

CİLT 12, SAYI 1, 2004

VOLUME 12, NUMBER 1, 2004

ISSN 1300 - 5251

PERINATOLOJİ

DERGİSİ ■ PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society



Perinatoloji Dergisi

Cilt 12 Sayı 1, Mart 2004

İÇİNDEKİLER

DERLEME	Kordon Kanı Bankacılığı: Neden, Kime, Nasıl?	1
	Yeşim Bölüklü Bayraktar, Cihat Şen	
	Yüksek Riskli Gebelerde Hemşirelik Bakımı	11
	Ümran Yeşiltepe Oskay	
ARAŞTIRMA	Üçüzler ve Perinatal Prognoz: Redüksiyon Bir Çözüm Olabilir mi?	17
	Murat Yayla, Gökhan Bayhan, Sercan Esen, Ahmet Yalınkaya	
	Hafif ve Ağır Preeklampsi Olgularında Plazma Homosistein Düzeylerinin Araştırılması	25
	Selahattin Kumru, Bilgin Güntaş, Ekrem Sağmaz, Zeynep Özcan, Süleyman Aydın	
	Hiperemezis Gravidarum Olgularında Tiroid Fonksiyon Testleri Değerlendirilmeli mi?	29
	H. Güler Şahin, Şahin Zeteroğlu, Hüseyin A. Şahin, Ramazan Sürücü, Ali Kofusarı	
	Doğum İndüksiyonu Öncesinde Transvajinal Serviks Ölçümü: Bishop Skoru ve Paritenin Değerlendirilmesi	33
	Yeşim Bayraktar, Yıldız Uyar, H. Tayfun Özçakar, Ümit İnceboz, Selman Laçın, Gürkan Erbay, Hüsnü Çağlar	
	Bölgemiz Gebelerinde Triple Test ile Prenatal Tarama Sonuçları ve Sitogenetik Değerlendirilmeleri	38
	Halil Kaya, Sevim Süreyya Çerçi, Halil Kömçek, Murat Yayla, M. Nail Alp, Diclehan Oral, Turgay Budak	
OLGU SUNUMU	Derin Ven Trombozu ve Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Faktör V Leiden ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyonları: İki Olgu Sunumu	43
	Başak Bakır, İnci Davas, Belgin Eroğlu Kesim, Bilgen Dölek, Arif Akyol, Sultan Çınar	
	TRAP (Twin Reversed Arterial Perfusion) Sendromu	47
	Demet Erit, Filiz Dağ, Ümit Zeteroğlu, Berna Vidinli	
	Yardımla Üreme Teknikleri ve Heterotopik Gebelik; Bilateral Tubal ve İntrauterin Gebelik	50
	İsmail Çepni, Pelin Öçal, Ali Benian, Mehmet İdil	

Derleme

Kordon Kanı Bankacılığı: Neden, Kime, Nasıl?

Yeşim BÜLBÜL BAYTUR*, Cihat ŞEN**

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - MANİSA

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı - İSTANBUL

ÖZET**KORDON KANI BANKACILIĞI: NEDEN, KİME, NASIL?**

Son yıllarda, çok sayıda hematopoetik kök hücre içeren umbilikal kordon kanı çeşitli genetik, hematolojik ve onkolojik hastalıkların tedavi etmek için hematopoetik kök hücre nakillerinde başarıyla kullanılmıştır. Daha çok çocuklarda, ama aynı zamanda yetişkinlerde otolog ya da allojenik nakil için HLA tipi uygun kemik iliği bulunmadığında, bir alternatiftir. Bu ilerleme, otolog ya da allojenik nakiller için, ticari ya da ticari olmayan (halka açık) kordon kanı bankası programlarının kurulmasıyla sonuçlanmıştır. Aileler doktorlarından bu konuyla ilgili bilgi almak istemektedirler. Bu derlemede, ailelerin kordon kanı bankacılığı hakkındaki sorularını cevaplamaları için doktorlara rehber olabilecek bazı bilgiler vermek istiyoruz. Yazı, aynı zamanda, konuyla ilgili kurumlar ve doktorlar için yazılı onay formunu da içeren, uygun olabilecek bazı etik ve çalışma şekillerine ait standartlar hakkında öneriler yapmaktadır.

Anahtar kelimeler: : Kordon kanı, Hematopoetik kök hücre nakli, Kordon kanı bankacılığı

SUMMARY**CORD BLOOD BANKING: FOR WHAT, TO WHOM, HOW?**

In recent years, umbilical cord blood, which contains a large number of hematopoietic stem cells, has been used successfully for transplantation of hematopoietic stem cells to treat a variety of genetic, hematologic, and oncologic disorders. It is a alternative when autologous or allogeneic transplantation with HLA-matched marrow is unavailable mainly for children but also in adults. This advance has resulted in the establishment of for-profit and not-for-profit (public) cord blood banking programs for autologous and allogeneic transplantation. Parents seek information from their physicians about this new modality. In this review, we would like to provide informations to guide physicians in responding to parent's questions about cord blood banking. The paper also makes recommendations about appropriate ethical and operational standards, including informed consent policies, for the institutions and physicians who interested in this issue.

Key words: Cord blood, Haematopoietic stem cells transplantation, Cord blood banking

1988 yılında Fanconi anemisi olan bir çocuğa, HLA doku tipi uygun kardeşinden alınan ve dondurularak saklanan kordon kanı kullanılarak, ilk kordon kanı nakli yapılmıştır(1). Bu ilk nakil işleminin başarısının ardından, bu konudaki araştırmalar ve uygulamalar hızla artmış, ilk kordon kanı bankaları ise 1993 yılında Newyork (Pablo Rubinstein), Milano (Giralamo Sirchia) ve Düsseldorf (Peter Wernet)'da kurulmuştur. Bu ilk bankaların kurulmasının ardından bu konuya ilgi dünya çapında artmış, kordon kanının toplanması, saklanması ve kullanımının yanı sıra etik ve sosyolojik problemlere değinen pek çok makale yayınlanmıştır. Pubmed'e "cord blood

transplantation, cord blood banking" anahtar kelimeleri kullanılarak girildiğinde 1800'den fazla yayın karşımıza çıkmaktadır. İlk kordon kanı naklinin yapıldığı günden bu güne hematolojik maligniteler, diğer kemik iliği problemi ile giden kan hastalıkları, solid tümörler ve kalıtsal immun sistem hastalıkları için, çoğunluğu çocuklarda ve **allojenik** olmak üzere 2000'den fazla kordon kanı transplantasyonu yapılmıştır ve kordon kanı bankalarında 70.000 civarında ihtiyaç halinde kullanılmayı bekleyen kayıtlı kordon kanı mevcuttur (2). Dünya çapında tüm kordon bankaları arasında iletişimin ve kordon kanı bankacılığında standardizasyonun sağlanması, kordon kanına ihtiyacı olan bir alıcının ya da doktorun uygun kordon kanına mümkün olan en kısa za-

manda ulaşabilmesi amacıyla, kordon kan bankalarının biraraya gelerek oluşturdukları organizasyonlar mevcuttur. İtalya'daki kordon kan bankalarının oluşturdukları *GRACE*, merkezi Almanya'da bulunan *Netcord*, *New York Placental/Umbilical Cord Blood Program* ve son olarak tüm dünyada 19 ülