampatik kadınlarda bu oran %20' lere çıkmaktadır. Antifosfolipid antikoru olan kadınlar ayrıca daha sık olarak erken doğum yapmakta ve fetal gelişme geriliğine daha sık rastlanmaktadır (65).

Antifosfolipid antikoran venöz tromboembolilerin %2'sinden sorumludur. Antikor pozitif kadınlar hayatları boyunca %40 oranında venöz tromboemboli geçirme riskine sahiptir (65).

TEDAVİ VE ÖNLEME ÖNERİLERİ

Kalıtsal trombofilinin önlenmesi, asemptomatik kişilerde profilaksi ile, akut trombotik olay geçirenlerin tedavisi iledir. Kontrollü çalışmalar olmadığından, tedavi önerileri küçük sayıda hasta grupları ile yapılmış çalışmalara dayanılmaktadır.

Trombotik risk faktörleriyle karşı karşıya olmayan trombofilili hastaların hayat boyu profilaksi alması düşünülmemelidir. Şu anda asemptomatik hastaların ne zaman trombotik bir olay geçireceğini belirleyebilecek bir test yoktur. Bunun yanında hastaların risk faktörleriyle karşılaştıklarında (cerrahi, immobilizasyon, gebelik ve postpartum dönem) profilaktik olarak tedavi etmek mantıklı görünmektedir. Profilaksinin etkili olduğu, büyük bir retrospektif çalışmada gösterilmiştir (48).

Kalıtsal trombofilisi olsun olmasın, gebeliklerinde tromboembolik olay geçirenler, en az 4 ay süre ile tam doz heparin ile tedavi edilmeli ve ardından profilaktik heparin tedavisi almalıdırlar. Gebelik öncesi tromboembolik olay geçirenlerin, gebeliklerinde profilaktik heparin almaları uygun olabilir. Genel olarak, kalıtsal trombofilisi olan ve karakteristik kötü gebelik hikayeleri olanlara profilaktik heparin tedavisi verilmesi düşünülmelidir (66).

Cerrahi öncesi bütün trombofilik hastalar, genel olarak kabul edilmiş trombofilik olmayan hastalara uygulanan profilaktik rejimi almalıdırlar. Yapılan iki büyük prospektif çalışmada, ameliyattan iki saat önce ve ardından her 12 saatte bir 5000Ü s.c. heparin tedavisinin derin ven trombozu görülme oranını anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. Kanser hastaları ve ortopedik cerrahi gibi yüksek riskli gruplarda eksik proteini içeren plazma konsantrileri ek tedavi olarak düşünülebilir (67-69).

Gebelikte, heparin tercih edilecek antikoagülandır. Warfarinin aksine heparin plasentayı geçmez. Fakat gebelik boyunca artan dozlara gereksinim gösterir. Osteoporoz ve heparine bağlı trombositopeni potansiyel problemlerdir. Deneyim az olmasına rağmen düşük molekül ağırlıklı heparinler standart heparine göre avantajlar sağlamaktadır. Yanı ömürlerinin fazla olması günde tek doz verilebilmelerini sağlar, osteoporoz ve trombositopeni riski daha azdır. Postpartum, warfarin tercih edile-

cek antikoagülandır. Emziren kadınlarda güvenirliliği gösterilmiştir.

Gebelikte, ATIII eksikliği olan kadınların %70'inin tromboz geçireceği düşünülürse, bu kadınların gebelikleri boyunca ayarlanmış doz heparin ile antikoagüle edilmeleri mantıklı görünmektedir. Antitrombin eksikliğiyle karşılaştığında protein C ve protein S eksikliği, Faktör V Leiden ve protrombin mutasyonu olanlar, ve daha önce tromboembolik olay veya kötü gebelik hikayesi olmayanlara gebelikleri boyunca heparin ile profilaksi verilmesi tartışmalıdır ve konu ile ilgili net sonuçlar yoktur (66). Düşük molekül ağırlıklı heparinler de profilaksi için kullanılabilir. Kalıtsal trombofilisi olan ve tromboemboli hikayesi ve/veya kötü gebelik hikayesi olan kadınlara, gebeliklerinde heparin ile profilaksi uygulanması tartışmalı olmakla beraber önerilmektedir. Bütün yukarıda sayılan kadınlarda postpartum warfarin tedavisine başlanmalı ve 6 hafta devam edilmelidir.

Antifosfolipid antikoran olan ve tromboz hikayesi olan gebelere ayarlanmış doz heparin ile antikoagülasyon uygulanmalıdır. Doğum sonrası warfarin başlanmalı ve 6 hafta devam edilmelidir. Tromboz hikayesi olmayan fakat kötü obstetrik hikayesi olanlara heparin profilaksisi yanında düşük doz aspirin verilmelidir.

Hiperhomosisteinemi olan hastalara, tedavi için gebeliklerinden önce ve gebelik sırasında, 25 mg Vit B6 ve 4 mg folik asit günlük olarak verilebilir.

Bütün trombofilili hastalarda oral kontraseptif kullanımından kaçınılmalıdır.

İlk trombotik olay sonrası yaşam boyu oral antikoagülasyon getireceği riskler açısından faydalı görünmemektedir. Fakat ilk trombotik atak pulmoner emboli gibi hayatı tehdit edecek kadar ciddiye, birden çok genetik bozukluk varsa, risk faktörleri sürekli mevcutsa bu seçenek düşünülmelidir (70).

Akut trombozun tedavisi trombofilisi olanlarla olmayanlarda aynıdır. Derin ven trombozu heparin ve oral antikoagülanlarla tedavi edilmelidir, masif pulmoner emboli için trombolitik tedavi düşünülebilir.

SONUÇ

Trombofilili, kazanılmış veya kalıtsal olabilir ve hemostatik sistemde tromboza neden olan bozuklukları tanımlamaktadır. Kötü gebelik sonuçları ve venöz trombozlarla ilişkilidirler. Kalıtsal trombofililer antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği ve genellikle Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı olan aktive olmuş protein C direncini, hiperhomosisteinemi, protrombin mutasyonunu ve trombomodulin mutasyonunu kapsar. Trom-

bozun genetik sebepleri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça hiperhomosisteinemi ve protrombin gen mutasyonu da tarama programlarına eklememiz gerekebilir. Faktör V Leiden mutasyonunun tanımlanmasıyla, kalıtsal trombofilili venöz tromboembolilerin yaklaşık %50 sinden sorumlu olmuştur. Tromboz için bir çok kazanılmış risk faktörü olsa da sadece antifosfolipid sendromu hemostatik sistem anormallığıdır. Kötü obstetrik hikayesi olan kadınlarda trombofilinin bir neden olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Fakat şu anda tedavinin faydalı olduğuna dair kesin bulgular yoktur. Aynı şekilde protrombin gen mutasyonu veya trombo-modulin gen mutasyonunun kötü obstetrik sonuçlardan sorumlu olduğuna dair net bilgiler yoktur. Trombofilili kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve gebelik, zaten yüksek olan venöz tromboemboli riskini daha da arttırmaktadır. Antitrombin III eksikliği olanlar gebelikleri boyunca tam doz heparin ile tedavi edilmelidirler. Diğer kalıtsal trombofilili hastaların, gebelik öncesi tromboembolik olay ve/veya kötü obstetrik hikaye varlığında, gebelik süresince profilaksi alması uygun olacaktır. Tedavi postpartum 6 hafta devam ettirilmelidir. Konu ile ilgili yayınlar arttıkça tedavi önerileri de netleşecektir.

KAYNAKLAR

- Egeberk O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516
- Rosendaal F. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors: a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1-6
- Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, Kleiss A, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370
- Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: A clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903.
- Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombotic patients. *Blood* 1993; 82: 9
- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-11
- Faioni EM, Franchi F, Asci D, Sacchi E, Bernardi F, Mannucci PM. Resistance to activated protein C in nine thrombotic families: Interference in a protein S functional assay. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1067-71
- Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-22
- Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080-6
- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-44
- Girling J, de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 135-44
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6
- Dekker GA, de Vries JIP, Doeltzsch PM. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-48
- Lindoff C, Ingermarsson I, Martinsson G. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 457-60
- Lane DA, Caso R. Antithrombin: Structure, genomic organization, function and inherited deficiency. In: Tuddenham EGD (Ed): *The Molecular Biology of Coagulation*. Bailliere's Clinical Haematology. London, UK, Bailliere Tindall, 1989; p: 961
- Bjork I, Danielsson A, Fenton JW, Jomwall H. The site in human antithrombin for functional proteolytic cleavage by human thrombin. *FEBS Lett* 1981; 126: 257
- Laffan M, Tuddenham E. Inherited thrombophilias. *Q J Med* 1997; 90: 375-8
- Tait RC, Walker ID, Perry DC, Islam SIAM, Daly ME, McGill F. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87: 106-12
- Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: Review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987; 58: 1094-9
- Macík B, Ortel T. Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. *Clin Chest Med* 1995; 16: 375-87
- Kisiel W. Human plasma protein C. Isolation, characterization and mechanism of activation by alpha-thrombin. *J Clin Invest* 1979; 64: 761-7
- Epstein DJ, Bergum W, Bajaj SP, Rapaport SI. Radioimmunoassays for protein C and factor X. Plasma antigen levels in abnormal hemostatic states. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 573-7
- Dahlback B. The protein C anticoagulant system: Inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1
- D'Angelo A, Viganò D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, liver disease and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81: 1445-52
- Ohlin AK, Marlar RA. The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45-year-old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* 1995; 85: 330-7
- Kikkawa Y. Laboratory work-up of patients with heritable thrombotic disorders. *West J Med* 1997; 167: 34-45
- Cavenagh J, Colvin B. Guidelines for the management of thrombophilia. *Postgrad Med J* 1995; 72: 87-94
- Briet E, Broekmans AW, Engesser L. Hereditary protein S deficiency. In Bertina RM (ed). *Protein C and Related Proteins*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1988; p 203
- Faught W, Garner PJ, Jones G, Ivey B. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 72: 147-50
- Boynes J, Dominiczak MH. *Medical Biochemistry*. Harcourt Brace and Company Limited, London, 1999; 55-67
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-8
- Rosen S, Stark A. Activated protein C resistance: a major risk factor for thrombosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 501-16
- van der Meer F, Koster T, Vandenbroucke J, Briet E. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997; 78: 631-5
- Dahlback B. Are we ready for factor V Leiden screening? *Lancet* 1996; 347: 1346-7
- van den Berg M, Boers GHJ. Homocystinuria: what about mild hyperhomocystinaemia? *Postgrad Med J* 1996; 72: 513-8
- Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Kooner JS. Acute

- hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 36-7
37. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijkman PW, Bos GMJ. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345: 882-8
 38. Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349: 1591-3
 39. Nelen WJDM, Steegers EAP, Eskes TKAB, Blom HJ. Genetic factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1994; 350: 1042-6
 40. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BME, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8
 41. de Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, van Geijn HP. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1248-54
 42. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703
 43. Cumming AM, Keeney S, Saiten A, Bhavnani M, Shwe KH, Hay CRM. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a UK anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 1997; 98: 353-5
 44. Dahlback B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as a basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1-43
 45. Ohlin AK, Marlar RA. The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45-year-old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* 1995; 85: 330-6
 46. Broekmans AW, Conard J. Hereditary protein C deficiency, in Bertina RM (Ed): *Protein C and Related Proteins*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1988; p: 160
 47. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992; 116: 754-63
 48. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: Retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 72: 352-60
 49. Finazzi G, Barbui T. Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71: 15-23
 50. Zoller B, Svensson PI, Dahlback B. Identification of the same factor. V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994; 94: 2521-6
 51. Koeleman BPC, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient patients. *Blood* 1994; 84: 1031-8
 52. Zoller B, Bernsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85: 3518-25
 53. Ireland H, Bayston TA, Chowdhury V, Thein SL, Conard J, Pahinger I, et al. Factor V Leiden as an independent risk factor for thrombosis in antithrombin deficiency type II: Heparin binding site. *Thromb Haemost* 1995; 73: 1361-9
 54. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: Study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63: 3192-5
 55. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71: 799-86
 56. Vicente V, Rodriguez C, Soto I, Fernandez M, Moraleda JM. Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. *Am J Hematol* 1994; 46: 151-7
 57. De Stefano V, Mastrangelo S, Paciaroni K, Ireland H, Lane DA, Scirpa P, et al. Thrombotic risk during pregnancy and puerperium in women with APC-resistance. Effective subcutaneous heparin prophylaxis in a pregnant patient. *Thromb Haemostas* 1995; 74: 793-9
 58. Pahinger I, Schneider B, and the GTH Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C and protein S deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994; 71: 548-56
 59. Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-8
 60. Malinov MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Int Med* 1994; 236: 603-7
 61. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt L, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 955-60
 62. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin, protein C and protein S deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387-8
 63. Rai R, Regan L, Hedley E, Dave M, Cohen H. Second trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1996; 92: 489-90
 64. Lofkowitz J, Clarke S, Barbour L. Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 657-60
 65. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. ACOG Educational Bulletin. Washington DC, ACOG, 1998; 1-10
 66. Charles JL. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obst Gynecol Survey* 1999; 54: 754-65
 67. Mannucci PM, Boyer C, Wolf M, Tripodi A, Lamie MJ. Treatment of congenital antithrombin III deficiency with concentrates. *Br J Haematol* 1982; 50: 531-7
 68. Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, Kavanaugh EJ, Davies DC, Bogdanoff DA. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. *Am J Med* 1989; 87: 53-9 (suppl 3B)
 69. Menache D, O'Malley IP, Schorr JR, Wagner B, Williams C, and the Cooperative Study Group. Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. *Blood* 1990; 75: 33-9
 70. Bauer KA. Management of patients with hereditary defects predisposing to thrombosis including pregnant women. *Thromb Haemost* 1995; 74: 94-100

Yenidoğan Servisinde İzlenen Bebeklerin Annelerinin Doğum Öncesi Bakımları

Didem ALİEFENDİOĞLU, Şerife HANÇER, Mürvet ÇAHİN, Fatmanur ÇAKMAK
SSK Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi - ANKARA

ÖZET

YENİDOĞAN SERVİSİNDE İZLENEN BEBEKLERİN ANNELERİNİN DOĞUM ÖNCESİ BAKIMLARI

Amaç: Bu çalışma ile servismizde izlenen bebeklerin annelerinin geldikleri çevre, öğrenim durumları, doğum öncesi bakıma lıp almadıkları, ayrıca bebek beslenmesi konusunda bilgileneip bilgileneceklerinin araştırması planlandı.

Yöntem: Çalışmaya, Yenidoğan Ünitesinde izlenen 200 bebeğin annesi katıldı. Annelere yatış sırasında önceden hazırlanmış olan anket formu verildi ve soruları yanıtlamaları istendi.

Bulgular: Çalışmanın sonucunda annelerin % 73'ünün şehir merkezinde oturduğu, % 68'inin okur-yazar veya ilköğretim mezunu olduğu, %35'inin primipar, %55'inin 2-4, kalan % 10'unun ise 5'ten fazla gebeliği olduğu öğrenildi. Annelerin % 80'inin gebelik izlemi için sağlık görevlilerine başvurduğu, bunların % 61'inin 4 veya daha fazla olmak üzere kontrole gittiği saptandı. Annelerin % 40'ünün doğumdan önce bebek beslenmesi konusunda bilgilendiği, bunların % 57'sinin kaynağının sağlık görevlileri olduğu öğrenildi. Annelerin % 98'inin anne sütünün en yararlı besin olduğu konusunda birleştiği, ancak yararları konusunda bilgilenebilmiş olduğu saptandı.

Sonuç: Çoğunluğu şehir merkezinde oturan ve antenatal bakım alıyor görünen annelerin, yarıya yakın bir kısmının yeterli antenatal bakım almadıkları, büyük çoğunluğunun anne sütünün yararlı olduğu görüşünü taşımakla birlikte yararları konusunda bilgilenebilmediği görülmektedir. Çalışmamıza katılan annelerin tümünün sosyal güvenlik kapsamında ve sağlık hizmetlerinden ücretsiz yararlanma şansına sahip olduğu gözönüne alınırsa bu sonuçlar oldukça düşündürücüdür.

Anahtar Kelimeler: Doğum öncesi bakım, Yenidoğan servisi

SUMMARY

ANTENATAL CARE OF THE MOTHERS WHOSE BABIES FOLLOWED IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

Objectives: Health of newborns is closely related with the antenatal care and education of the mothers. In this study, we investigated social environment and education levels of the mothers, whose babies were followed in our neonatal intensive care unit, and searched whether these mothers received antenatal care and were informed about breastfeeding.

Methods: A special questionnaire was applied to 200 mothers who are included in this study.

Results: It was found that 73% of the mothers were from downtown, 68% of them were literate or graduated from primary school, with 35% primipar, %55 having 2-4, %10 5 or more gravidas. Eighty percent of the mothers applied to a health center for antenatal care and 61% of them had applied for 4 times or more. 40% of them were informed about breastfeeding before delivery and 57% of them had obtained information from health personnel. Although the benefits of breast milk were not known, 98% of mothers believed in it as the most useful nourishment for their babies.

Conclusion: In conclusion, it was observed that nearly half of the mothers (most of them being downtown resident) didn't receive sufficient antenatal care. Although almost all of the mothers believed in breast milk as the most beneficial nourishment, they couldn't get enough information on the benefits of its. As all the mothers included in this study interviewed were under the social security scope and had the chance of free health care, these results deserve a second thought.

Key Words: Prenatal care, Intensive care unit

Yenidoğan bebeklerin sağlıklı olmasının, annelerinin eğitimi yanısıra, antenatal dönemde aldıkları bakımla da yakından ilgili olduğu ve beslenme konusundaki eğilimlerinin de buna katkıda bulunduğu bilinmektedir (1-4). Bu çalışma ile Ünitimizde izlenen bebeklerin annelerinin geldikleri yer, eğitim durumları, doğum öncesi bakım ve beslenme konusundaki durumlarının değerlendirmesi planlandı.

YÖNTEM

Çalışma, Yenidoğan Ünitesinde izlenen toplam 200 bebeğin annesi ile yapıldı. Bebeklerin servise yatışı sırasında annelerine 38 sorudan oluşan, ilk bölümde annenin doğum öncesi bakımı ile ilgili bilgilerin ikinci bölümde ise bebek beslenmesi konusundaki bilgilerini değerlendirmek amacıyla hazırlanmış olan anket formu verildi. Annenin bu formu sakın bir ortamda doldurması sağlandı, okur-yazar olmayan annelere sorular anketçi tarafından okunarak cevapları olduğu gibi geçirildi.

BULGULAR

1. Yaş ortalaması: Çalışmamıza katılan annelerin yaşları 17 ile 41 arasında değişmekte olup ortalaması 25.5 ± 5.1 'dir.
2. Öğrenim durumu: İlkokul mezunu veya okur-yazar oranı %68, ortaöğrenim %27, üniversite %3, okur-yazar olmayan oranı ise % 2'dir.
3. Geldikleri yer: Şehir merkezinde oturanların oranı % 73'dür.
4. Gebelik sayısı: Primipar oranı % 35 olup, gebelik sayısı 2-4 arasında olanlar % 55 ve 5'den fazla olanların oranı ise % 10'dur.
5. Gebelik izlemi: % 80'i izlem amacıyla bir sağlık kuruluşuna başvurmuş, bunların % 61'i ise dört veya daha fazla kez kontrol edilmiştir.
6. Bebek bakımı ve beslenmesi konusundaki bilgiler: Annelerin % 98'i anne sütünün en yararlı besin olduğu konusunda birleşirken, % 75'i neden yararlı olduğu sorusuna hiçbir yanıt verememiştir.
7. Doğumdan önce bebek beslenmesi konusunda bilgi alanların oranı % 40 olup, bunların % 57'sinin bilgi kaynağını sağlık görevlileri oluştururken, % 43'ünün ise basın yayına raçları veya yakın aile çevresi oluşurmaktadır.

TARTIşMA

Çalışmamıza katılan annelerin çoğunluğunun Şehir merkezinde oturması nedeniyle sağlık kuruluşlarına ulaşabilme, sosyal güvenlik kapsamında olmalarına bağlı olarak da ücretsiz sağlık hizmetinden yararlanabilme kolaylıklarının olması (5) doğum öncesi dönemde aldıkları bakım açısından

şanslı olduklarını düşündürmektedir. Oysa çalışmanın sonuçları bunu tam olarak desteklememektedir. Bu annelerin çoğunluğunun gebelik sırasında izlem amacıyla sağlık kuruluşuna başvurduğu izlenimi edinilebilirse de % 61'inin dört veya daha fazla sayıda kontrole gittiği görülmektedir. Sadece kontrol sayısına bakılarak yeterli doğum öncesi bakım alındığını düşünmek mümkün olmamakla birlikte belli bir sayının üstündeki kontrollerin, bir sağlık kuruluşunda izlenme eğilimini yansıttığı düşünülebilir. Çalışma kapsamındaki annelerin tümünün sağlık hizmetlerinden ücretsiz yararlanabilme olanağına sahip olması gözönüne alındığında bu oranın daha yüksek olması beklenebilir. Ülkemiz genelinde prenatal bakımların oranı bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte % 33.1 ile % 85.9 arasında değişmektedir (6).

Yaş ortalaması ile gebelik sayısı birlikte değerlendirildiğinde çarpıcı bir sonuç gözlenmektedir. Ortalama olarak 25 yaş civarında olan bu annelerin % 65'inin multipar olması gebelik sayısı beşten fazla olanların oranının ise % 10 gibi hiç de azımsanamayacak bir oranda olması doğurganlık oranı yüksek olan bu popülasyonun eğitiminin önemine dikkat çekmektedir. Ülkemizden yapılan bir araştırmada eğitim düzeyi ile doğurganlık arasında negatif ilişki olduğu eğitim düzeyi düştükçe doğurganlık oranının arttığı bildirilmiştir (7). Ailelerin bakabilecekleri kadar bebek sahibi olmaları yanısıra, doğum öncesi bebek bakımı ve beslenme konusundaki bilgilenmelerinin de annelerin eğitimi ile paralellik göstermesi beklenebilir. Çalışma grubunun, genç yaştaki annelerden oluşmasına rağmen üçte ikisinin okur-yazar veya ilkokul mezunu olması, annelerin eğitim durumlarının da etkili faktörlerden biri olduğu görüşünü desteklemektedir. Doğum öncesi bakımdan yararlanma oranı, eğitim düzeyi ile belirgin bir şekilde artmaktadır (8).

Bu çalışmadaki en sevindirici sonuç; bebeklerini anne sütü ile beslemenin avantajlarının (9) ne olduğu sorusuna yeterli yanıt verememekle birlikte, annelerin % 98'inin anne sütünün bebek beslenmesinde en iyi kaynak olduğu görüşünde birleşmesi olmuştur. Doğumdan önce bebek beslenmesi konusunda yarisından daha azının bu konuda iblgilenmesi ve bunların da % 57'sinin sağlık personelinden direk edinilmesi, sorunun anneye ulaşabilen eğitim ile ilgili kısmına işaret etmektedir. Oysa beslenme için verilecek eğitim ilk prenatal ziyaretle başlamalı v etüm gebelik süresince devam ettirilmelidir (10). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993 verilerine göre, annelerin % 98'inin yenidoğan döneminde bebeklerini emzirdiği ancak doğumdan sonraki ilk saatinde emzirmeye başlayanların oranının % 20 civarında olduğu bildirilmektedir. Yine aynı araştırmanın sonuçlarına göre,

annelerin endikasyon olmadığı halde ilk aylarda ek besin başladıkları ve ilk 3 ayda tüm bebeklerin ancak % 14'ünün sadece anne sütü ile beslendiği saptanmıştır (8). Doğum öncesi emzirme eğitimi ve bebek dostu hastanelerin yaygınlaşması yanısıra yoğun profesyonel eğitimin de emzirme eğilimini artırdığı bildirilmektedir (11). Bu konuda yürütülen çalışmalar sonucunda 1998 yılı verilerinde 5 yıl öncesine göre daha iyi sonuçlar elde edilmiş, ilk 1 saatte emzirme oranının bölgelere ve eğitime göre değişmekle birlikte % 65'lere çıktığı gözlenmiştir (12). Çalışmamızda, annelerin beslenme konusundaki eğitimlerinin diğer önemli kısmının da yakın aile çevresi veya basın yayın araçları tarafından oluşturulduğu görülmektedir. Annelerin, doktorları ile yapacakları teke tek görüşmeleri yanısıra yazılı kaynaklar da beslenme konusundaki eğitimleri için kullanılmaktadır (13).

Sonuç olarak, annelerin sağlık hizmetine ulaşabilmesi kadar alabildiği hizmet de önemlidir. Her ikisi açısından da eksiklikler olması bu konuda verilecek eğitimin önemine dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kogan MD, Alexander GR, Kotelchuck M, Nagey DA. Relation of the content of prenatal care to the risk of low birth weight. *JAMA* 1994; 271: 1340.
2. Standing TS; El Sabagh N; Brooten D. Maternal education during the perinatal period. *Clin Perinatol*, 1998; 25: 389-2.
3. Miller HC, Jekel JF. The effect of race on the incidence of low birth weight: Persistence of effect after controlling for socioeconomic, educational, marital, and risk status. *Yale J Biol Med* 1987; 60: 221-5.
4. Promoting Breast Feeding. Country Health Report 1997 Sağlık Bakanlığı, Aydoğdu Ofset Ankara, 1997; 329.
5. Sosyal Sigortalar Kurumu 1999 Faaliyet Raporu. Sosyal Sigortalar Kurumu, Sincan Matbaası Ankara, 2000; 49-50.
6. Balkan GE. Deliveries should be made under the control of health personnel to ensure the health of mother and child. *Population Issues in the World and Turkey. Health, Development and Environmental Perspectives*. Ed: Ayşe Akın Ankara, 1997; 41.
7. Balkan GE. Average number of children by education level of mothers in Turkey. *Population Issues in the World and Turkey. Health, Development and Environmental Perspectives* Ed: Ayşe Akın ANkara, 1997; 31.
8. Tunçbilek E. Bebeklerin çocukların ve annelerin beslenmesi. *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993*, Sağlık Bakanlığı. H.Ü. Nüfus Etütleri Enstitüsü Macro International Inc. Ankara, 1994; 114-5.
9. AAP, Work group on breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035-9.
10. Meyers D. Promoting and supporting breastfeeding. *Am Fam Physician* 2001; 64: 981-8.
11. Winikoff B, Myers D, Laukaran VH, Stone R. Overcoming obstacles to breastfeeding in a large municipal hospital: applications of lessons learned. *Pediatrics* 1987; 80: 423-33.
12. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Bölgelere ve eğitim durumuna göre emzirme Ankara 2000; 78-9.
13. Sinusas K. Gagliardi A. Initial management of breastfeeding. *Am Fam Physician* 2001; 64: 981-8.

Üç Yıllık Dönemdeki Amniyosentez Sonuçları

Biröl CENGİZÖĞLU, A. Yasemin KARAGEYİM, Bülent KARS,
Mustafa ALTUNDAG, Cem TURAN, Orhan ÜNAL

Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği - İSTANBUL

ÖZET

ÜÇ YILLIK DÖNEMDEKİ AMNİYOSENTEZ SONUÇLARI

Amaç: Perinatoloji polikliniğimizdeki 3 yıllık amniyosentez vakalarımızın değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: 01/01/1999 – 01/01/2002 tarihleri arasında amniyosentez uygulanmış 109 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 46 (% 42,2) hastaya ileri anne yaşı, 19 (% 17,4) hastaya ileri anne yaşı ve üçlü testte riskin yüksek çıkması, 34 (% 31,1) hastaya üçlü testte yüksek risk saptanması, 3 (% 2,7) hastaya ultrasonografi ile fetüste multipl anomaliler saptanması, 1 (% 0,9) hastaya ailede Down sendromu hikayesi anksiyetesi, 3 (% 2,7) hastaya ise daha evvel Down sendromlu bebek doğurma hikayesi üzerine, 2 (% 1,8) hastaya rekürren abortuslar nedeniyle, 1 (% 0,9) hastaya ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) gebeliği nedeniyle amniyosentez uygulandı.

Klasik Down sendromu ileri anne yaşı nedeniyle amniyosentez yapılmış 2 olguda saptandı. İki ileri anne yaşı, biri üçlü testte yüksek risk saptanması nedeniyle amniyosentez yapılan 3 olguda fenotipi etkilemeyecek kromozom anomalileri bulundu. Ultrasonografide multiple anomali nedeniyle amniyosentez yapılan 2 olguda 21. ve 24. gebelik haftalarında gebelik kaybı saptandı. Diğer gebelikler sağlıklı olarak sonlandırıldı.

Sonuç: İleri yaş gebeliklerinde Down sendromu görülme sıklığını % 3 bulduk. Amniyosentezi kabul etmeyen ileri yaş gebelerinde yapılan üçlü testte riskin yaş nedeni ile yüksek çıktığı ve bu nedenle yanıltıcı olduğu kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Fetal Karyotip, Amniyosentez, Gebeliğin İkinci Trimesteri

SUMMARY

THE RESULTS OF AMNIOCENTESIS FOR THREE YEARS

Objective: To evaluate the results of the amniocentesis performed in the last three years.

Methods: One hundred and nine patients to whom amniocentesis was performed between 01/01/1999 – 01/01/2002, were evaluated retrospectively.

Results: The amniocentesis indications were; advanced maternal age in 46 (% 42,2) patients, advanced maternal age and high risk encountered in the triple test in 19 (% 17,4) patients, high risk in the triple test in 34 (% 31,1) patients, multiple fetal anomalies determined by ultrasonography in 3 (% 2,7) patients, anxiety of positive family history for Down syndrome in 1 (% 0,9) patient, positive obstetric history for giving a birth with Down syndrome in 3 (% 2,7) patients, recurrent abortuses in 2 (% 1,8) patients, and ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) pregnancy in 1 (% 0,9) patient.

Classic Down syndrome is determined in 2 patients due to advanced maternal age. Three minor chromosomal abnormalities that do not effect the phenotype were determined. Two patients by whom multiple fetal anomalies were detected by ultrasonography, the amnion fluid culture results were normal but intra uterine fetal death was encountered in the 21. and 24. weeks of gestation. All the other pregnancies ended up with healthy fetusus.

Conclusion: In our series, the classic Down syndrome frequency with advanced maternal age was found to be 3%. We suggested that the high risk of triple test in advanced maternal age pregnancy was due to advanced age and was also misleading.

Key Words: Fetal Karyotype, Amniocentesis, Second Trimester of Pregnancy

Günlükte ileri anne yaşı gebeliklerinin artması ve üçlü testin klinik tarama testi olarak kullanılmasının yaygınlaşması, perinatoloji merkez-

lerinde prenatal tanı amaçlı yapılan amniyosentez ve kordosentez uygulamalarını arttırmaktadır. Yirminci gebelik haftasına kadar amnion sıvısından, daha sonraki dönemde de kordon kanından fetal hücre elde edilerek, fetal genotip hakkında % 90 oranında bilgi sahibi olunabilmektedir (1). Bu amaçla, gebeliğin ikinci trimesterinde, 3 yıldır kliniğimizde yapmakta olduğumuz karyotip amaçlı

Yazma Adresi: A. Yasemin KARAGEYİM

19 Mayıs Mah. Okur Sok. 6120 Kocayatağı İstanbul. PK: 34736

3.Obs. ve Jin.Ultrasonografi Kongresinde (19 Mayıs 2002)

sözde sunum olmuştur.

amniyosentez girişimlerini ve sonuçlarını değerlendirmek istedik.

YONTEM

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Semiha Şakir Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji polikliniğinde prenatal tanı amaçlı amniyosentez ve kromozom analizi yapılan 109 gebe retrospektif olarak; girişim endikasyonları, fetal prognoz, hücre kültürü başarısı ve genetik sonuçlar yönünden değerlendirildi.

Tüm olgular girişimden önce, girişim tekniği ve olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirildi ve tümüne genetik danışmanlık hizmeti verildi. Olgular önceden kan grubu, hepatit portörülüğü açısından araştırıldı. Girişimlerde General Electric Diasonics Synergy 3,5 MHz transabdominal probe'lu renkli Doppler ultrasonografi cihazı kullanıldı. Detaylı fetal ultrasonografi yapıp, plasenta lokalizasyonu belirlendikten sonra; 16-20 . gebelik haftalarında klasik amniyosentez kurallarına uyularak, hafta başına 1 ml. amnion sıvısı alındı (2). İşlem sonrası tüm olgular 1 saat sonra ultrasonografi ile kontrol edildi.

Fetal kanın sitogenetik incelenmesi özel bir genetik laboratuvarında yapıldı, Giemsa bantlama

teknigi kullanıldı. Her olgu için yeterli olduğu kabul edilen 25-50 metafaz plağı, kromozomlardaki sayısal ve yapısal düzensizlik yönlerinden değerlendirildi. Hücre kültür süreleri ortalama 14 - 20 gündü.

BULGULAR

Amniyosentez endikasyonlarının dağılımı aşağıda (Tablo 1) verilmiştir. İleri anne yaşı (yaş >35), amniyosentez grubunda önde gelen endikasyondur. Ondokuz hasta ileri anne yaşı nedeni ile teklif edilen amniyosentezi kabul etmeyerek üçlü test yaptırmış, fakat üçlü test sonuçlarında yüksek risk çıkması üzerine amniyosentez yaptırmaya ikna olmuşlardır.

Tüm örnekler ilk girişimde alınmış, sadece 1 vakada transplasental girişim uygulanmıştır. Hiçbir olgumuzda girişime bağlı komplikasyon gelişmemiştir. Yüzsekiz vakada amnion hücre kültüründe üreme olmuş, yalnızca 1 vakada üreme olmamıştır. Üreme olmayan bu olguya, detaylı ultrasonografide multipl anomaliler görülmesi üzerine 20. gebelik haftasında amniyosentez yapılmıştır. Karyotip verileme başarımlarımız % 99.1 (108 / 109) bulunmuştur.

Kromozom anomalisi saptanan olguların özellikleri aşağıda (Tablo 2) verilmiştir. Tüm seride kromozom anomalisi oranı % 4,5'tur (5 / 109).

Tablo 1. Amniyosentez Endikasyonları

ENDİKASYON	AMNİYOSENTEZ (N:109)	%
İleri anne yaşı	46	42,2
İleri anne yaşı + üçlü teste riskin yüksek çıkması	19	17,4
Üçlü teste yüksek risk	34	31,1
Fetaliste multipla anomaliler	3	2,7
Ailada Down Sendrom Hikayesi Anksiyetesi	1	0,9
Down Sendromlu çocuk doğuma öyküsü	3	2,7
Rakümen abortus öyküsü	2	1,8
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICS)	1	0,9

Tablo 2. Amniyosentezde Kromozom Anomalisi Saptanan Olgular (n=5)

KARYOTİP	YAŞ	GRAVİDA	YAŞAYAN ÇOCUK	GEBELİK HAFTASI	AMNİYOSENTEZ ENDİKASYONU	DOĞUM HAFTASI	PROGNOZ
1- 47, XY, +21 (Klasik Down sendromu)	38	2	1	19	İleri anne yaşı	23	Sonlandırıldı
2- 47, XY, +21 (Klasik Down sendromu)	36	2	1	18	İleri anne yaşı	21	Sonlandırıldı
3- 46, XY, inv (9) (p1q1)	43	4	2	17	İleri anne yaşı	38	Fenotip normal
4- 46, XY, inv (9) (p1q1)	25	1	0	18	Üçlü teste yüksek risk	39	Fenotip normal
5- 46, XX, 15 p +	39	5	2	19	İleri anne yaşı	37	Fenotip normal (Babada 46, XY 15 p+, ailevi geçiş)

Takiplerimizde; ultrasonografide multiple anomali saptanan (ilk olguda ensefalosel, diğer olguda başında asit ve hidrotoraks) ve amniyosentez yapıp kromozom analizi normal olan 2 olguda 21. ve 24. haftalarda intrauterin ölü fetüs saptanması üzerine gebelikleri sonlandırılmıştır. Ultrasonografide bilateral hidronefroz saptanıp kromozom analizinde türeme olmayan bir ve takiplere gelmeyen bir olguda fetal prognoz bilinmemektedir. Down sendromu saptanan 2 olgu da ailenin isteği üzerine 21. ve 23. gebelik haftalarında sonlandırılmıştır. Diğer gebelikler sağlıklı bebek doğumu ile sonuçlanmıştır.

TARTIŞMA

Amniyosentez bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. Genetik tanı amaçlı amniyosentezin 16 - 18. gebelik haftalarında uygulanması genel kabul görmüştür. Bu dönemde yapılan amniyosentezlerde işleme bağlı kayıp oranı 1/280 olarak verilmiştir (3).

Amniyosentez serimizde fetal hücre türetme başarısı % 99,1'dir, literatürdeki oran ile (% 99) uyumludur (2). Üreme olmayan hastada amniyosentez geç gebelik haftasında uygulanmış olup başarısızlık buna bağlanmıştır. Yayla ve ark. fetal hücre türetme başarısını % 92,7 olarak vermişler, kısmen düşük olan bu oranı kontamine örneklerle bağlamışlardır (1).

Serimizde bulduğumuz kromozom anomali oranı % 4,5 olup literatür ile uyumludur. Bu oranı Yayla ve ark. % 3,6 (1), Başaran ve ark. % 3,5 (4) bulduklarını yayınlamışlardır.

İkinci trimesterde detaylı ultrasonografik inceleme fetal anomalilerin tanısı açısından son derece önemlidir. Bu gebelik haftalarında fonksiyonel açıdan organ sistemleri geliştiğinden altta yatan patolojiler daha belirgin hale gelir (5). Ultrasonografide saptanan fetal anomalilerde bildirilen kromozom anomali oranı % 8,1 - 27,1'dir (1, 6). Bizim ultrasonografide anomali saptayıp kromozom anomali olasılığını düşündüğümüz 3 olguda yaptığımız amniyosentez sonucu birinde türeme olmazken diğerlerinde kromozom anomali saptanmamıştır. Fakat bu son iki olgu intrauterin fetus ölümü nedeni ile 21 ve 24. gebelik haftalarında sonlandırılmıştır. Üreme olmayan olguda 20. gebelik haftasında amniyosentez yapılmış olup türemedeki başarısızlık ileri gebelik haftasında yapılmasına bağlanmıştır. Bu olgu daha sonraki takiplere de gelmemiştir.

Materyal serum biyokimyasal tarama testleri gebeliğin 15 - 18. haftaları arasında maternal serumda bulunan ve anne fetus ünitesi tarafından salgılanan bazı biyokimyasal belirteçlere dayanılarak yapılan testlerdir (7). Prenatal dönemde tarama

testlerinin yapılmasının amacı, nöral tüp defekti ve genetik anomali açısından yüksek riskli grubu belirlemektedir (8). Testin en büyük avantajı rutin kullanıldığı takdirde genç annelerde Down sendromlu çocukların tespiti dezavantajı ise neticenin pozitif olduğu hallerde hastayı ve aileyi paniğe sevketmesidir. Estriol, AFP, hCG ile yapılan üçlü tarama testinin gebelik haftası ve hasta yaşı ile karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan yüksek riskli grupta yapılan karyotip tayinlerinde % 3,5 oranında kromozom anomali görülmüştür (9). Bizim serimizde bu oran % 2,9 (1 / 34) bulunmuş olup literatür ile uyumludur. İleri anne yaşı nedeni ile önerilen amniyosentezi kabul etmeyip, üçlü test yaptıran ancak yüksek risk saptanması üzerine amniyosentezi kabul eden olguların (n = 19) hiçbirinde kromozom anomalisine rastlanmamıştır. Marini ve ark. ileri anne yaşı olan gebelerde amniyosentez kararını vermenin üçlü test sonucu ile korele olmadığını ifade etseler de (10), bizim serimizde üçlü testte yüksek risk saptanan tüm ileri yaş gebeleri amniyosentezi kabul etmiştir.

Singh ve ark. ikinci trimesterde yapılan üçlü tarama testinin ileri anne yaşı olgularında Down sendromu için sensitivitesini % 0,8 yanlış pozitiflik oranı ile % 92,3 vermişlerdir. 35 yaşın altında ise tüm Down sendromlu vakaların % 2,2 yanlış pozitiflik oranı ile saptandığını belirtmişlerdir (11).

Rosen ve ark. ise üçlü tarama testi ile ileri yaş annelerde hiç bir Down sendromu teşhisinin atlanmadığını ve bu nedenle yapılan amniyosentezi % 60 azalttıklarını ifade etmişlerdir (12). Yalnız mozaik Down sendromu ve diğer kromozom anomalilerinin atlanabileceğini de eklemiştir. Bizim serimizde ise üçlü testte yüksek risk çıkan genç hastalarda bir minör kromozom anomali saptanırken, ileri yaşta üçlü testte yüksek risk çıkan hiçbir olguda kromozom anomali saptanmamıştır. Down sendromu saptanan 2 hastada da direk amniyosentez yapılmış olup üçlü test uygulanmamıştır.

İlerlemiş maternal yaş kromozom anomalileri için predizpozan bir faktördür (2). Serimizde ileri anne yaşında Down sendromu oranı % 3 (2 / 65), kromozom anomali oranı % 6,1 (4 / 65) olarak bulunmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak 20. gebelik haftasına kadar yapılan amniyosentez ile fetal hücre elde ederek fetal genotip hakkında % 99,1 oranında bilgi edinebildiğimizi belirledik. İleri yaş gebelerinde Down sendromu oranını % 3 bulduk. Amniyosentezi kabul etmeyen ileri yaş gebelerinde üçlü testte riskin yaş nedeni ile yüksek çıktığı ve bu nedenle yanıltıcı olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N. Amniyosentez ve kordosentez ile fetal karyotip tayini: 250 olguda sonuçlar. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 7: 255-8
2. Dragan A, Johnson MP, Evans MI. Amniocentesis. In: Evans MI (ed). *Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis*. Connecticut, Appleton and Lange, 1992: 191-200
3. Scott F, Peters H, Boogert T et al. The loss rates for invasive prenatal testing in a specialised obstetric ultrasound practice. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2002; 42: 55-8
4. Başaran S, Karaman B, Aydın K, Yüksel A. Amniotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler: 527 olguluk seri sonuçları. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1992; 6: 81-9
5. Lembet A. Erken gebelik döneminde genetik bozuklukların saptanması. In: Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed). *Obstetrik Maternal - Fetal Tıp & Perinatoloji*. Ankara, MN Medikal & Nobel, 2001: 232-41
6. Dallaire L, Michaud J, Melancon SB, Potier M, Lambert M. Prenatal Diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy. Their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. *Prenat Diagn* 1991; 11: 629-5
7. Madazlı B, Uludağ S, Şen C, Ocak V. Fetal Down sendromu tanısında üçlü tarama testinin yeri. *Yeni Tıp Dergisi* 1995; 12: 114-8
8. Ocak V, Gezer A, Mutlu H. Doğumsal anomalilerin bir bütün olarak taranmasında üçlü tarama testinin etkinliği. In: *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniği Beş Yıllık Ekinlikler Kitabı*. İstanbul, İÜ Basımevi ve Film Merkezi, 1999: 267-0
9. Ross HL, Elias S. Maternal serum screening for fetal genetic disorders. *Obstet Gynecol N Am* 1997; 33-47
10. Marini T, Sullivan J, Naeem R. Decisions about amniocentesis by advanced maternal age patients following maternal serum screening may not always correlate clinically with screening results. Need for improvement in informed consent process. *Am J Med Genet* 2002; 109: 171-5
11. Bahado-Singh R, Shahali S, Karaca M, Mahoney MJ, Cole L, Oz UA. The comprehensive midtrimester test: high sensitivity Down syndrome test. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 803-8
12. Rosen DJ, Kedar I, Amiel A et al. A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60 %. *Prenat Diagn* 2002; 22: 59-63

Preeklampşik ve Normal Gebelerde Plazma Fibronektin ve Plazma Trombomodulin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ziya ÇEBİ, Atilla ÇANKAYA, Levent YAŞAR, Kadir SAVAN
Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi - İSTANBUL

ÖZET

PREEKLAMPTİK VE NORMAL GEBELERDE PLAZMA FIBRONEKTİN VE PLAZMA TROMBOMODULİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Normal ve preeklampşik gebelerde plazma fibronektin ve trombomodulin düzeylerini karşılaştırmak ve preeklampsinin klinik şiddeti ile plazma fibronektin ve trombomodulin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak.

Yöntem: Bu prospektif klinik çalışmada, ikinci ve üçüncü trimesterde 20 normal gebe kadın, 21 hafif preeklampşik gebe kadın ve 22 ağır preeklampşik kadında plazma fibronektin ve trombomodulin düzeyleri ölçüldü. Normal gebeler ile preeklampşik gebelerin plazma fibronektin ve trombomodulin düzeyleri karşılaştırıldı. Preeklampsinin şiddeti ile plazma fibronektin ve trombomodulin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel analiz için student t testi kullanıldı.

Bulgular: Plazma fibronektin düzeyleri arasındaki fark hafif preeklampşik olgular ile kontrol grubu olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Ağır preeklampşik olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$). Hafif ve ağır preeklampşik gebelerin plazma trombomodulin düzeyleri normal gebelerden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Plazma fibronektin düzeyi preeklampsinin ağır formunu belirlemede trombomoduline oranla daha değerli görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Fibronektin, Trombomodulin.

SUMMARY

COMPARISON OF PLASMA THROMBOMODULIN AND FIBRONECTIN LEVELS IN PREECLAMPTIC AND NORMAL PREGNANTS

Objective: To compare plasma fibronectin and thrombomodulin levels in normal and preeclamptic pregnant women and to evaluate any correlation between plasma fibronectin and thrombomodulin levels and the severity of the preeclampsia.

Methods: In this prospective clinical study, plasma fibronectin and thrombomodulin levels were determined and compared in 20 normal, 21 mild preeclamptic and 22 severe preeclamptic pregnant women, all with in second or third trimester. Statistical analysis were performed by student t test.

Results: There was no difference at plasma fibronectin levels between mild preeclamptic and control groups. There was a statistically significant difference between the severe preeclamptic and control groups. Thrombomodulin levels in the preeclamptic pregnant were significantly higher than normal pregnancies.

Conclusion: Plasma fibronectin was more valuable than thrombomoduline for prediction of severe preeclampsia.

Key Words: Preeclampsia, Fibronectin, Thrombomodulin.

Preeklampsi bütün gebeliklerin %5-7'sinde gözlenir. Preeklampşik gebelerin yaklaşık %5'inde eklampsi gelişir. Preeklampsi ve eklampsi gebeliğin en önemli sorunlarından birisi olup ciddi fetal ve maternal sonuçlara yol açabilir. Gelişmek-

te olan ülkelerde anne mortalitesinin %30'undan preeklampsi ve eklampsi sorumludur. Roberts ve ark.(1) preeklampsiyi bir endotel hücre hastalığı olarak tanımlamışlardır. Bu görüşe göre hasara uğramış endotelde vazodilatatör bir ajan olan prostasiklinin sentezi azalmakta; vazokonstriktör bir ajan olan tromboksan'ın sentezi ise artmaktadır. Bu nedenle endotel hücre hasarının başlatığı değişiklik-

ler preeklampsinin klinik sendromu ile sonuçlanan koagülasyon sisteminin disfonksiyonel hale gelmesi ve damar içi sıvısının redistribüsyonuna neden olmaktadır.

Plazma fibronektin düzeyinin endotel harabiyetinin erken bir bulgusu olarak yükseldiği ve buna bağlı olarak hastalığın prognozu ile uygulanacak tedavinin yönlendirilmesinde önemli olduğu bildirilmektedir (2). Endotel yüzey glikoproteini ve trombinin katalizlediği protein C'nin aktivasyonunda kofaktör rol oynayan thrombomodulin'in, endotel hücre hasarından sonra dolaşıma geçtiği ve bu yönüyle endotel hasarının bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (3,4). Rappaport ve ark. (5) preeklampsideki endotelial hasarın biyokimyasal belirtecini tespiti ile hastalığın başlangıcı veya ağırlığı hakkında bilgi edinilmesinin klinik olarak yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Yine bir endotel yüzey glikoproteini olan trombomodulinin endotel hücre harabiyetinin moleküler bir belirteci olduğu tarif edilmiştir(6).

Bilindiği gibi preeklampsi ve eklampside hastalığın şiddetine bağlı olarak endotel hasarının yaygınlığı da artmaktadır. Çalışmamızda preeklampsi ve ağır preeklampsi tanısında plazma fibronektin ve plazma trombomodulin ölçümünün duyarlı bir laboratuvar göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağını ve tanı etkinliğini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Bu çalışma 1.10.1998 ile 28.02.1999 tarihleri arasında Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde prospektif olarak yapıldı. Gebe takip polikliniğimize başvuran olgulardan kontrol grubu (n=20), hafif preeklampsi grubu (n=21) ve ağır preeklampsi grubu (n=22) olarak toplam 63 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Esansiyel hipertansiyonlu olan, böbrek hastalığı olan ve diabetes mellitus tanısı konan olgular çalışma dışı tutulmuşlardır.

- 1. Kontrol Grubu:** Mevcut gebeliğinde veya önceki gebeliklerinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiş olan, sistemik bir hastalığı ve/veya gestasyonel diabetes mellitusu olmayan, normotansif, gebeliklerinin 2. veya 3. trimestresindeki 20 olgu bu gruba dahil edildi.
- 2. Hafif Preeklampsi Grubu:** Hastaneye başvurduğu anda EMR, EDT veya travayda olmayan, gebeliğinin 2. veya 3. trimestrinde olup en az 6 saat ara ile oturma pozisyonunda yapılan iki ölçümde kan basıncı 140/90 mmHg veya üzerinde olan olgular veya bazal kan basıncı biliniyorsa sistolik kan basıncında 30 mmHg ve diastolik kan basıncında 15mmHg veya daha fazla artış olan olgular ve ilave olarak proteinüri (rastgele idrar örneğinde $\geq 30\text{mg/dl}$ veya +1 ≤

proteinürisi) ve/veya ödem olan 21 olgu hafif preeklampsi grubuna dahil edildi.

- 3. Ağır Preeklampsi Grubu:** Hastanemize başvurduğu anda EMR, EDT veya travayda olmayan, gebeliğinin 2. veya 3. trimestrinde olup preeklampsi kriterlerine aşağıdaki bulgulardan bir veya birkaçı eklenen hastalar bu gruba dahil edildi: Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg; 24 saatlik idrarda 5 gr veya daha fazla veya dipstick idrar örneğinde +3, +4 proteinüri olması; oligüri (24 saatlik idrar çıkışının 500 ml'nin altında olması); başağrısı bilinç bulanıklığı veya görme bozukluğu; epigastrik ağrı; trombositopeni; karaciğer fonksiyon testleri ve/veya LDH'nin belirgin şekilde yüksek olması; siyanoz; pulmoner ödem. Bu grupta 22 olgumuz vardı.

Her üç gruptaki gebelerin yaşı, gebelik haftası ve gebelik sayısı kaydedildi. Tüm olgulara obstetrik ultrasonografik inceleme yapılarak tesbit edilen fetal biometrinin Naegele formülüne göre hesaplanan gestasyonel yaş ile uygunluğu kontrol edildi. Obstetrik ultrasonografide GE 400 Renkli Doppler USG (3,5 MHz transducer) (ABD) cihazı ile yapıldı. Plazma fibronektin ölçümü için [Nanorid (İngiltere) radial immunodifüzyon plaklar] ile radial immunodifüzyon yöntemi kullanıldı. Test için gebelerden 1/10 oranında sitratlı tüpe alınan kan örnekleri 1500 devirde 10 dakika santrifüje edilerek plazma elde edildi ve ilgili test işlemine sağlanan kalibratörler kullanılarak radyoimmunodifüzyon yöntemi ile ölçüm yapıldı.

Serum trombomodulini 2 monoklonal trombomodulin antikoru ile hazırlanmış, iki bölgeli ELISA yöntemi ile tesbit edildi [Stago (Fransa) Asserachrom Trombomodulin kiti]. Test için gebelerden 1/10 oranında sitratlı kan alındı ve 2500 devirde on dakika santrifüje edilerek plazma elde edildi.

Bulguların istatistiksel analizinde student t testi kullanıldı. Trombomodulin ve fibronektinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktivite oranları hesaplandı.

BULGULAR

Normal gebelerden oluşan kontrol grubunda (n=20) yaş ortalaması 24.4±5.92, hafif preeklampsi olgulardan oluşan grupta (n=21) yaş ortalaması 25.5±6.96 ve ağır preeklampsi olgulardan oluşan grupta (n=22) ise yaş ortalaması 23.3±4.77 olup gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). Normal, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi gebelerden oluşan 3 grubun gestasyonel yaş ortalamaları sırası ile 30.5±3.96, 30.9±3.18 ve 29.1±3.68 hafta olup yine gruplar arasında gestasyonel yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu

Tablo 1. Olguların Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	Kontrol Grubu (n:20)	Hafif Preeklampsi Grubu (n=21)	Ağır Preeklampsi Grubu (n=22)
Yaş (yıl)	24.4±5.92	25.5±6.96	23.3±4.77
Gestasyonel Yaş (hafta)	30.5±3.96	30.9±3.18	29.1±3.68
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115.8±12.33	147.3±6.82	159.7±13.31
Diastolik kan basıncı (mmHg)	69.25±7.48	92.8±4.89	102.9±8.26

Tablo 2. Olgulara Ait Laboratuvar Sonuçları

Laboratuvar Bulguları	Kontrol Grubu	Hafif Preeklampsi Grubu	Ağır Preeklampsi Grubu
Ürikasi (mg/dl)	3.47±0.60	4.42±0.52	6.11±0.40
Kreatinin (mg/dl)	0.76±0.1	0.85±0.08	1.03±0.31
LDH (IU/ml)	323.1±60.8	378.5±36.1	543.4±50.1
Htc (%)	31.6±3.54	31±2.62	34.3±1.83
SGOT (IU/dl)	10.9±1.82	12.2±3.33	26.1±10.0
SGPT (IU/dl)	20.75±3.32	20.85±4.0	36.7±11.8

($p>0.05$). Ortalama sistolik kan basıncı kontrol grubunda 115.8±12.23 mmHg, hafif preeklampsi grubunda 147.3±6.82 mmHg ağır preeklampsi grubunda 159.7±13.31 iken diastolik kan basıncı ortalamaları sırası ile 69.25±7.48 mmHg, 92.8±4.89 mmHg ve 102.9±8.26 mmHg idi. Tüm olguların klinik özelliklerine ait bulgular Tablo-1'de görülmektedir.

Ürik asit düzeyleri kontrol grubunda 3.47±0.6 mg/dl hafif preeklampsi grubunda 4.42±0.52 mg/dl ve ağır preeklampsi grubunda 6.11±0.4 mg/dl idi. Hem hafif hem de ağır preeklampşik olgulardan oluşan grupların ortalama ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Kreatinin düzeyleri kontrol, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarında sırası ile 0.76±0.1mg/dl, 0.85±0.08 mg/dl ve 1.03±0.31mg/dl olup hafif ve ağır preeklampşik grupların her ikisinde de ortalama kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).

LDH düzeyleri her iki preeklampşik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselmişti ($p<0.05$) ve ortalama LDH düzeyleri kontrol, hafif ve ağır preeklampşik grupta sırası ile 323.1±60.8 IU/ml 378.5±36.1 IU/ml ve 543.4±50.1 IU/ml idi. Ortalama hematokrit değeri kontrol grubunda %31.6±3.54, hafif preeklampşik grupta %31±2.62

ve ağır preeklampşik grupta %34.3±1.83 olarak tespit edildi. Hafif preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik tespit edilmezken, ağır preeklampşik grupta hematokrit düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Ortalama SGOT düzeyleri kontrol, hafif ve ağır preeklampşik gruplarda sırası ile 10.9±1.82 IU/dl 12.2±3.33 IU/dl ve 26.1±10.0 IU/dl iken SGPT düzeyleri yine aynı sıra ile 20.75±3.32 IU/dl 20.85±4.0 IU/dl ve 36.7±11.8 IU/dl idi. Hem SGOT hem de SGPT düzeylerinde ağır preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilirken ($p<0.05$) hafif preeklampsi grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Tüm olgulara ait laboratuvar bulguları Tablo 2'de görülmektedir. Kontrol grubunda ortalama trombomodülin düzeyi 31.6±9.09 ng/dl, hafif preeklampsi grubunda 39.9±4.41 ng/dl ve ağır preeklampsi grubunda 96.6±5.57 ng/dl idi. Kontrol grubuna göre preeklampşik olgulardan oluşan her iki grupta da trombomodülin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak yükselmişti ($p<0.05$). Ortalama fibronektin düzeyleri kontrol, hafif ve ağır preeklampşik gruplarda sırası ile 291±43 ug/dl, 297.1 36.0 ug/ml ve 454.5±56.5 ug/ml idi. Her iki preeklampşik grup arasında fibronektin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi ($p<0.05$).

Tablo 3. Serum Trombomodülin ve Fibronektin Düzeyleri

Laboratuvar Bulguları	Kontrol Grubu	Hafif Preeklampsi Grubu	Ağır Preeklampsi Grubu
Trombomodülin (ng/dl)	31.6±9.09	39.9±4.41	96.6±5.57
Fibronektin (ug/ml)	291±43.4	297.1±36.0	454.5±56.5

Tablo 4. Trombomodulinin Hafif ve Ağır Preeklampsi Ayırımında Etkinliği (Cut off 40 ng/dl)

	Ağır Preeklampşik Olgular	Hafif Preeklampşik Olgular	Toplam
≥40 ng/dl	22	12	34
<40 ng/dl	0	9	9
Toplam	22	21	43

Tablo 5. Trombomodulinin Hafif ve Ağır Preeklampsi Ayırımındaki Etkinliği (Cut off 50 ng/dl)

	Ağır Preeklampşik Olgular	Hafif Preeklampşik Olgular	Toplam
≥50 ng/dl	22	0	22
<50 ng/dl	0	21	21
Toplam	22	21	43

Hafif preeklampsi grubundaki artış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Ağır preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Trombomodulin ve fibronektin düzeylerine ait bulgular Tablo 3'te görülmektedir.

Trombomodulin düzeyinin hafif ve ağır preeklampsi ayırımını yapmada belirleyici olup olmadığı araştırıldığında 40 ng/dl ve 50 ng/dl'lik cut off sınırı için elde edilen sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktivite değerleri Tablo 4 ve 5'de görülmektedir. Cut off sınırı olarak 40 ng/dl alındığında trombomodulin düzeyinin hafif ve ağır preeklampsi ayırımında sensitivitesi %100, spesifisitesi %42.8, pozitif prediktivitesi %64.7 ve negatif prediktivitesi %100 olarak hesaplandı. Trombomodulin seviyesi için cut off sınırı 50 ng/dl alındığında ise trombomodulin düzeyinin hafif ve ağır preeklampsiyi ayırımındaki sensitivitesi %100, spesifisitesi %100, pozitif prediktivitesi %100 ve negatif prediktivitesi %100 olarak tespit edildi. Fibronektinin hafif ve ağır preeklampsi ayırımını yapmada belirleyici değerinin olup olmadığı araştırıldığında (cut off sınırı

300 mg/ml) için sensitivitesi %100, spesifisitesi %42.8, pozitif prediktivitesi %64.7 ve negatif prediktivitesi %100 olarak hesaplandı (Tablo 6). Fibronektin değeri cut off sınırı olarak 350 mg/ml alındığında hafif ve ağır preeklampsiyi ayırımındaki sensitivitesi %100, spesifisitesi %100, pozitif prediktivitesi %100 ve negatif prediktivitesi %100 olarak belirlendi (Tablo 7).

TARTIŞMA

Çalışmamızda ortalama trombomodulin düzeyini kontrol grubunda 31.6 ± 9.09 ng/dl, hafif preeklampsi grubunda 39.9 ± 4.41 ng/dl, ve ağır preeklampsi grubunda 96.6 ± 5.57 ng/dl olarak tespit ettik. Hafif ve ağır preeklampsi grubunun her ikisinde de trombomodulin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Yine hafif ve ağır preeklampşik gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ve ağır preeklampsi grubunda hafif preeklampsi grubuna oranla iki katından daha fazla yükselme görüldü. Trombomodulinin ağır preeklampsiyi belirlemede

Tablo 6. Fibronektinin Hafif ve Ağır Preeklampsiyi Ayırt Etmekteki Etkinliği (Cut off 300 µg/ml)

	Ağır Preeklampşik Olgular	Hafif Preeklampşik Olgular	Toplam
≥300 µg/ml	22	12	34
<300 µg/ml	0	9	9
Toplam	22	21	43

Tablo 7. Fibronektinin Hafif ve Ağır Preeklampsiyi Ayırt Etmekteki Etkinliği (Cut off sınırı 350 µg/dl)

	Ağır Preeklampşik Olgular	Hafif Preeklampşik Olgular	Toplam
≥350 µg/ml	22	0	22
<350 µg/ml	0	21	21
Toplam	22	21	43

40 ng/dl sınır değeri için sensitivitesi %100, spesifitesi %42,8, pozitif prediktivitesi %64,7 ve negatif prediktivitesi %100 iken sınır değeri 50 ng/dl olarak seçildiğinde bu değerler her bir parametre için %100 idi. Hsu ve ark. (3) tarafından yapılan bir çalışmada 34 preeklampşik ve 34 normotansif gebe serum trombomodulin seviyeleri açısından araştırılmıştır. Ağır preeklampsi grubundaki 14 olguda serum trombomodulin düzeylerini kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek tespit ederken, hafif preeklampsi grubundaki olgularda anlamlı bir yükselme tespit edememişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hem hafif hem de ağır preeklampşik grupta trombomodulin seviyeleri anlamlı derecede yükselmiş ancak hafif preeklampsi grubunda trombomodulin artışı hiçbir olguda 50 ng/dl'dan fazla olmamıştır. Çalışmamızda serum trombomodulin düzeyinin endotelial hasarın ciddiyeti ile orantılı olduğu yönündeki diğer çalışmalar doğrular nitelikte bulgular tespit edilmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olan fibronektin hemostaz ve doku onanında önemli bir rol oynar. Preeklampside endotel hasarın, endotelden artan sentez, artmış trombosit kullanımı, ve fibronektin metabolizmasındaki bozukluklar kanda fibronektin düzeyinin yükselmesine neden olur. Preeklampşik gebelerde fibronektin seviyelerindeki artışı bildiren bir çok çalışma mevcuttur (7,8).

Çalışmamızda ortalama fibronektin düzeylerini kontrol grubunda 291 ± 43.4 ug/ml, hafif preeklampsi grubunda 297.1 ± 36.0 ug/ml, ağır preeklampsi grubunda 455 ± 56.5 ug/ml olarak tespit ettik. Kontrol grubu ve hafif preeklampsi grubu arasında fibronektin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken ağır preeklampsi grubunda fibronektin düzeylerinin her iki gruba göre anlamlı olarak artmış olduğunu tespit ettik. Brubaker ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada gebe olmayan normotansif 10 kadın, travayda olmayan 23 normotansif gebe, travayın latent fazında olan normotansif 29 gebe ve farklı gestasyonel yaşlarda travayın aktif fazında hafif veya ağır preeklampsili 40 kadında serum fibronektin tayini yapılmıştır. Ortalama fibronektin seviyeleri gebe kadınlarda gebe olmayanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Preeklampşik ve ağır preeklampşik gebelerde ise serum fibronektinde normotansif gebelere oranla daha yüksek bir artış tespit edilmiştir. Çalışmamızda normal gebelerle hafif preeklampşik gebeler arasında fibronektin seviyeleri açısından anlamlı fark bulunmazken, ağır preeklampşik gebelerde her iki gruba göre anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Brubaker ve ark.(7) preeklampsi grubundaki olgular hafif ve ağır olarak ayırmamış olmalarına rağmen bu gruptaki hastaların ortalama fibronektin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek bulunması bu grupta bulunan ağır preeklampşik

hastalardaki çok yüksek serum fibronektini ile açıklanabilir.

M. Shaaraway ve H. E. Didy'nin (9) yaptığı bir çalışmada 15 ağır preeklampşik, 10 eklampşik ve 20 normotansif sağlıklı kadında trombomodulin, plasminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI/I) ve fibronektin düzeyleri araştırılmıştır. Hem trombomodulin hem PAI/I, hem de fibronektinin preeklampsi şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı, trombomodulinin hafif preeklampside anlamlı olarak artış göstermeyen tek parametre olduğu tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda ise hem trombomodulin hem de fibronektin için belirli değerler sınır alındığında, ağır preeklampsii belirlemede son derece değerli olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde benzer sonuçlar bildiren başka çalışmalar da mevcuttur. Yaptığımız çalışmada ağır preeklampside gerek trombomodulin gerekse fibronektin seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiğini tesbit ettik. Bu sonuçlar endotelial hasara bağlı trombomodulin ve fibronektin düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar ile uyumlu olup gebeliğin prognozu hakkında önemli fikir vermektedir. Fibronektin ve trombomodulin için sırası ile 350 ug/ml ve 50 ng/dl'lik cut off değerlerinin ağır preeklampsi ayırımında %100'lük tanısal değere sahiptir.

Ağır preeklampsinin tanısı hem maternal hem de fetal prognoz açısından çok önemlidir. Endotelial hasarın göstergesi olan bu iki belirtecin yükselmesinin preeklampsinin şiddetinin belirlenmesi ve obstetrisyeni yönlendirme konusunda önemli bir parametre olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Roberts GM, Taylor RN, Musci JN, Rodgers GM, Hubel CA. Preeclampsia: a disorder of the endothelial cells? *Gynecology* 1992; 25: 2-6
2. Pignot S, Busine A. Fibronektin: an early marker of preeclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1989; 18:867-70
3. Hsu CD, Iriye B, Johnson TR, Witter FR, Hong SF, Chan DW. Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 148-9
4. He S, Bremme K, Blomback M. Can the laboratory assay of protein C activity assist in monitoring the hemostatic function in pre-eclampsia? *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 127-32
5. Rappaport VJ, Hirata G, Yap HK, Jordan SC. Antivascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 138-46
6. Minamaki H, Takahashi T, Izumi A, Tamada T. Increased levels of plasma thrombomodulin in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 36: 208-10
7. Brubaker DB, Ross MG, Marinoff D. The function of elevated plasma fibronektin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 526-31
8. Stella A, Babbo GI, Grella PV. Endothelial damage and blood coagulation activation in preeclampsia. *Minerva Ginecol* 1998; 50: 463-8
9. Shaaraway M, Didy HE. Thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor type I (PAI-I) and fibronektin as biomarkers of endothelial damage in preeclampsia and eclampsia. *Gynaecol Obstet* 1996; 55: 135-39

Normal Gebelikte Lipid Değişiklikleri

Ahmet GÖÇMEN, Tülin AKSEBZECİ
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - GAZİANTEP
Kayseri Doğumevi - KAYSERİ

ÖZET

NORMAL GEBELİKTE LİPPİD DEĞİŞİKLİKLERİ

Amaç: Gebelikte serum lipid profilindeki değişiklikleri araştırmak.

Yöntem: Sağlıklı 90 gebede, serum total kolesterol, trigliserid, LDL (Low Density Lipoprotein), HDL (High Density lipoprotein) seviyeleri ölçüldü. Kontrol grubu olarak, gebe olmayan reproduktif dönemde bulunan 30 sağlıklı kadın alındı.

Bulgular: Gebe kadınlarda 2. trimesterde trigliseridler, 3. trimesterde ise trigliseridler ile birlikte total kolesterol ve HDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Üçüncü trimesterde total kolesterolde % 47, trigliseridlerde % 40, HDL'de % 10 yükselme tesbit edildi. İstatistiksel olarak total kolesterol/HDL oranında anlamlı farklılık bulunamazken, 3. trimesterde LDL/HDL oranı kontrol grubundan düşük bulundu.

Sonuç: Gebeliğin 2. yarısında görülen hiperlipidemi gebeliğin fizyolojik bir değişimi olarak ortaya çıkar ve sık görülür.

Anahtar kelimeler: Lipidler, Gebelik

SUMMARY

THE CHANGES OF LIPIDS PROFILE IN NORMAL PREGNANCY

Objective: To investigate the changes of lipids profile in normal pregnancy.

Methods: The fasting serum concentration of total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins (LDL), and high density lipoproteins (HDL) were measured in 90 healthy pregnant women and in a control group of 30 non-pregnant reproductive age women at the same.

Results: Triglycerides were significantly elevated during the second trimester. Total cholesterol, HDL and triglycerides were significantly elevated during the third trimester. The ratios of total cholesterol to HDL statistically were not different. The ratios of LDL to HDL were significantly decreased.

Conclusions: Hyperlipidemia is found in the second half of pregnancy. This is a physiological response to pregnancy and a common finding during pregnancy.

Key words: Lipids, Pregnancy

Gebelikte serum lipid ve lipoprotein seviyelerinde değişiklikler olduğu bildirilmektedir (1,2). Gebelikte lipidlerdeki en bariz artış, serum trigliseridlerinde görülür, ayrıca total kolesterolde de artış dikkati çeker. Gebelik, alkol, östrojenler ve steroidler hiperlipidemiye yol açar (3). Özellikle trigliseridlerde olmak üzere gebelikte serum lipidlerinde düşme olması, hippoöstrojenizm veya diğer sebeplere bağlı olan gebelikte metabolik cevapta bir maladaptasyonu gösterir. Bazı yazarlar gebelikte görülen hiperlipidemiyi veya gebelik sayısının artmasının, aterogenezi artırabileceğini bildirmektedirler (4). Ancak gebelikte sadece trigliseridler ve LDL'de artış olmayıp aynı zamanda HDL'de de artış olduğu ve bu artışa bağlı olarak da aterogenik etkinin engellendiği bildirilmektedir (1,2,5). Buna

karşın HDL'de artışın olmadığını bildirenler de vardır (6). Gebelikte lipidlerdeki değişimin sebebi bilinmemekte ancak hormonal değişimin sonucu olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (7).

Bu çalışmanın amacı, gebeliğin değişik trimesterlerinde serum lipidlerinde değişimin olup olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEM

Çalışmaya 90 sağlıklı gebe dahil edildi. Her trimester için (12, 22 ve 32. gebelik haftalarında) 30 gebenin serumları alındı. Kontrol grubunu sağlıklı ve gebe olmayan, reproduktif dönemde bulunan, oral kontraseptif ya da lipid profilini olumsuz etkileyecek bir ilaç kullanmayan 30 kadın oluşturdu.

Venöz kan örnekleri sabah aç iken alındı, santifüj edilerek serumları elde edildi. Serum total kolesterol ve trigliseridler otoanalizörde (Abbott II Spectrum) ölçüldü. HDL ve LDL elektroforez

Tablo 1. Serum lipid seviyeleri (mg/dl)

	Kolesterol	LDL	HDL	Trigliserid
Kontrol (n:30)	140.9±28	49.5±6.2	26.6±6.1	140.9±29
1. Trimester (n:30)	175.3±48.5	54±10.6	31±7.4	144.9±29
2. Trimester (n:30)	169.5±48.1	49±8.6	29.7±7.7	194.4±82.9*
3. Trimester (n:30)	206.7±52.3**	51±11.4	31.2±5.3*	196.7±80.6**

* p<0.05

** p<0.01 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır)

Tablo 2. Lipoprotein oranları

Oran	Kontrol	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
Kolesterol/HDL	5.5±1.6	5.1±3.4	7.8±5.9	6.6±2.9*
LDL/HDL	1.9±0.5	1.8±0.7	1.7±0.9	1.6±0.4*

* p<0.05 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır)

(Beckman Appraise Densitometer System) ile çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme için Standart Student's t testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunda 2. trimesterde sadece trigliseridlerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenirken, 3. trimesterde total kolesterol, HDL ve trigliseridlerde anlamlı artış tesbit edildi (Tablo 1).

Üçüncü trimesterde total kolesterolde % 40, HDL'de % 19, LDL'de % 10 artış tesbit edildi. Aterojenite indeksleri Tablo 2'de verilmiştir. Üçüncü trimesterde total kolesterol/HDL oranı anlamlı derecede artarken, LDL/HDL oranı anlamlı derecede azalmıştır (p<0.05). Ancak bu oranlarda gerek 1. trimester, gerekse 2. trimesterde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Birçok çalışmada normal gebelik esnasında serum lipidlerinde değişiklikler olduğu bildirilmektedir (1,2,5,8,9,10). Belo ve arkadaşları ile Qureshi ve arkadaşları normal gebelerde trigliseridler, total kolesterol, LDL ve HDL'de artış olduğunu (11,12) bildirirken, Jimenes ve arkadaşları (6) ile Choi ve arkadaşları (13) trigliseridler, total kolesterol ve LDL'nin gebelik haftaları ilerledikçe arttığını, HDL'nin ise değişmediğini bildirmişlerdir. Aheneku ve arkadaşları ise gebelikte total kolesterol ve LDL'nin arttığını ancak HDL ve HDL/Total kolesterol oranının azaldığını bildirmişlerdir (14).

Çalışmamızda özellikle 3. trimesterde total kolesterol, trigliserid ve HDL'de anlamlı artış tesbit

edilmiştir. İkinci trimesterde ise sadece trigliseridlerde anlamlı artış tesbit edilmiştir. Gebelerde total kolesterol ve LDL kolesteroldeki belirgin artış, hiperkolesterolemi göstergesi olarak kabul edilmektedir (15). Düşük lipoprotein konsantrasyonlarının gebelik için bir öneme sahip olup olmadığı bilinmemektedir. İkinci ve üçüncü trimesterde lipidlerde artış olması, maternal organların gebeliğe adaptasyonun bir sonucu olarak kabul edilmektedir. Trigliseridlerdeki artış, maternal enerji ihtiyaçları için yağ asitlerinin kullanımını sağlar ve böylece glukoz fetus için saklanır (16). Enerji metabolizmasının major substratı olan trigliseridlerdeki belirgin bir azalma, gebeliğin artmış ihtiyaçlarına maternal organizmanın maladaptasyonunun bir göstergesi olabilir. Kolesterol steroid hormonların sentezinde kullanılır. Hipokolesterolemi gebede, plazma östrojen ve progesteron konsantrasyonunda azalmaya yol açar (17).

LDL aterojenik etkili iken, HDL antiaterojenik etkiye sahiptir. Bu yüzden lipid profilinin aterojenitesini tesbit etmede, bu iki lipid fraksiyonlarının oranları kullanılmaktadır. Hiperkolesterolemi aterojenik olup, koroner kalp hastalığı riskini artırır (17).

Martin ve arkadaşları, gebelikte aterojenik bir lipid profilinin ortaya çıktığını ancak bu değişikliklerin anne üzerindeki etkilerinin bilinmediğini bildirmişlerdir (19).

Gebelikteki hiperlipideminin aterojenik risk taşıyıp taşımadığı net olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar, LDL'deki artışla beraber HDL'nin de arttığını ve bunun aterojenik etkiye engel olduğunu bildirirken (11,12) bazı çalışmalarda ise HDL'de artış olmadığı hatta azalma olduğu ve HDL/Total kolesterol oranının azaldığı ve sonuçta aterojenik

riskte artış olduğu bulunmuştur (13,14).

Çalışmamızda 3. trimesterde total kolesterol/HDL oranı yükselmiş ve böylece aterosjenik riskte artış bulunurken, LDL/HDL oranında azalma tesbit edilmiştir ki bu da aterosjenik riski azaltan bir bulgudur.

Sonuç olarak, normal gebelikte lipid profilinde artış yönünde değişiklikler olmaktadır ve gebelik haftası ilerledikçe bu artış belirginleşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ordovas JM, Pocovi M, Grande F. Plasma lipids and cholesterol esterification during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 20-5.
2. Piechota W, Staszewski A? Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45: 27-35.
3. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia *Med Clin North Am* 1994; 78: 117-41.
4. Bengtson C, Rybo G, Westerberg H. Number of pregnancies, use of oral contraceptives and menopausal age in women with ischemic heart disease, compares to a population sample of women. *Acta Med Scand* 1973; 549: 75-81.
5. Fahraeus L, Larsson Cohn V, Wallentin L. Plasma lipoproteins including high density lipoprotein subfraction during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 468-72.
6. Jimenes DM- Pocovi M, Ramon-Cajal et al. Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1988; 25: 158-64.
7. Punonen R. The relationship between serum oestradiol levels and serum triglyceride, cholesterol and phospholipid levels in normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 84: 834-45.
8. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:165-70.
9. Dormday JM, Postle AD. Lipids metabolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 211-5.
10. Mazurkiewicz JC, Watts GF, Warburton FG, Slavlin BM, Lowy C, Koukkou E. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in pregnant non-diabetic patients. *J Clin Pathol* 1994; 22: 107-11.
11. Belo L, Caslake M, Caffney D, Santos-silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A- Rebelo I. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002; 162: 425-32.
12. Quereshi IA, Xi XR, Pasha N, Zheng HA, Huang YB, Wu XD. Hyperlipidemia of normal pregnancy in Karachi-Pakistan Kaohsiung *J Med Sci* 1999; 15: 529-35.
13. Choi JW, Pai SH. Serum lipid concentrations change with serum alkaline phosphatase activity during pregnancy. *Ann Clin Lab Sci* 200; 30: 422-8.
14. Ahaneku JE, Adinma JI, Nwosu OB, Ahaneku GI, Farotimi A, Analike R. Lipid and lipoprotein cardiovascular risk factor changes during normal pregnancy in Africans. *Eur J Obstet Reprod Biol* 199; 82: 53-5.
15. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl Pw et al. Population based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to no-pregnant women classified by sex hormone usage. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 626-37.
16. McDonald-Gibson RG, Young M, Hytten FE. Changes in plasma of non esterified fatty acids and serum cholesterol in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82: 460-64.
17. Parker CR Jr, Lingworth DR, Bissonette J et al. Endocrine changes during pregnancy in patient with homozygous familial hypobetalipoproteinemia *N Eng J Med* 1986; 314: 557-74.
18. Rudel LL, Parks JS, Johnson FL. Low-density lipoproteins in atherosclerosis *J Lipid Res* 1986; 27: 465-78.
19. Martin U, Davies C, Hayavi S, Hartland A, Dunne F. Is normal pregnancy atherogenic? *Clin Sci* 199; 96: 421-5.

Parazitozlu ve Parazitozu Olmayan Gebelerde Hemoglobün ve Hematokrit Değerlerinin Karşılaştırılması

Abdülaziz GÜL, Hasan YILMAZ, Muzaffer ŞENGÜL, Mansur KAMACI, Mustafa H.SUCAKLI
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - VAN

ÖZET

PARAZİTOZLU VE PARAZİTOZU OLMAYAN GEBELERDE HEMOGLOBÜN VE HEMATOKRİT DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışma, Van ili kırsal ve kent kesimindeki gebelerde parazitoz yaygınlığını saptamak, parazitozu olan (Parazitli Grup; PG) ve parazitozu olmayan (Kontrol Grubu; KG) gebelerdeki klinik ve hematolojik sonuçların karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Yöntem: Saha taramasında 172 gebe kadından dışkı örnekleri alındı, sosyodemografik özellikleri ve klinik şikayetleri kaydedildi, ayrıca hemogram değerlerini araştırmak için 2 cc EDTA'lı hemogram tüpüne kan örnekleri alındı. Dışkı örnekleri aynı gün toplandı ve Parazitoloji laboratuvarında nativ-lugol, trikrom boyama, formol-eter ile çöktürme ve çinko sülfat ile yüzdürme yöntemleriyle incelendi. Alınan kan örnekleri alındıktan sonra 3 saat içinde STKS Coulter kan sayım cihazında çalışıldı.

Bulgular: Dışkı örnekleri incelenen 172 gebe kadından 63'ünde (%36.62) parazitoz saptandı. Bunların 41'inde tek bir parazitoz, 22'sinde ise iki parazitoz birden mevcuttu. PG ile KG arasında yaş, gravida, parite, abortus, ölü doğum ve kürtaj sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). KG'nun ortalama hemoglobün değerleri 11.90 mg/dl, hematokrit değerleri 37.80, PG'nda ise bu oranlar sırasıyla 11.54 mg/dl ve 36.01 olarak saptandı. KG'nun PG'a oranla ortalama hemoglobün ve hematokrit değerleri daha yüksek olmasına karşın, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Parazitlerin çoğunluğunu Entamoeba coli ve Ascaris lumbricoides (%85,74) oluşturdu. PG'ta saptanan klinik semptomlar, KG'na göre daha sık ve daha belirgindi ($p<0.05$).

Sonuç: Bu araştırmada, parazitözlerin kan değerleri üzerine olumsuz etkisi saptanmış olmasına karşın, PG ile KG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gebelik süresince görülen mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, iştah değişiklikleri gibi şikayetlerin barsak parazitözlerinde de görülmesi nedeniyle, gebelikte parazitözlerin gözden kaçtığı, bu nedenle parazitözlerin kliniği hakkında gebelerin eğitilmeleri gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Parazitoz, Hematolojik değerler.

SUMMARY

THE COMPARISON OF HEMOGLOBİN AND HEMATOCRİT VALUES IN PREGNANTS WITH AND WITHOUT PARASİTOSİS

Objective: It was aimed to detect the prevalence of parasitosis among pregnant women living in the city of Van and its rural areas, and to compare clinical and hematological results of pregnant women who have parasitosis (Parasitosis Group, PG) with those who have not (Control Group, KG).

Methods: The stool samples of 172 pregnant were taken by during. Socio-demographic characteristics and complaints of them were recorded and 2 cc of blood samples were drawn into tube containing EDTA. Stool samples were examined by native-lugol, trichrom staining, sedimentation and flotation methods. The blood samples were analyzed by STKS Coulter machine within 3 hours.

Results: Parasitosis was detected in 63 (%36.62) of stool samples of 172 pregnant women. Either one or two parasites were identified in 41 and 22 of these 63 pregnant, respectively. There was no statistically important difference between PG and KG by means of age, number of gravida, parity, abortions, D&C and stillbirths ($p>0.05$). Me-

an hemoglobin and hematocrit values in PG versus KG were 11.5 versus 11.54 mg/dl and 37.8 versus 36.1, respectively. Statistically, no important difference was detected between the two groups by means of hemoglobin and hematocrit values ($p>0.05$). 85.7% of identified parasites were either *Entamoeba coli* or *Ascaris lumbricoides*. The clinical symptoms were more common and evident in PG than KG.

Conclusion: In this study, while a small effect of parasitosis on blood values was observed, there was no statistically significant difference between the two groups. The symptoms including nausea, vomiting, abdominal pain, change in appetite during pregnancy can also be seen in parasitosis. Therefore, parasitosis can not be diagnosed in pregnant women clinically. To our opinion, pregnant women should be trained about symptoms related to parasitosis ($p<0.05$).

Key Words: Pregnancy, Parasitosis, Hematological parameters.

Barsak parazitozları özellikle alt yapısı yetersiz ve sosyo-ekonomik düzeyleri düşük toplumlarda insanların en önemli hastalıkları arasında yer alır (1,2) ve parazitlerin yol açtığı hastalıklar, dünyada en yaygın hastalık türleridir (3). Yapılan istatistiksel çalışmalara göre dünyada ortalama her dört insandan birinde bağırsak paraziti enfeksiyonu vardır. Ancak bu genel görüntüm gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (4). Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon ve parazitler hastalıkları gelişmiş olan ülkelere göre yaklaşık 35 misli daha fazladır (3). Türkiye ise parazit yoğunluğu bakımından ikinci sıklıkta parazit görülen ülkeler arasında yer almaktadır (5).

Parazitözlu hamile kadınlarda iştahsızlık, mide bulantısı ve kusma gibi nedenlerle gıda maddelerinin yeterince alınmaması ve parazitözler nedeniyle alınan gıda maddelerinden de vücudun yeterince yararlanmamasına bağlı olarak, anemi başta olmak üzere çeşitli bozuklukların oluşma riski daha yüksektir. Barsak parazitözleri klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, iştah değişiklikleri gibi gebelikte de görülebilecek benzer semptomlara yol açabilmektedir (1,2).

Bu çalışma, Van ili kent ve kırsal kesimlerdeki gebelerde parazitözün önemini saptamak, parazitözü olan ve olmayan gebelerdeki klinik ve hematolojik sonuçları karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

YONTEM

Bu çalışmada, Van ili kent ve kırsal kesimlerdeki haneler tek tek gezilerek hamile kadınların olup olmadığı soruldu. Gebe kadınlara üzerinde isimleri yazılı dışkı kapları dağıtıldı ve aynı gün toplandı. Parazitözlerin gebe hemogram değerlerine etkisini araştırmak için 2 ml EDTA'lı hemogram tüpüne kan örnekleri alındı. Bütün örnekler, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde çalışıldı. Kan örnekleri en geç üç saat içerisinde Hematoloji Laboratuvarına getirilerek, Coulter STKS marka kan sayım cihazında hemoglobin ve hematokrit değerleri saptandı. Dışkı örnekleri ise aynı gün Parazitoloji Laboratuvarında direkt (serum fizyolojik ve lugol ile), trikrom boya-

ma, formol-eter ile çöktürme ve çinko sülfat ile yüzdürme yöntemleriyle incelendi.

Çalışma sırasında gebe kadınların sosyodemografik özellikleri ve klinik şikayetleri kaydedildi. Bu çerçevede hastaların özellikle sağlık kuruluşları ile olan ilgileri soruldu. Bu çalışmada parazitöz saptanan gebelerin bulunduğu grup Parazitli Grup (PG), parazitöz saptanmayan gebelerin bulunduğu grup ise, Kontrol Grubu (KG) olarak adlandırıldı. PG ile KG'nun hematolojik ve klinik parametreleri student t testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Araştırmada dışkı örnekleri incelenen toplam 172 hamile kadının 63'ünde (%36.62) parazitöz saptandı. Sosyodemografik özellikleri incelendiğinde (Tablo 1) PG ile KG arasında yaş, gebelik haftası, gravida, parite, abortus, ölü doğum ve kürtaj sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PG'ta bulunan gebelerin büyük kısmının, gebeliğin ikinci (% 44.4) ve üçüncü (% 44.4) trimesterinde olduğu saptandı.

Araştırmada 41 olguda tek bir parazitöz, 22 olguda ise iki parazitöz birden saptandı (Tablo 2). *A.lumbricoides* ve *E.coli*, en sık (%85,74) saptanan ve diğer parazitlere en sık eşlik eden (Tablo 3) parazitlerdi. Parazitözlerin cinsi ile kan değerleri arasında ilişki saptanmadı.

KG'ndaki gebelerin PG'taki gebelere oranla ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri daha yüksek olmasına karşın, her iki grup arasında ista-

Tablo 1. Parazitli Grup ile Kontrol Grubun Sosyodemografik Özellikler

Sosyodemografik özellikler	Parazitli Grup	Kontrol Grup
Yaş	25.01±5.11	25.10±6.02
Gebelik haftası	23.08±10.08	24.80±10.65
Gravida	4.56±3.12	3.93±2.70
Parite	2.69±2.378	2.10±1.92
Abortus	0.22±0.61	0.24±0.71
Ölü doğum	0.56±1.15	0.47±0.84
Kürtaj	0.11±0.44	0.29±1.21

İstatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)

Tablo 2. Parazitli Grup'ta Saptanan Parazitler ve Sıklığı

Parazitin cinsi	Sayı ve oranları
Ascaris lumbricoides	27 (%42.85)
Entamoeba coli	27 (%42.85)
Blastocystis hominis	15 (%23.80)
Iodamoeba butschlii kisti	10 (%15.87)
Trichuris trichiura	4 (%6.34)
Giardia intestinalis kisti	3 (%4.76)
Taenia saginata yumurtası	2 (%3.17)
Hymenolepis nana yumurtası	1 (%1.58)
Entamoeba histolytica	1 (%1.58)
Toplam Parazitli Hasta Sayısı	63 (%36.62)
İki parazitli olan	22 (%12.80)

Tablo 3. İki Parazit Tespit Edilen Gebelerdeki Parazitlerin Dağılımı

I. parazit	II. parazit	Sıklığı
Ascaris lumbricoides	Entamoeba coli	9 (%5.2)
Ascaris lumbricoides	Blastocystis hominis	3 (%1.7)
Entamoeba coli	Iodamoeba butschlii kisti	3 (%1.7)
Iodamoeba butschlii kisti	Blastocystis hominis	2 (%1.2)
Entamoeba coli	Blastocystis hominis	2 (%1.2)
Ascaris lumbricoides	Iodamoeba butschlii kisti	1 (%0.6)
Ascaris lumbricoides	Trichuris trichiura	1 (%0.6)
Ascaris lumbricoides	Taenia saginata	1 (%0.6)
Toplam		22 (%12.80)

Tablo 4. Parazitli Grup ve Kontrol Gubunda Saptanan Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri

	Ortalama hemoglobin değerleri	Ortalama hematokrit değerleri
PG	11.54±1.47	36.01±4.39
KG	11.90±1.76	37.28±3.99

İstatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p>0.05)

Tablo 5. Parazitli Grup ve Kontrol Gubunda Klinik Şikayetlerinin Sıklığı

Şikayeti	Kontrol Grup	Bir parazitli saptananlar	İki parazitli saptananlar
Karın ağrısı	46 (%42.2)	45 (%71.4)	16 (%69.6)
Bulantı	46 (%42.2)	34 (%54.0)	9 (%39.1)
Kusma	30 (%27.5)	32 (%50.8)	10 (%43.5)
İştahsızlık	37 (%33.9)	39 (%61.9)	11 (%47.8)
Salya akması	40 (%36.7)	28 (%44.4)	7 (%30.4)
Burun akıntısı	19 (%17.4)	18 (%28.6)	7 (%30.4)
Halsizlik	63 (%57.8)	50 (%79.4)	17 (%73.9)
Kaşınç	32 (%29.4)	35 (%55.6)	12 (%52.2)
Çarpıntı	54 (%49.5)	49 (%77.8)	20 (%87.0)
Kol bacak ağrısı	53 (%48.6)	48 (%76.2)	18 (%78.3)
Ağız tatsızlığı	37 (%33.9)	41 (%65.1)	15 (%64.8)
İshal	10 (%9.2)	6 (%9.5)	3 (%13.0)

Kontrol grubuna göre parazitli olan grupta klinik semptomlar anlamlı olarak belirlendi (p<0.05). Bir parazitli olan grup eli iki parazitli olan grup arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (p>0.05)

tistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4).

Çalışmada, bölgenin sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasına karşın, gebe kadınların başta sağlık ocakları olmak üzere, sağlık kurumlarına özellikle bulantı, kusma, iştahsızlık, güçsüzlük gibi şikayetlerle başvurarak, genellikle demir preparatı başta olmak üzere diyet yönünden tedavi aldıkları ve parazitolojinin ihmal edildiği saptandı.

PG'ta klinik semptomlar daha fazla görülmekle birlikte (p<0.05), bir veya iki parazitli saptanan kişilerin benzer klinik tablo oluşturdukları gözlemlendi (Tablo 5).

TARTIŞMA

Gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi yurdumuzun da en önemli sağlık sorunlarından birisi barsak parazitizmidir. Bu konuda çok çeşitli çalışmalar yapılmasına karşın, barsak parazitizmiyle ilgili olarak de barsak protozoonlarının kan tablosu ve serum demir düzeyleriyle olan ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır (6). Koltaş ve ark.(7), ilkököl çocuklarında yapmış oldukları çalışmada barsak parazitlerinin; serum demiri, transferrin saturasyonu ve serum ferritin değerini düşürdüğü, total demir bağlama kapasitesini ise yükselttiği, dolayısıyla konakta demir eksikliğine

neden olduğunu tespit etmişlerdir. Van'da 7-14 yaş grubundaki ilkokul çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada (8), *A.lumbricoides* tespit edilen 72 çocukta Hb ve Hct, değerleri anlamlı olacak düzeyde düşük bulunmuştur. Çengelli solucanlar, *A.lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia saginata* ve *Hymenolepis nana*'nın demir eksikliğine neden olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Ancak anemi ortaya çıkmadan da parazitlerle sekonder demir metabolizması bozukluğu olabileceği bildirilmiştir (9). Bu çalışmada serum demir ve demir bağlama kapasitesi ölçülmemiş olup, hemoglobinin ve hematokrit değerlerinde belirgin bir azalma olmaması literatürleri desteklemektedir.

Gebelikte tespit edilen bağırsak parazitlerinin gebe kan değerlerine etkisi ile ilgili yapılmış klinik çalışma sınırlıdır. Bu çalışmada, PG'taki gebelerin hemoglobinin ve hematokrit değerleri KG'na göre yüksek bulundu ancak; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Barsak parazitizmlerinde ve gebelikte görülen mide bulantısı, kusma, karn ağrısı, iştah değişiklikleri gibi şikayetler, sadece gebeliğe bağlı değişiklikler olarak değerlendirilip, barsak parazitizmlerinin göz ardı edilmesine neden olmaktadır. Başer (4), yapmış olduğu bir çalışmada annelere bağırsak parazitizmlerinin belirtileri konusunda bilgi verildiğinde tedavi olmak üzere gelenlerin sayısının %2.0'dan %37.7'ye yükseldiğini bildirmiştir. Bu çalışmada, parazitizmler tespit edilen gebelerde klinik semptomların daha fazla görüldüğü ancak; bu gibi semptomların gebeliğe bağlı şikayetler olarak algılandığı gözlemlendi. Birçok ilacın, özellikle antiprotozoer ilaçların gebelik süresince fetus için zararlı etkileri göz önünde bulundurulduğunda, barsak parazitizmlerinin hamile kadınlarda daha da önem kazandığı ve özellikle bu hastalıklardan korunmanın tedaviden çok daha gerekli olduğu, böyle hastaların beslenmelerine daha çok dikkat etmeleri gerektiği açıktır.

Van ili merkez ve bazı ilçelerinde 132 gebe kadında parazitizmlerin dağılımı ile ilgili yapılan bir çalışmada (10) gebelerdeki parazitizmler oranı %53.03 olarak saptanmış ve *A.lumbricoides* ile *E.coli*, en sık saptanan parazitizmler olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ise, gebelikte parazitizmler oranı %36.62 olarak saptandı. En sık rastlanan parazitizmler ise, yine

adı geçen bu parazitizmler olup, literatürle uyumlu bulundu.

SONUÇ

Bu çalışmada, parazitizmlerin kan değerleri üzerine olumsuz etkisi saptanmış olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasının bir nedeni, en çok anemiye sebep olduğu bilinen *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichostrongylus sp.*, *Balantidium coli*'ye rastlanmamış olması, diğer bir nedeni de özellikle gebe kadınların sağlık merkezlerindeki kontrolleri sırasında demir preparatları kullanmaları ve diğer bazı ek diyetlerine daha çok önem vermeleridir. Gebelik süresince görülen mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, karn ağrısı, iştah değişiklikleri gibi şikayetlerin barsak parazitizmlerinde de görülmesi nedeniyle, gebelikte parazitizmlerin gözden kaçabileceği ihtimaline karşı parazitizmlerin kliniği hakkında gebelerin eğitilmeleri gerektiği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Markel EK., Voge M., John DT. Medical Parasitology. 7th Edition. W. B. Saunders Company, 1992, Philadelphia.
2. Unat EK, Yücel A, Aktaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İnsanın Ökaryotlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yay., Beşinci Baskı, No:15, 1995, İstanbul.
3. Gössel Bilim ve Teknik Ansiklopedisi. 1985. Yazır matbaası, İstanbul.
4. Başer G. 3-6 yaşında çocuğu olan annelerin barsak paraziti konusuna ilişkin bilgi ve uygulamaların çocuklarında barsak paraziti görülmesine etkisinin incelenmesi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1980, Ankara.
5. World Health Statistics Annual. WHO, 1992, Geneva.
6. Yereli K, Saruç M, Özdemir E, Gerginkardeşler N, Özbilgin A. Demir eksikliği saptanan erişkin hastalarda bağırsak protozoa insidansının Araştırılması. T Parazit Derg, 1998, 22 (1): 29-31.
7. Koltay S, Özcan K, Ozoğul S, Koçak R. Barsak Paraziti olanlarda: Serum Demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDHK), transferrin saturasyonu ve serum ferritin değerleri. T Parazit Derg, 1992, 16:122-32.
8. Aleya A., Lily H., Ahlam A. A study on intestinal helminths causing anemia in man in Cairo. J Egypt Soc Parasitol, 1990, 20: 141-6
9. Göz Y. Askaris'li Çocuklarda Malabsorpsiyon Sendromu. Doktora tezi. 64 Sayfa, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1999, Van.
10. Yılmaz H, Gül A, Dilek I, Göz Y. Hamile Kadınlarda Barsak Parazitizmlerinin Dağılımı, Van Tıp Dergisi, 1999, 6: 5-8.

Fetal Üropatilerde İntrauterin Tedavi

Cihat ŞEN

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-Perinatoloji Bilim Dalı - İSTANBUL

ÖZET

FETAL ÜROPATİLERDE İNTRAUTERİN TEDAVİ

Amaç: Genitoüriner anomaliler; ultrasonografi ile tanı konabilen anomaliler içinde en sık görülenlerdir. Dolayısı ile fetal obstrüktif üropatilerde tanı ve tedavi olanaklarının araştırılması, fetal şant uygulamalarının sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 1991-1999 yıllarında gerek antenatal takip sırasında gerekse ön tanısı yapıp sevk edilen fetal obstrüktif olguların takip ve tedavi sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi

Bulgular: İzlemi yapılan 63 obstrüktif üropati olgusundan 23'ü posterior üretral valf sendromu tanısı ile 40 olgu ise, tek ya da iki taraflı hidronefroz tanısı ile takip ve tedavi edilmiştir. Bu 63 olgudan 10 olguya müdahalede bulunulmuştur. Gerek müdahale yapılan gerekse yapılmayan olguların sonuçları ele alınmıştır.

Sonuç: İntrauterin tedavi gerektiren olgularda prognoz üzerine, erken gebelik haftalarında tanıya gidilmesi, ana faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Displastik değişim olmadan tanı ve tedavi esas yaklaşım olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fetal hidronefroz, Posterior üretral valf sendromu, Şant, Fetal cerrahi

SUMMARY

İNTRAUTERINE THERAPY IN FETAL UROPATHIES

Objective: Genitourinary tract anomalies are among the most common sonographically identified anomalies in utero. The aim of this study is to establish the possibility of the early diagnosis of obstructive uropathies and the prognosis of fetal shunting procedure.

Methods: Obstructive uropathy cases, which were diagnosed antenatally, have been retrospectively evaluated in terms of prognosis. It is important to make early diagnosis and intervention in order to save organ function as early as possible.

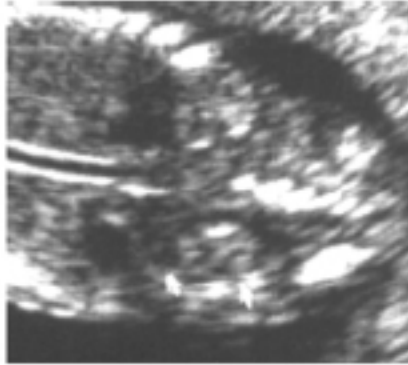
Results: During the 8 years, sixtythree cases with fetal obstructive uropathy were examined and performed twelve interventions. They were diagnosed antenatally with different type of obstruction including posterior urethral valve syndrome, unilateral and bilateral hydronephrosis, ureteropelvic junction obstruction, megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome, multicystic kidney. Intervention was performed in twelve cases at different stage of gestation including needling, vesico-amniotic shunting and pelvic shunting. Out of 12 procedures, there was mortality in 5 cases antenatally or neonatally.

Conclusion: The type of anomalies, level and starting time of pathology and duration of severe obstruction are the main factors for prognosis. Early diagnosis of the obstruction is very important before the kidney becomes dysplastic. Early diagnosis and referral to tertiary center is to be encouraged in order to have early management and intervention in the case of severe obstruction and to save kidney function as early as possible.

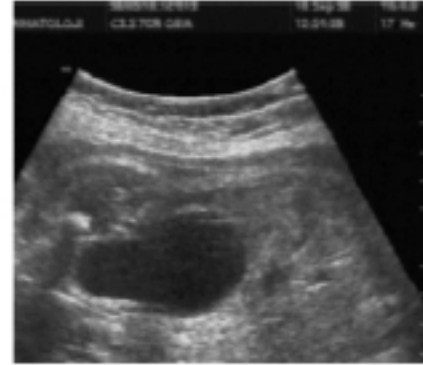
Key Words: Fetal hydronephrosis, Posterior urethral valve syndrome, Shunt, Fetal surgery

Erken dönem fetal muayene yöntemlerinin uygulamaya girmesi ile üriner sistem fizyolojisi ve patolojileri hakkında mevcut bilgiler giderek artmaktadır. Böbrek pelvislerinin ve mesanenin idrar içermesi, üriner sistemin ultrasonografi ile tetkikini kolaylaştırmakta ve böylece patolojilerinin erken dönemde ortaya konulması imkan dahiline girmektedir. Fetal idrar, amnios sıvısının ana kaynağı olup, amnios sıvısının azalması, üriner sistem anomalilerinin belirteci olarak klinikte karşımıza

çıkılmaktadır. Fetal genito-üriner sistem anomalilerinin 1/250 ile 1/1000 sıklıkta görülmesi ve ultrasonografi ile tanı konabilen anomalilerin başında yer alması nedeni ile klinik öneme sahiptir. Ayrıca fetal dönemde tanısı konulabilen ve herhangi bir girişime gerek olmayan olguların, yenidoğan döneminde yakın izlenmesi ile doğum sonrası morbiditenin kontrol altına alınabilmesi de mümkün olabilmektedir (1,2). Antenatal tanı konulan üriner sistem anomalilerinde kromozom anomalisi görülme sıklığı çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Bu farklılık belki de çalışma gruplarındaki olguların izole ya da diğer anomalilerle birlikte olup olmamasına ve



Resim 1. Erken gebelikte böbrek ve adrenal normal görünümü



Resim 2. Posterior Üretral Valf Sendromu'nda mesanenin anahtar deliği görünümü.

olguların yaş riskine bağlıdır. Üriner anomalilerde kromozom anomalisi sıklığı ortalama %11, izole üriner anomalilerde %3, diğer anomaliler ile birlikte olduğunda ortalama %24 olarak bildirilmektedir.

Transabdominal ultrasonografi ile böbrekler 12. haftada saptanabilmesine karşın, transvaginal ultrasonografi ile 10-11. gebelik haftasında çoğu vaka da rahatlıkla ortaya konulabilmektedir. Bu dönemde fetal akciğer ekojenisitesine benzer tarzda bilateral ekojenik yapı olarak gözüktürler. Hipoekojenik yapıda olan adrenal glandlardan kolaylıkla ayırt edilebilmektedirler. Ultrasonografi ile görülebilen olasılığı 11. haftada %80'dir. İkinci trimesterin başlarında fetal böbrekler ile adrenal glandlar aşağı yukarı aynı boyuttadırlar ve bu nedenle tanıya yanlışlıklara neden olabilirler. Adrenaller fetal mide ile aynı seviyede ve hemen vertebralara komşudurlar (Resim-1). Böbrekler ise fetal mide seviyesinin hemen altında yer alırlar. İkinci trimesterin ikinci yarısından itibaren böbrek piramitleri iyice belirginleşirler. Aynı dönemde adrenaller böbreklerin yaklaşık yansı boyutundadırlar. Yirminci gebelik haftasından itibaren tipik böbrek anatomik yapısı ve görünümü ile fetal böbrekler kendini gösterirler. Bu dönemden itibaren renal pelviste az miktarda sıvının gözlenmesi mümkündür. Fetal mesane, ultrasonografi ile 11.GH'da rahatlıkla görülebilir. Yapılan çalışmalarla, gebeliğin 22.haftasında mesane voltümü 2.2 ml/saat iken termde 26 mm/saat olduğu belirlenmiştir (3). Erken gebelik haftalarında idrar yapısı fetal serum yapısında iken, tubuler reabsorpsiyonun devreye girmesi ile yapısı değişir.

Üriner sistem anomalilerden obstrüktif tipte olanlar, obstrüksiyonun meydana getireceği böbrek displazisi nedeni ile intrauterin tedaviye ihtiyaç gösterirler. Bu yazıda; fetal intrauterin tedaviye gereksinim olan üriner anomalilerin tanı ve tedavisindeki son gelişmeler ışığında, tanısını koyduğumuz olguların takip sonuçları ve intrauterin tedavi uygulamalarından elde ettiğimiz sonuçlar ele alınacaktır.

Obstrüktif tipte fetal üriner anomaliler, mesane

çıkış anomalileri ve üreter anomalileri olarak iki ayrı grupta ele alınabilir. Bunlardan sık rastlanılanın başında, Posterior Üretral Valf Sendromu (PUV) gelir. Erkeklerde görülür ve sıklığı 1/5000'dir. Posterior üretral valf sendromunda değişik tipler tarif edilmekle beraber, bu sınıflandırmalar konusunda fikir birliği oluşmamıştır ve klinik kullanımda yerini almamıştır. Yine de belirtmek gerekirse; Tip-1 posterior üretradan kaynaklanan kalınlaşmış mukoza kıvrımının oluşturduğu ve en sık rastlanılan şeklidir. Tip-2 mesane boynuna yakın ve obstrüksiyona pek sebep olmayan parmak şeklinde membranöz çıkıntı olarak tarif edilir. Tip-3 ise trogenital membranın kanalizasyon patolojisinden kaynaklanır ve membran şeklinde olup küçük delikler içerebilir. Posterior üretral valfli fetusların ancak %25'i tanınabilmektedir. Geriye kalanların %50'sine doğumdan sonraki ilk yıl içinde tanı konulmaktadır (4). Posterior üretral valf (PUV)'in ağır formunda, mesane iyice genişler ve neredeyse tüm batını doldurur ve hatta diafragmayı yukarı itebilir. Oligohidramnios sıklıkla eşlik eder. Hem diafragmanın yukarı itilmesi hem de oligohidramniosun gelişmesi, fetal akciğer hipoplazisine sebep olur. Sonografik olarak ağır PUV sendromunda; oligohidramnios, proksimal üretranın genişlemesi, genişlemiş mesane, mesane duvarının kalın olması ve tipik anahtar deliği görüntüsü (Resim-2) saptanır. Olguların % 64-95'inde hidronefroz görülür (5). Yüzde 15-30 olguda, doğumdan sonra dializ ya da transplantasyon ihtiyacı gelişir. Açık cerrahi ya da intrauterin kateter yerleştirilmesi, fetal laparoskopik valf ablasyonu gibi yöntemler antenatal tedavide kullanılmaktadır. Ancak açık cerrahi yüksek perinatal mortalite ve morbidite nedeni ile halen klinik kullanımda değildir.

Posterior Üretral Valf Sendromu'nun ortaya çıkış zamanını, obstrüksiyonun ağırlığı (tam, kısmi ve hafif) tayin eder. Erken dönemde oluşan obstrüksiyon sonucu mesanenin genişlemesi ve aşırı idrar birikmesi ile üreter ve renal pelvislerde genişleme (Resim- 3) ve geriye olan basınç artması sonucu renal



Resim 3. Genişlemiş üreter, böbrek pelvis ve kalisleri.

parenkim hasan meydana gelir. Böbreğin gelişim evresinde, nefrojenik evre tamamlanmadan ortaya çıkan obstrüksiyonlarda, böbrek pelvisleri dolayısı ile nefronlara olan geriye basınç nedeni ile nefron harabiyeti ve displazisi ortaya çıkar. Bu dönem 22-24.gebelik haftasına kadar olan dönemi içerir. Bu dönemden sonra da nefron gelişimi devam etmekle beraber, çoğunluğu 24.haftaya kadar gelişimini tamamlar. Bu nedenle erken gebelik haftasında kendini gösteren obstrüksiyonlar, gebelik haftası ve aşırı obstrüksiyonun süresine göre (Resim-4), gelişmekte olan böbreklere ciddi boyutta zarar verir ve o ölçüde displazi gelişerek böbrek fonksiyonlarını bozar. Ancak 24. gebelik haftasından önce ortaya çıkan PUV'lerde intrauterin girişim zorunluluk arzeder. Gebeliğin 24.haftasından sonra kendini gösteren obstrüksiyonlarda ise durum pek ciddi olmayabilir. Kısmi obstrüksiyonlarda sık rastlanır ve aşırı basınç oluşmasına gelmeden idrar geçişinin olabildiği durumlarda böbreklere olan hasar minimumdur. Gebeliğin 32. Haftasından sonra ilk kez ortaya çıkanlarda ise tablo daha hafiftir. Çoğu zaman intrauterin herhangi bir girişime gerek olmayabilir.

Literatürde intrauterin girişim için oligohidramnios ana faktör olarak gösterilse de pek doğru bir yaklaşım değildir. Çünkü oligohidramnios geliştiğinde artık böbrek, fonksiyonunu büyük ölçüde kaybetmiştir ve geç kalınmıştır. Gebeliğin 24.haftasından önce tanı konulan PUV'lerde yakın gözlem yapılmalı ve ultrasonografik tablonun aynı ciddiyetini koruması halinde ya da giderek mesane dila-



Resim 4. Erken dönemde başlayan ve uzun süren mesane çıkış anomalisinde tüm batını kapsayan mesane

tasyonu, üreteromegali ve en önemlisi ağır hidronefrozun gelişmesi ve süreklilik arzemesi gibi durumlarda intrauterin girişim endikasyonunu koydurur. Hidronefroz konusunda, daha sonraki sayfalarda, tanı için gerekli kriterler ele alınacaktır. Hidronefroz, obstrüksiyonun ve buna bağlı olarak ortaya çıkacak olan böbrek hasarının belirleyici bulgusudur. Ancak bazı durumlarda, ağır obstrüksiyona rağmen hidronefroz görülmeyebilir. Örneğin; mesane duvar rüptürü sonucu ürinoma veya fetal asit gelişmesi halinde idrar bu alana kayacaktır. Bu nedenle fetal takipte, üriner sistemin (fizyolojik ve hatta patolojik şartlarda) pek dinamik bir sistem olduğu hatırlanmalıdır.

Tek bir muayene ile hiçbir zaman prognoz ya da klinik yönetim kararı verilmemelidir. İlk tanıdan sonraki günler içinde duruma göre haftada bir veya 2-3 kez fetal muayene, olgunun yapısı hakkında bize çok doğru bir fikir verecektir. PUV sendromunda, mesane genişlemesi ve duvar kalınlaşması yanında her iki üreterin genişlemesi ve bilateral hidroureter beklenen tablo olsa da, her zaman, iki tarafın da aynı görünümde kendini göstermesi beklenmemelidir. Ancak saptanan mesane genişlemesi ve hatta batını işgal etmesi, üreteromegali, böbrek pelvislerinin ön-arka çapının 10-15 mm'den fazla olması ve buna ilaveten ağır kalıs genişlemesinin görülmesi ağır hidronefroz tanısını koydurur. Bu olgular fetal şant uygulanması gereken olgulardır. Ancak yukarıda sayılan ultrasonografik tablonun sebat etmesi ve giderek daha da ağırlaşması endikasyonu pekiştirir. Sayılan bu bulguların orta ya da ağır derecede 24.gebelik haftasından önce ortaya çıkması endikasyonu kolaylıkla koydurur. Çünkü obstrüksiyona neden olan patolojinin ağırlığı ve şiddeti, tablonun erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Zaten gebeliğin ilerleyen haftalarında böbrek fonksiyonunun giderek artması ve buna bağlı olarak fetal idrar volümünün artması sonucu sistem daha çok yüklenecek ve tablo daha da ağır bir şekil alacaktır. Amaç fetal renal fonksiyonun korunması olmalıdır. Bu olgularda oligohidramniosun oluşmasını beklemek yersizdir. Obstrüksiyonun ilk kez ne zaman ortaya çıktığı, ne zaman ağır şekle dönüştüğü ve ne kadar süre devam ettiği, prognozu ve fetal şant endikasyonunu belirler. Bu nedenle antenatal bakımın rolü büyüktür. Gebeliğin 10-14 haftalarında yapılan ultrasonografide, megasistis görülmesi önemli bir bulgudur (Resim-5). Çünkü bu olguların %30'unda obstrüktif üropati gelişmektedir. Bu olgularda megasistis takip edilmelidir. Ayrıca 18-20 gebelik haftalarında saptanan PUV ya da pelvi-kaliektaizilerin ya da hidronefrozların erken tanıda önemi ortadadır. Gebeliğin 24. haftasından sonra ortaya çıkan PUV'lerde durum daha hafiftir. Ancak bu olgularda fetal üriner sistem dinamiği yakından izlenmeli-



Resim 5a ve b: Erken gebelikte normal mesane ve megacystis

dir. Obstrüksiyon şiddetinin artması ve tabloya ağır hidronefrozun eklenmesi durumunda sistemin drenajı, yani fetal şant gerekli olacaktır. Her ne kadar nefrojenik evreden sonra ortaya çıkmışsa da, fetal şant ile halen gelişmekte olan nefronların korunması, gelişmekte olan üriner sistemin sürekli dilate ve basınç altında olmasının engellenmesi ve yeterli amnios voltümü sağlanacaktır. Gebeliğin 24.haftasından sonra ortaya çıkan PUV olgularının bir kısmı 30-32.haftadan sonra ağır obstrüksiyon bulguları verir. Çünkü bu dönemde fetal idrar voltümü belirgin ölçüde artar. Üriner sistemdeki bu yüklenmeyle, mevcut obstrüksiyonun yetersiz kalması durumunda fetal hidronefroz tabloya hakim olabilir. Nadiren intrauterin girişim gerektirecek kadar ağırlaşabilir. Ancak 36.haftadan sonra erken doğum düşünülmelidir. Zaten 36.haftaya kadar girişim ya da aktif yönetim gerektirmeyen bir olguda, nadiren bu gebelik haftasından sonra durum değişebilir. Ancak 36.haftadan evvel aktif yönetim ihtiyacı olan olgularda, erken doğum yerine drenaj ve tercihen fetal şant sağlanmalıdır.

Fetal karyotipleme ile kromozom yapısı ortaya konulmalıdır. Literatürde ortalama %8 kromozom anomalisi bildirilmektedir (2). Ultrasonografi ile displazi bulgularının (hiperekojenite, oligohidramnios, parenkim kistleri v.b.) araştırılmasının yanında, fetal mesaneden idrar örnekleme yapılmalı (Resim 6) ve üre, kalsiyum, osmolalite, sodyum, klor, beta2-mikroglobulin seviyelerine bakılmalıdır. Hepsini beraber değerlendirilmeli ve tek başlarına sensitivitelevlerinin yüksek olmadığı bilinmelidir.



Resim 6: Fetal idrar örnekleme.

Renal displazi değerleri elde edildiğinde, mutlaka tekrar fetal idrar örnekleme yapılmalıdır. Çünkü mesanedeki beklemiş idrar değerleri buna sebep olabilir. Tekrar elde edilen taze idrar örneğinin değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Renal displazinin olmadığı ortaya konulduğunda, uygun fetal pozisyonda ve uygun kateter ile fetal şant uygulaması yapılmalıdır (Resim-7). Ancak fetal şant uygulamasının %5 gibi fetal mortaliteyi artırdığı aile ile tartışılmalı ve bilgilendirilmelidir. Şantın tıkanması, yerinden kayması (amniotik kavite içindeki ucunun mesaneye, fetal batin içine yer değiştirmesi ya da kateterin tamamen amniotik kaviteye yer değiştirmesi) gibi komplikasyonlar gözden kaçırılmamalıdır. Fetal şant uygulanan olguların doğum zamanlaması ve yöntemi bir özellik arz etmez ve normal zamanında ve vaginal doğum yapabilirler. Mesaneye konulan şantın, doğum sonrası yenidoğan dönemindeki değerlendirmelerin tamamlanmasına kadar yerinde kalmasında yarar vardır. Ancak son değerlendirme yapıldıktan sonra, duruma göre hareket edilmelidir.

Bir diğer üretra anomalisi ise, Üretral Stenoz olup, tıpkı PUV da olduğu gibi klinik ve ultrasonografik yapıya sahiptir. Genelde erkeklerde ve ilave anomaliler ile birlikte sık görülür. Ürogenital sinus ve penil üretranın inkomplet kapanmasından kaynaklanan üretral stenoz, mesane çıkış anomalileri sebepleri arasında ikinci sırada yer alır. Oldukça nadir görülen Üretra Agenesisinde, antenatal



Resim 7: Fetal mesane şant işlemi.

mortalite ya da erken neonatal mortalite yüksektir.. Ağır oligohidramnios, ileri derecede genişlemiş mesane, bazen üriner asit, üreteromegali ve hidronefroz ultrasonografik bulgulardır. Çok erken dönemde obstrüksiyon ortaya çıktığı için, renal displazi kaçınılmazdır. Ancak teknolojiye ilerlemeler sonucu, çok erken dönemde tanısının konulabilmesi (megasistis) ve erken dönemde intrauterin girişim ile iyi neticeler alınmakla beraber, yeterli bilgi birikimi henüz mevcut değildir. Kloakal Persistans, konsepsiyon sonrası 5.h aftada oluşan mesane-vagina-rektumun ayrılma kusuru sonucu oluşur. Yani ayrılma olmaz ve ortak kistik bir boşluğa üriner ve gastrointestinal sistem birlikte açılır. Imperfore anüs, ambiguous genitale, uretra anomalileri ile birlikte sık görülür. Üreter ve renal pelvislerde dilatasyona sebep olabilir. Ağır obstrüksiyon durumunda renal displaziler görülebilir.

Megasistis-Mikrokolon-Hipoperistaltis, genişlemiş ve kalın duvarlı mesane ve ince barsakların dilate olması ile karakterizedir. Böbrekler hidronefrotik ve bazen multikistiktirler. Ancak PUV'dan farklı olarak ağır obstrüksiyona rağmen amnios sıvısı normal ve hatta bazen artmış olabilir. Üriner ve gastrointestinal sistemdeki düz adalelerdeki reseptör bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (6). Prune-Belly Sendromu ise, gevşek ve sarıkık karın duvan, ileri derecede genişlemiş mesane ve dilate üreterler ve eşlik eden kriptorşidizm klinik bulguları ile karşımıza çıkar. Batın duvarının aşırı genişlemesi sonucu batın duvan adalesinin hipoplazisinin oluştuğu kabul edilir. Çoğunlukla erken ve ağır seyreden obstrüktif üropatilerde rastlanır. Bazen diğer nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Doğumlarda 1/35 000 olguda görülür (7).

Megaüreter, üretero-vezikal reflü veya diğer alt üriner obstrüksiyon olgularında görülür. Normal şartlarda üreter nadiren görülür durumdadır. Eğer bilateral hidronefroz ve oligohidramnios varsa, prognoz kötüdür. Ağır hidronefroz varlığında klinik yönetim, hidronefroz konusunda ele alınmıştır (Resim-2). Üretero-vezikal reflüye yenidoğanlarda % 1 olguda rastlanır. Tek başına ya da bazen diğer obstrüksiyonlarla birlikte olabilirler. Antenatal tanısı fetal laparaskopi ya da veziko-infüzyon ile yapılabilir (8). Üreter anomalilerinden üretero-pelvik bileşke darlığı, böbreklerde darlığın ağırlığına bağlı olarak ciddi sorunlara yol açabilen ve sık rastlanan bir anomalidir. Sebepler arasında fibroz yapışıklık, katlanma, bant oluşumu, üreteral valf, anormal damarlanma, anormal üreter çıkışı, anormal şekilli üretero-pelvik çıkış sayılmaktadır (9). Unilateral ya da bilateral (%30 olguda ve asimmetrik yapıda) olabilir. Unilateral olgularda genelde sol tarafı tutar ve üretero-vezikal reflü, bilateral megaüreter, hipospadias, kontralateral renal agenezi ya da ekstrarenal Hirschprung, kalp anomalileri, nöral tüp defektleri gibi anomalilerle birlikte olabilir (10).

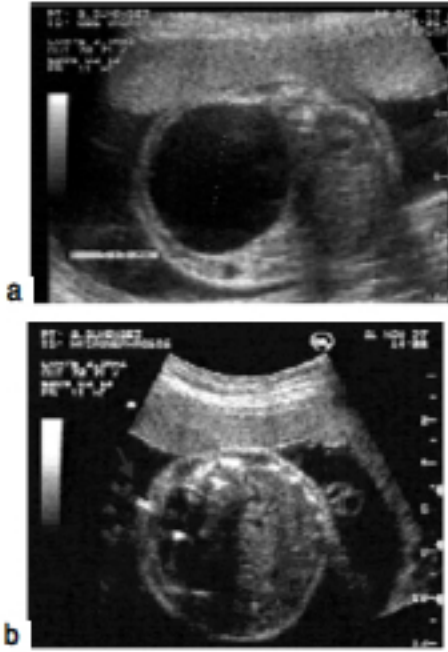
Bazı olgularda obstrüksiyon çok ciddi olabilir, ürinoma ve fetal asit gelişebilir. Erken saptanan ağır hidronefroz gelişen olgularda fetal şant yapma konusu halen tartışmalıdır. Ancak bilateral ve ağır hidronefroza yol açan izole olgularda fetal şant gerek mortaliteyi gerekse de morbiditeyi düzeltebilir. Ancak özellikle kromozom yapısının normal olduğu ve ilave diğer anomalilerin bulunmadığı doğrulanmalıdır. Ayrıca girişimden önce renal displazinin ultrasonografik ve biokimyasal göstergeleri araştırılmalıdır. Unilateral olgularda fetal ve neonatal prognozun iyi olduğu bildirilmektedir. Ancak erken tanı konulan tek taraflı olgularda organ fonksiyonunu korumaya yönelik fetal şant uygulaması ile böbrek displazisi engellenebilir. Bunun için yeterli bilgi birikimine ihtiyaç vardır.

Piyelektazi, pelvisin altında herhangi bir seviyede oluşan hafif derecedeki anomalilere bağlı olarak gelişen, böbrek pelvisinin genişlemesidir. Pelvis ön-arka çapın 5 mm ve üzerinde olması tanıyı koydurur. Hafif piyelektazi normal fetuslarda sıkça gözlenen bir bulgudur. Ancak normal olgularda %2 oranında görülmesine karşın Down sendromunda %17 oranında rastlanması (11) dikkat çekicidir. Bu nedenle karyotiplemenin ve doğum sonrası izlemenin yapılması önerilmektedir. Ön-arka çapın 10 mm üzerinde olması hidronefroz tanısını koydurur. Bu durumda kalislerin dilatasyonu önem kazanır.

Hidronefroz, pelvisin itibaren herhangi bir seviyede oluşan obstrüksiyona bağlı olarak gelişir. Pelvis ön-arka çapının 10 mm'den fazla olması ve buna kalislerin dilatasyonun eklenmesi hidronefrozu belirler. Gerek pelviectazinin derecesi ve gerekse kalislerin dilatasyonunun derecesi hidronefrozun derecesini (Hafif, Orta, Ağır) tayin eder (Resim-8). Genelde pelvisin genişlemesine kalislerin genişlemesi paralel olarak eşlik eder. Kalislerin genişlemesi, ancak kalis yapılarının korunması halinde hafif; kalislerin belirgin derecede genişlemesi ve kalis yapılarının ancak seçilebilmesi orta ve pelvisin ileri genişlemesi ile birlikte kalislerin belirgin derecede açılması ve kalis yapılarının neredeyse seçilememesi ağır hidronefrozu belirler. Ancak obstrüksiyonun şiddetli, erken başladığı ve uzun süredir devam et-



Resim 8: Değişik açıta fetal hidronefroz.



Resim 9a ve b: Tek taraflı hidronefroza fetal şant işlemi.

tiği ağır olgularda (renal displazi) pelvisin neredeyse fetal batının büyük kısmını kapladığı olgularda kalislerin bile gözlenmesi olası değildir. İleri derecede obstrüksiyonlarda rüptür nedeni ile ürinoma, fetal asit gelişebilir. Hangi nedene bağlı olarak (PUV, üretero-pelvik bileşke darlığı, üretral agenezi, üretero-vezikal reflü) gelişirse gelişsin, ağır hidronefrozun varlığı ve sürmesi, preterm olgularda intrauterin müdahaleyi gerektirebilir (Resim-9). PUV olgularında veziko-amniotik şant, üst sistem obstrüksiyonlarında ise pelvi-amniotik şant gerek mortaliteyi gerekse morbiditeyi önler. Erken gebelik döneminde başlayan ve yeterince ağır seyreden obstrüksiyon olgularında renal displazi kaçınılmazdır. Bilateral olgularda mortalite yüksektir ya da renal transplant adayı olan bebekler olarak doğarlar. Her iki durumda önlenmesi, erken tanı ve erken fetal tedavi ile artık günümüzde mümkündür (12). Unilateral olgularda fetal ya da neonatal prognoz kötü olmamakla beraber, uzun prognozu iyi değildir. Bu bebekler ileride tek böbrekli ya da kısıtlı fonksiyona sahip böbrekli şahıslar olarak yaşamlarını sürdürecektir. Bu olgularda fetal girişim konusunda tartışma devam etmektedir. Bir yanda yakın ve uzak morbidite değerlendirilirken diğer tarafta fetal tedavinin getirdiği morbidite hesaba katılması gereken bir konudur. Birikim artışı ölçüde, bu konuya açıklık gelecektir. Tecrübeli merkezlerde yapılan fetal girişimlerin erken sonuçları fetal tedaviyi destekler yönde olmaktadır.

Denek hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; gebeliğin ilk yarısında oluşturulan unilateral üretral obstrüksiyonlar, renal displaziye

sebeptir. Halbuki, gebeliğin ikinci yarısında oluşturulan üretral obstrüksiyonlar hidronefroza sebep olmakla birlikte, renal displaziye rastlanmamıştır (13). Benzer çalışma Harrison tarafından yapılmıştır. Oluşturulan erken obstrüksiyon ile hidronefroz ve renal displazi meydana getirilmiş, ancak oluşturulan obstrüksiyon sonucu meydana gelen hidronefrozun dekompresyonu ile renal displazinin oluşmadığı saptanmıştır (14). Gebeliğin 3.trimesterinde aynı model oluşturulduğunda ise, renal displazi saptanmamıştır (15). Yine Peters tarafından yapılan benzer çalışmada; erken oluşturulan obstrüksiyon ile renal displazinin meydana geldiği ortaya konulmuştur (16). Yapılan çalışmalar, unilateral üretral obstrüksiyonların ipsilateral renal displaziye, alt üriner sistem obstrüksiyonlarının bilateral renal displaziye sebep olduğunu ve renal displazinin derecesinin ise obstrüksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Hutton tarafından bildirilen çalışmada (17); PUV olgularından 24 gebelik haftasından önce tanı konulan 17 olgudan 9'unda renal yetmezliğin geliştiği, halbuki 24 gebelik haftasından sonra ortaya çıkan 14 PUV olgusundan sadece 1 olguda renal yetmezliğin görüldüğü bildirilmiştir.

Yayınlanan çalışmalardan elde edilen veriler ile intrauterin tedavi konusunda net bir yoruma gidilememektedir. Çünkü bildirilen olgu sayısının az olması, çalışmalarda olguların farklı gebelik evrelerinde olması, farklı tanı kriterlerinin olması ve tedavinin başarısını ölçmede farklı kriterlerin kullanılması, çalışmaları birbiri ile kıyaslamada ya da bir meta-analiz olarak değerlendirilmesinde zorluk teşkil etmektedir. International Fetal Surgery Registry çerçevesinde 1990 yılında yapılan değerlendirmede (18); mesane çıkış anomalilerinde fetal tedavi uygulanmayan olgularda mortalite %82 olarak verilmiştir. Bildirilen 79 olgudan 5'i yaşamıştır. Bunlardan ikisinde böbreklerde normal fonksiyon ve diğer üçünde ise böbrek yetmezliğinin saptandığı bildirilmiştir. Ancak fetal cerrahi ile ilgili çalışmalarda, olguların tanı ve uygulanan tedavi haftaları farklıdır ve ne kadar erken tanı konulduğu açık değildir. Ayrıca tedavi endikasyonu olarak çoğunlukta oligohidramnios esas alınmıştır ve tedaviden amaçlanan, akciğer hipoplazisinin engellenmesi olmuştur. Buradan, mortalitenin engellenmesinin ana amaç olduğu görülmektedir. Ancak oligohidramniosun yerleşmesinin beklenmesi, gerek mortalite gerekse de morbidite açısından geç kalınmasına neden olacaktır.

Intrauterin tedavide ölçüt, obstrüksiyonun ne kadar erken gebelik haftasında ortaya çıktığı, ne kadar ciddi obstrüksiyonun olduğu ve bunun süregenliğinin ortaya konulması üzerinde yoğunlaşmaktadır. Mesane ya da üreterden kaynaklanan obstrüksiyonun oluşturduğu hidronefrozun şiddeti, patolojinin bir göstergesi olarak karşımıza çıkar. Burada tanımlama önem arz etmektedir. Günümüzde kabul

Tablo 1. Hidronefrozda sınıflama (19)

Grade	Kalısler	Pelvis (AP)
1	Fizyolojik dilatasyon	10 mm
2	Normal kalısler	10-15 mm
3	Hafif dilate	>15 mm
4	Orta derece dilatasyon	>15 mm
5	Ciddi dilatasyon	>15 mm

Grignon, 1986

Tablo 2. Böbreklerde Prognoz Belirteçleri (20,21)

İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Normal amnios	Ağır oligohidramniyas
Normal böbrek	Kistik böbrek
Sodyum < 100 mEq/L	Sodyum > 100mEq/L
Klorid < 90 mEq/L	Klorid > 90 mEq/L
Osmolarite < 210 mOsm/L	Osmolarite > 210 mOsm/L
Üre > 4 mmol/L	Üre < 4 mmol/L
Kalsiyum < 1.6 mmol/L	Kalsiyum > 1.75 mmol/L
β2-mikroglobulin 0/asar	β2-mikroglobulin strong band

gören ve Grignon tarafından yayınlanan kriterler kullanılmaktadır (19) (Tablo-1). Ayrıca prognostik kriterler Tablo-2'de verilmektedir (20-21).

YÖNTEM

Kliniğimizde rutin gebelik izleminde saptanan ya da ön tanısı yapıp sevkle gelen olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta kayıtları ve yenidoğan döneminde müdahale yapıldı ise ilgili bölüm kayıtları gözden geçirildi. Şant uygulanan olguların doğumdan 6 ay ve 1 yıl sonraki kontrol bulguları incelendi.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Obstrüktif olgu tanısı alan ve 1991-1999 yıllarında tanı ve tedavisi yapılan 63 olgunun detaylarını ayrıntısı ile ele alacağız. Serimizde obstrüktif tıropati olgularının prevalansı, %2.29'dur. Bunlardan 33'ü mesane çıkış anomalisi ve 40'i üreter anomalilerinden kaynaklanan hidronefroz olgularıdır. Mesane çıkış anomalisi ya da PUV olgularının 12'sinin tanı haftası 28 haftadan daha büyük olup, sadece iki olguda ciddi düzeyde hidronefroz gelişmiştir. Bunlardan birisi, megasistis-mikrokolon-hipoperistalsis olgusu olup; 30. haftada tanısı konulmuş, takibi yapılmış ve mesanenin tüm fetal batını işgal edecek tarzda ve sürekli olarak distandı olması nedeni ile şant uygulanmış ve 36. haftada doğum gerçekleşmiştir. Ancak doğumdan sonra, mikrokolon-hipoperistalsis problemi nedeni ile 2 kez cerrahi uygulanmasına rağmen olgu kaybedilmiştir. İkinci olguda ise, PUV tablosunun 34. haftada ağır

hidronefroz boyutunda kendini göstermesi üzerine, terne yakın olduğu için şant yerine aralıklı drenaj uygulanmış ve 38. haftada doğum gerçekleşmiş ve yenidoğan döneminde cerrahi uygulanmıştır. Görüldüğü gibi geç gebelik döneminde ortaya çıkan olguların prognozu daha iyi olmaktadır. Çünkü patoloji çok ciddi düzeyde değildir.

Erken gebelik döneminde PUV tanısı konulan 11 olgudan 6'sı gebelik tahliyesini (1 olguda trizomi-18) tercih etmişlerdir. Bir olgu takip dışı kalmıştır. Dört olguda ise şant uygulanmıştır. Ağır oligohidramnios yerleşmiş ve 25.haftada müracaat eden olguda, mesaneye şant uygulanmış, ancak 2 hafta sonra erken membran rüptürü ile doğum gerçekleşmiş ve vaka kaybedilmiştir. İki olguya 22 ve 25.haftada mesaneye şant uygulanmış ve ternde doğmuşlardır. Biri yenidoğan döneminde ameliyat edilmiştir. Diğerinin ise sadece sonda ile düzeldiği gözlenmiştir, ancak 6 aylık iken pnömoni ile eksitus olmuştur. Son olgu ise, çok erken dönemde tanısı konulmuş bir ikiz gebelik olgusudur. İkiz eşinde 15.haftada tanısı konulmuş ve 16.haftada şant uygulanmıştır. Ancak 10 gün sonra kateter mesane içine düşmüştür. Gebeliğin 10.haftasından bu yana zaten var olan düşük tehdidi nedeni ile, diğer ikiz eşini düşünerek, aile ikinci bir müdahaleyi istemiştir. Olgu 26.gebelik haftasına kadar ileri derecede distandı mesane, ağır bilateral hidronefroz ve ağır oligohidramnios olarak izlenmiştir. Ancak 26.haftada mesanenin yonca yaprağı görünümünü alması ile distandı halinin kaybolması, amniosun normale dönmesi ve böbreklerde hidronefrozun kaybolması tablosu ile karşılaşmıştır. Ternde doğum yapan olguda, anal atrezi, uretral atrezi, pulmoner stenoz, ventrüküler septal defekt ve ayrıca mesane ile barsak arasında fistül olduğu saptanmış ve olgu 1 hafta sonra eksitus olmuştur. Mesane-barsak fistülü ile, 26.haftadaki üriner probleminin gerilemesi izah edilmiştir. Otopside böbreklerin displastik olmadığı saptanmıştır. Bu olgulardan çıkarabileceğimiz sonuç; erken tanısı konulan olgularda yine erken müdahale ile tedavinin amacına ulaşabildiği ve bunun içinde oligohidramniosun beklenmesinin geç olacaktır.

Bir diğer tartışma konusu, ünilateral hidronefrozlardır. Daha çok üretero-pelvik bileşke darlığının neden olduğu tek taraflı hidronefrozlarda şant uygulaması konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Normal böbreğin prognozu kısıtlamadığı görüşü hakimdir. Bu nedenle, şanta bağlı komplikasyon göz önüne alındığında, şantın gerekli olmadığı görüşü mevcuttur. Schaaps tarafından 1983'de yayınlanan olguda, 28.haftada ünilateral hidronefroz tanısı konulmuş, 31.gebelik haftasında drenaj ve 32. haftada şant uygulanmıştır. Gebeliğinin 34.haftasında doğan bebekte, üreteral agenezi ve non-fonksiyone böbrek saptanarak nefrektomi uygulanmıştır. Tek taraflı hidronefroz konusunda literatürde pek fazla yayın yoktur. Ancak hayvan çalış-

malan ve gerekse kısıtlı ölçü bildirimleri ele alındığında, erken tanı ve tedavi uygulananlarda, tek taraflı da olsa böbreğin displastik olmasının engellenilebileceği söylenebilir. Bizim serimizde, 40 olguda tek ya da çift taraflı hidronefroz tanısı konulmuştur. Bunlardan 29'unun tanı haftası 26-38 hafta arasındadır. İki olgu takip dışı kalmıştır. Bir olguya 29.haftada iki tarafta hidronefroz olmasına karşın, tek tarafın ciddi derecede hidronefroz ve oligohidramnios olması nedeni ile şant uygulanmış, ancak 1 hafta sonra doğum yapmıştır. Erken neonatal dönemde kaybedilen olgunun otopsisinde, şant konulan tarafta üretral atrezi ve displazi ve diğer tarafta fokal displazi saptanmıştır. Bu olguda, erken gebelik haftasında hidronefrozun saptanması ve şant uygulanmasının ancak yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu gruptaki izlenen diğer 26 olgudan üçünde neonatal pyeloplasti ameliyatı gerekli olmuştur.

Hidronefroz tanı haftası 17-25 arasında olan diğer 11 olgudan dördü takip dışı kalmıştır. Üç olguda ise şant uygulanmıştır. Her 3 olgunun şant uygulama haftası 26-27.gebelik haftasıdır. Bir olguda 26.haftada sol böbreğe şant uygulanmış ve termde doğurmuştur. Neonatal 10.günde şanti çekilmiştir. Yapılan sintigrafide üst polün hipoaktif olduğu tespit edilmiştir. Ancak aynı zamanda meningomyelo-seli olan hasta bu problemi nedeni ile 2 kez ameliyat olmuştur. İkinci olguda; 27.haftada ve bu şantın yerinden çıkması nedeni ile 29.haftada 2.kez olmak üzere şant uygulanmış ve termde doğurmuştur. Doğum sonrası yapılan incelemede bu böbreğin non-fonksiyone olduğu görülmüştür. Bu olguda, displaziyi engellemede tanı ve tedavi için geç kalındığı kanaatine varılmıştır. Üçüncü olgu ise; 25.haftada tanı konulan ve aynı zamanda oligohidramniosu olup, sağ böbreğe 27.haftada şant uygulanan olgudur. Ancak 2 hafta sonra erken membran rüptürü nedeni ile doğum gerçekleşmiş ve 2 ay yoğun bakımda kaldıktan sonra eksitus olmuştur. Şant uygulanan böbreğin normal, ancak diğer tarafta fokal displazi olduğu, otopside saptanmıştır. Bu olguda da, tanı ve tedavi için geç kalındığı kanısına varılmıştır.

SONUÇ

Son gelişmeler ışığında, obstrüktif olguların erken tanısının ve eğer gerekli ise erken intrauterin tedavisinin, gerek mortalite ve gerekse morbidite üzerine tayin edici etkisi aşıkardır. Yapılacak olan intrauterin tedavinin, böbreklerin hasara uğramasından önce yapılması gereklidir. Bu nedenle PUV ya da benzeri mesane çıkış anomalilerinde şant uygulamasının gerekli ve yararlı olduğu ortadadır. Tek taraflı ciddi hidronefroz olgularında da şant uygulamasının böbrek fonksiyonunu korumada gerekli ve yararlı olduğu bir gerçektir. Ancak daha fazla bilgi birikimine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Livera LN, Brookfield DSK, Egginton JA, Hawnaur JN. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *Br Med J* 1989; 298:1421-3
2. Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaides KH. Assessment of risks. In Snijders RJM, Nicolaides KH eds. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. London: The Parthenon Publishing Group, 1996:63-109.
3. Kurjak A, Kirikinen F, Latin V. Ultrasonic assessment of fetal kidney function in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:266-70
4. King LR. Posterior urethra. In Kelalis PP, King LR, Belman AB, eds. *Clinical Pediatric Urology*, 2nd edn. Philadelphia: Saunders, 1985:527-46
5. Hayden SA, Russ PD, Preterius DH, et al. Posterior urethral obstruction: prenatal sonographic findings and clinical outcome in fourteen cases. *J Ultrasound Med* 1988;7:371-4
6. Penman DG, Lilford RL. The megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: a fatal recessive condition. *J Med Genet* 1989;26:66-8
7. Lubinsky M, Rapoport P. Transient fetal hydrops and "prune-belly" in one identical female twin. *N Eng J Med* 1983; 308:256-7
8. Quintero RA, Johnson MP, Aria F, et al. In utero sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux by percutaneous vesico-fusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:386-9
9. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess J, et al. Ureteral structure and vasculature. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. *J Urol* 1976; 116:725-7
10. Lebowitz RL, Griscom NT. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am* 1977;15:49-52
11. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, et al. Fetal pyelectasis, a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;76:58-60
12. Sen C, Uludağ S, Madazlı R, Aksu F. Fetal obstructive uropathies. *Ultrasound in Obstet and Gynec* 1998;12 (Suppl 1): 73
13. Beck AD. The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. *Journal of Urology* 1971;105:784-9
14. Harrison MR, Nakayama DK, Noall R, de Lorimier AA. Correction of congenital hydronephrosis in utero. II. Decompression reverses the effects of obstruction on the fetal lung and urinary tract. *J Ped Surg* 1982;17:965-74
15. Harrison MR, Ross N, de Lorimier AA. Correction of congenital hydronephrosis in utero. I. The model: fetal urethral obstruction produces hydronephrosis and pulmonary hypoplasia in fetal lambs. *J Ped Surg* 1983;18:247-56
16. Peters CA, Carr MC, Lais A, Retik AB, Mandell J. The response of the fetal kidney to obstruction. *J Urology* 1992; 148:503-9
17. Hutton KA, Thomas DF, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE. Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? *J Urol* 1994;152:698-701
18. Manning FA. The fetus with obstructive uropathy: the Fetal Surgery Registry. In: Harrison MR, Golbus MS, Filly FA, eds. *The Unborn Patient*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990:394-8
19. Grignon A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H, Leblond R. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 1986;160:645-7
20. Glick PL, Harrison MR, Golbus MS, Adzick NS, Filly RA, Callen PW, Mahony BS, Anderson RL, de Lorimier AA. Management of the fetus with congenital hydronephrosis II: Prognostic criteria and selection for treatment. *J Pediatr Surg* 1985;20:376-87.
21. Nicolaides KH, Cheng HH, Snijders RJ, Moniz CP. Fetal urine biochemistry in the assessment of obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:932-7

Olgu Sunumu

Harlequin Fetus

Ebru TARIM, Tayfun BAĞIŞ, Esra BULGAN, Tolga ERGİN, Esra KUŞÇU
Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - ANKARA

ÖZET**HARLEQUIN FETUS: OLGU SUNUMU**

Amaç: Harlequin İktiyozis, (HI) ciddi ve genellikle ölümcül seyreden herediter cilt hastalığıdır. Bu çalışmada bir erkek harlequin fetus olgusu sunulmuştur.

Olgu: 34 haftalık gebeliği olan hasta doğum nedeniyle hastanemize kabul edildi. Doğumu sağlanan erkek bebeğin vücut yüzeyinde yoğun keratin plaklarının birikimine bağlı görünüm ve bu plakların arasında derin fissürler ile eklabium ve ektropion mevcuttu. Burun kökü düzleşmiş olup, dış kulakları gelişmemişti. El ve ayakları hipoplazik görünümde olup, doğumdan birkaç gün sonra bebek sepsis nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Genetik geçişli ölümcül hastalıklarda prenatal tanı çok önemlidir. Fetal cilt biopsileri ile Harlequin İktiyozis tanısı prenatal olarak konulabilir.

Anahtar kelimeler: Harlequin fetus

SUMMARY**HARLEQUIN FETUS: CASE REPORT**

Background: Harlequin Ichthyosis is a severe and usually fatal hereditary skin disorder. We report a case of a male harlequin fetus.

Case: The patient with 34 weeks of gestation was admitted to our hospital for labor. She was delivered male fetus with thick keratin plaques, which is split by deep fissures on its skin and makes the feature of ectropion and eclabium. His nose was flattened and the external ears were underdeveloped. The hands and feet appeared to be hypoplastic and the infant died within a few days after birth due to sepsis.

Conclusion: Prenatal diagnosis is very important in fatal hereditary disorders and diagnosis of harlequin ichthyosis can be done by fetal skin biopsies.

Key words: Harlequin fetus

Harlequin İktiyozis, (HI) ciddi ve genellikle ölümcül seyreden herediter cilt hastalığıdır. Etkilenmiş bebeklerde doğumda vücut yüzeyinde yoğun keratin plaklarının birikimine bağlı görünüm ve bu plakların arasında derin fissürler mevcuttur. Beraberinde kalınlaşmış cilt yapısının konjunktiva ve dudak bölgesinde yumuşak dokuyu çekmesine bağlı ciddi eklabium ve ektropion gibi anomalilerin yanısıra kulak ve burun anomalileri görülmür. Klinik özellikleri iyi tanımlanmasına rağmen HI'li bebeklerin yaşamlarının ilk haftalarında kaybedilmelerinden dolayı hastalığın patogenezi, tedavi yaklaşımı ve prognozu hakkındaki bilgiler azdır. Nadir görülen bu hastalığı 34 haftalık gebelik sonrası doğurtulan Harlequin İktiyozis olgusunu sunarak literatür eşliğinde hatırlatmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

30 yaşında G1P0 olan hasta 34.3 haftalık gebeliği mevcut iken sularının gelmesi şikayeti ile Baş-

kent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine başvurdu. Hastanın özgeçmişinde eşi ile birinci derece akrabalığının olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde anomali bebek veya kalıtsal hastalık öyküsü yoktu.

Gebeliğin başından itibaren hiç takip edilmemiş olan hastanın 2190 gr ağırlığında erkek bebeği spontan vajinal yol ile doğurtuldu. Apgar skoru 1.dakika 9, 5. Dakika 10 idi. Klinik görüntümü; vücut derisi kalın, büyük ve sert fissürlerle ayrılmış plaklar halindeydi. Çok belirgin ektropion ve eklabium mevcuttu. Burun çok küçük olup, burun kökü basık ve sadece burun kanatları görülmüyordu. Rudimente kulakları kalın keratin ile kaplıydı (Resim 1). Eller ve ayaklar deforme görünümde ve fleksiyon pozisyonundaydı. Saçlı deride fissürlerin yanısıra saçları vardı. Büyük eklemler sabit fleksiyondaydı (Resim 2). Genel olarak kötü kokuluydu. Yapılan abdominopelvik USG'de iç organlarda ek patolojik bulgu saptanmadı.

Doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeğe sıvı desteği sonrasında total parenteral nutrisyon, göz ve cilt bakımı, küvöz içi



Resim 1. Ekklabium ve ektropion ile birlikte kulak ve burun anomalileri gösteren Harlequin fetusu.

buhar uygulaması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Ancak postpartum 6. günde sepsis nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Harlequin iktiyozis; konjenital iktiyozisin oldukça ciddi bir formu olup, nadir görülür. Literatürdeki vakaların hemen tümü olgu sunumları şeklindedir. Moreau ve ark. literatürde 100'den daha az vaka olduğunu ve etkilenen bebeklerin iki haftadan daha fazla yaşamadıklarını belirtmişlerdir (1). HI vakaları cilt biyopsilerinde epidermiste lameller granüllerin anormalliğine veya yokluğuna göre üç gruba ayrılır (2). HI'de yapılan fetal cilt biyopsileri ve amniotik sıvı epidermal hücrelerinde multiveziküler yapılar, lameller granüllerin yokluğu, stratum korneumda lipid tanecikleri tespit edilmiştir (3).

HI'nin prenatal sonografik bulguları 28-31 haftada rapor edilmiştir. Ancak III. trimesterden önce sonografi tek başına tanıya yeterli değildir (4,5). Prenatal tanıda ultrasonografi de ektropion, ekklabium, burun ve kulak anomalileri, ekstremitelerde hipoplazi görülebilir (1). 20-22 haftalarda yapılan fetal cilt biyopsileri erken tanıya önemlidir (6,7). Akiyama ve ark. 17. gebelik haftasında amniotik sıvıda hiperkeratotik epidermise ait debrisler bulunmuşlar ve yassı epitellerin içinde HI'e karakteristik yağ taneciklerini tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre HI'in tanısı amniosentez ile elde edilen amniotik sıvı hücrelerinin morfolojik analizi ile konulabilir (8).

Yapılan genetik çalışmalarda otozomal resesif geçişin mümkün olduğu, fakat aile hikayesi olmayan bazı hastalarda gen düzeyinde yeni dominant mutasyonların olabileceği belirtilmiştir (9). Bizim hastamızda aile hikayesi olmamasına rağmen birinci derece akraba evliliği genetik açıdan bir risk oluşturabilir.

Literatürde harlequin fetus vakalarında böbrek anomalileri, malign keratom, polidaktili, timik atrofi, tiroid aplazisi gibi anomalilerin nadir de olsa görülebileceği belirtilmiştir (10). Hastamızda yapılan



Resim 2. Elleri ve ayakları fleksiyon pozisyonunda ve deforme görünümünde olan fetus.

değerlendirmelerde bu ek anomalilerden herhangi birini tespit edemedik.

HI bebeklerinin yaşam süresi yoğun bakım ünitesinin bu konudaki tecrübesine bağlıdır. Tedavide sıvı ve kalori dengesinin ayarlanması, ısı kontrolü ve enfeksiyonun önlenmesi esastır. Medikal tedavide son zamanlarda kullanılmaya başlanan retinoidlerin keratinize olan epitelin diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir. Mevcut plakların kalınlığının azalması; bebeğin hareket kabiliyetini sağlamakta ve gelişiminin devam etmesine imkan tanımaktadır (11). Ancak toksik yan etkilerinin fazla olması bu tedavi seçeneğini riskli hale getirmektedir. Esas olan yönü ise, genetik geçişli cilt hastalıklarının, prenatal tanıya yönelik olarak iyi irdelenmesi ve ailelerin bilgilendirilmesidir. Genetik geçişli ölümcül hastalıklarda prenatal tanı çok önemlidir. Fetal cilt biyopsileri ile Harlequin iktiyozis tanısı prenatal olarak konulabilir.

KAYNAKLAR

1. Moresu S, Salame E, Delmas P. Harlequin fetus: a case report. *Surg Radiol Anat* 21: 215.
2. Dale BA, Holbrook KA, Fleckman P, Kimball JR. Heterogeneity in HI, an inborn error of epidermal keratinization: variable morphology and structural protein expression and a defect in lamellar granules. *J Invest Dermatol* 1990; 94:6-18.
3. Milner ME, Holbrook KA, Dale BA. Abnormal lamellar granules in HI. *J Invest Dermatol* 1992;99:824-9.
4. Mihalko M, Lindfors KK, Grix AW, Brant WE. Prenatal sonographic diagnosis of HI. *Am J Roentgenol* 1989;153:823-8.
5. Meizner I. Prenatal ultrasonic features in a rare case of congenital ichthyosis. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 132-4.
6. Blanchet-Bardon C, Dumez Y, Labbe F. Prenatal diagnosis of harlequin fetus. *Lancet* 1983; 1:132.
7. Suzumori K, Kanazaki T. Prenatal diagnosis of HI by fetal skin biopsy; report of two cases. *Prenat Diagn* 1991;11:451-7.
8. Akiyama M, Kim K, Main D, Otto C. Characteristic morphologic abnormality of HI detected in amniotic fluid cells. *J Invest Dermatol* 1994;102:210-3.
9. Sarkar R, Sharma RC. Three unusual siblings with Harlequin ichthyosis in an Indian family. *J Dermatol* 2000 Sep; 27(9):609-11.
10. Kurtoglu S, Caksen H, Erdogan. Collodion baby concomitant with congenital hypothyroidism: a patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998 Jul-Aug; 11(4):569-73.
11. Lawlor F, Peiris S. Harlequin fetus successfully treated with tretinate. *Br J Dermatol* 1985 May;112(5):585-90.

Fetal Ekokardiyografide Ebstein Anomalisi Saptanan Down Sendromlu Bir Olgu

Nurettin ÜNAL, Mustafa KÖSECİK, Gül SAĞIN SAYLAM, Mustafa KIR, Şebnem PAYTONCU, Soner KUMTEPE, Adnan AKÇORAL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı-İZMİR

ÖZET

FETAL EKOKARDİYOĞRAFİDE EBSTEİN ANOMALİSİ SAPTANAN DOWN SENDROMLU BİR OLGU

Amaç: Triküspid kapağın septal ve posterior yapraklarının normal yerinden daha aşağıda yerleştiği Ebstein anomalisinin Down sendromu ile birlikteliği oldukça nadirdir. Olgu, prenatal tanı yöntemlerinin önemini vurgulamak amacıyla sunuldu.

Olgu: Maternal risk faktörü olmayan, rutin ultrasonografide kalp anomalisi şüphesi olan, prenatal dönemde Ebstein anomalisi fetal ekokardiyografi ile saptanan ve postnatal dönemde Down sendromu tanısını konuldu.

Sonuç: Fetal ekokardiyografi ile Ebstein anomalisi gibi diğer birçok doğumsal kalp hastalıklarının prenatal tanısı mümkündür. Bu durumda ekstrakardiyak diğer anomalilerin varlığının araştırılması ve sitogenetik inceleme yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Fetal ekokardiyografi, Ebstein anomalisi, Down sendromu

SUMMARY

COMPARISON OF PLASMA THROMBOMODULIN AND FIBRONECTIN LEVELS IN PREECLAMPTIC AND NORMAL PREGNANTS

Background: Ebstein's anomaly is an unusual congenital malformation and the coexistence of Down syndrome is fairly unusual in the literature. This case is presented here for the importance of prenatal screening methods.

Case: In the absence of any maternal risk factors, a case of Ebstein's anomaly was diagnosed by fetal echocardiography following the routine antenatal ultrasonography and Down syndrome diagnosed postnatally.

Conclusion: Prenatal diagnosis of many congenital heart diseases like Ebstein's anomaly is possible with fetal echocardiography. In this case, we may recommend an investigation of other extracardiac abnormalities and sitogenetic study.

Key words: Fetal echocardiography, Ebstein's anomaly, Down syndrome

Fetal ekokardiyografi, doğumsal kalp hastalıklarının erken tanısında son yıllarda giderek daha sık olarak kullanılan noninvazif, kolay uygulanabilen, ucuz bir yöntemdir(1,2).

Ebstein anomalisi triküspid kapağın posterior ve septal yapraklarının sağ ventriküle yapışma yerlerinin normal yerinden daha aşağıda olduğu nadir görülen konjenital bir anomalidir (3,4). Down sendromu, 700 doğumda bir görülebilen en sık kromozomal anomalidir. Bu olguların yaklaşık %50' inde doğumsal kalp hastalığı vardır. Risk faktörleri varlığında tarama testleri ile prenatal tanısı

mümkündür (5). Yaklaşık 20.000 doğumda bir görülen Ebstein anomalisinin Down sendromu ile birlikteliği oldukça nadirdir (5,6), literatürde yayınlanmış sadece üç olguya rastlanabilmektedir.

OLGU

Risk faktörleri taraması normal olan 33 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinin 20. haftasında rutin obstetrik sonografide fetüste saptanan geniş sağ atrium nedeniyle bölümümüzde yapılan fetal ekokardiyografisinde Ebstein anomalisi ve triküspid yetersizliği tespit edilmişti (Resim 1). Fetüste kalp yetersizliği ve hidrops bulguları saptanmadı. Baba 36 yaşında sağ ve sağlıklı, akraba evliliği, ailede anomali bebek öyküsü, gebelikte ilaç kullanımı, X-ışınına maruz kalma gibi risk oluşturabilecek bir durum yoktu ve birinci çocukları 11 yaşında erkek

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Nurettin Ünal
DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı 35250, Inciraltı-İZMİR
Bu çalışma III. Ulusal Pediyatrik Kardiyoloji ve Kardiyak Cerrahi
Kongresinde poster bildirisi olarak sunuldu, 3-6 Mayıs 2008,
Nevşehir



Resim 1. Fetal ekokardiyografi görüntüsü.



Resim 2. Hastanın yüz ve avuç içi görünümü.

ve sağlıklı idi.

37. gestasyonel haftada sezeryan ile doğan bebeğin ilk gün yapılan fizik muayenesinde ağırlığı 2450 gr (3 p), boyu 49 cm (25 p), baş çevresi 33.5 cm (10-25 p), solunum sayısı 64/dk, nabız 120/dk, arteriyel femoral nabızlar bilateral palpabl, tansiyon arteriyel 65/35 mmHg, genel durumu orta, moro refleksi zayıf, hafif santral siyanoz, hipotonik, 5x4 cm ön fontanel açıklığı, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, epikantus, çekik göz, her iki avuç içinde simian çizgisi (Resim 2), her iki ayak 1-2. parmak arası açıklığı (sandal ayak), hafif yüksek damak, sol parasternal 4. interkostal aralıkta trill, dinlemekle aynı odakta 4/6 holosistolik üfürüm ve karaciğer 2 cm palpabl olarak saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde Hb 18,3 gr/dl, Hct % 54, lökosit 29.800/mm³, trombosit 122.000/mm³; EKG'de sinüs ritmi, frontal planda QRS aksı -90°, sağ atriyal dilatasyon ve inkomplet sağ dal bloğu; telekardiografide global kardiomegali, belirgin sağ atriyal dilatasyon (Resim 3); ekokardiyografisinde triküspid kapağın mitral kapağa göre 0.8 cm aşağıda yerleştiği Ebstein anomalisi, sağdan sola şanlı sekundum



Resim 3. Telekardiografi görüntüsü.



Resim 4. Doğum sonrası ekokardiyografi görüntüsü.

atriyal septal defekt, ağır triküspid yetmezliği ve geniş patent duktus arteriyozus saptandı (Resim 4). Sitogenetik incelemesinde 47, XY+21 kromozom yapısı saptandı. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre Ebstein anomalili Down sendromu tanısı alan olguya kalp yetersizliği nedeniyle digitalize edildi ve diüretik başlandı ve klinik izleme alındı.

TARTIŞMA

Tanımlanabilen risk faktörlerine sahip fetüsler dışında, fetal ekokardiyografinin günümüzdeki en önemli kullanım alanı obstetrik sonografide anormal bir kalp şüphesi olduğu durumlardır. Bu durumda yapısal doğumsal kalp hastalığı tespit edilme sıklığı % 50'den fazladır (1). Ancak doğumsal

kalp hastalıklarının önemli bir kısmı taramalarda tanımlanabilen risk faktörlerine sahip olmayan fetüslerde görülmektedir (1,2,7).

Rutin obstetrik sonografisinde anormal kalp şüphesi ile yapılan fetal ekokardiyografide Ebstein anomalisi tespit edilen olgumuzda kromozom anomalilerinin prenatal tanısı için yapılan üçlü tarama testi normal olarak bulunmuş, bu nedenle sitogenetik inceleme yapılmayan olgumuzda Down sendromu varlığı doğum sonrası tespit edilmiştir. Doğumsal kalp hastalığı ile ekstrakardiyak doğumsal malformasyonların birlikteliği çok iyi bilinmekte, sıklığı ise tutulan sisteme bağlı olarak değişmektedir (8). Kromozom anomalileri de yaygın olarak doğumsal kalp hastalıkları ile birlikte bulunabilmektedir. Bu nedenle tüm kromozom anomalili olgular fetal kalp hastalığı açısından ayrıntılı incelenmeli ve özellikle Down sendromlu olgularda atrioventriküler septal defektlerin yüksek olduğu konusunda uyanık olunmalıdır (7,8).

Ebstein anomalisinde prenatal tanı için esas kriter sağ ventrikül içine doğru yer değiştirmiş triküspid kapakçığın gösterilmesidir. Burada özellikle septal ve posterior kapakçıkların anulus fibrozusun daha altından ventrikül duvarına tutunduklarının gösterilmesi önemlidir (6,9). Triküspid kapaktaki yetersizliğin derecesine bağlı olarak intrauterin dönemde konjestif kalp yetersizliği gelişebilir. Olgumuzda intrauterin kalp yetersizliği bulguları yoktu. Ağır triküspid yetersizliği olmayan olgular ise asemptomatiktir ve adolesan ve hatta yetişkin çağına kadar semptom vermeyebilirler. Semptomatik olan yenidoğanlarda ise sıklıkla konjestif kalp yetersizliği gelişir (6,7). Postnatal erken dönemde konjestif kalp yetersizliği gelişen olgumuza digital ve diüretik başlanmış ve klinik izleme alınmıştır.

Down sendromunda en sık görülen kardiyak anomali atrioventriküler septal defektlerdir. Ebstein anomalisi ise oldukça nadir görülen bir anomalidir (6,7). Literatürde prenatal tanısı konulmuş ilk vaka Silva ve ark. tarafından bildirilmiştir (10). Benzer birliktelik Venturini ve ark. tarafından 55 yaşındaki bir erkek olguda rapor edilmiştir (11). Johnson ve ark. ise Down sendromlu bir olguda otopsi bulgusu olarak Ebstein anomalisi tespit etmişlerdir (12). Olgumuzda Ebstein anomalisi prenatal tanı olup, doğum sonrası ekokardiyografi ile

doğrulanmıştır. Down sendromu birlikteliği doğum sonrası tespit edilen ve 47, XY+21 karyotip varlığı gösterilen olgumuz literatürde Down sendromu ve Ebstein anomalisi birlikteliği olan nadir olgulardan biridir.

Sonuç olarak, günümüzde Ebstein anomalisi gibi diğer birçok doğumsal kalp hastalıklarının fetal ekokardiyografi ile prenatal tanısı mümkündür. Kardiyak anomali saptanan olgularda ekstrakardiyak anomalilerin olup olmadığı araştırılmalı ve gerekirse sitogenetik incelemede yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Frommelt MA, Frommelt CP. Advances in Echocardiographic Diagnostic Modalities for the Pediatrician. *Pediatric Clinics of North America* 1999; 46: 427-40.
2. Freedman AH, Copel JA, Kleinman CS. Fetal echocardiography and fetal cardiology: indications, diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1993; 17:76-88.
3. Waldman JD, Wernly JA. Cyanotic Congenital Heart Disease with Decreased Pulmonary Blood Flow in Children. *Pediatric Clinics of North America* 1999; 46: 385-403.
4. Bernstein D. Ebstein anomaly of the tricuspid valve. In: Berhman RE, Kliegman RM, Arvin MA (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* (15th ed.), Philadelphia: WB. Saunders 1996, p: 1319-20.
5. Hall JC. Chromosomal Clinical Abnormalities. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th ed.), Philadelphia: WB. Saunders 2000, pp: 325-32.
6. Epstein ML. Congenital stenosis and insufficiency of the tricuspid valve. In: Allen HD, Clark EB, Gutdesell HP, Driscoll DJ (Eds). *Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001; 810-6.
7. Berg KA, Clark EB, Astemborski JA, Boughman JA. Prenatal detection of cardiovascular malformations by echocardiography: an indication for cytogenetic evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159: 477-81.
8. Copel JA, Pulu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154: 1121-32.
9. Demir N, Akçoral A, Koyuncuoğlu M, Bulbul Y. Ebstein Anomalisinin Prenatal Ultrasonografik tanısı. *Perinatoloji Dergisi* 1994;2: 221-4.
10. Silva SR, Bruner JP, Moore CA. Prenatal diagnosis of Down's syndrome in the presence of isolated Ebstein's anomaly. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 149-51.
11. Venturini E, Musajo L, Strazzeri R, Baroni F. Ebstein's tricuspid anomaly and Down's syndrome. A clinical case report. *Recenti Prog Med* 1992; 83: 556-8.
12. Johnson CD, Ortiz-Colom PM, Saintz de la Pena H, Barroso E. Ebstein anomaly in a patient with Down's syndrome. *Bol Asoc Med P R* 1989; 81: 221-2.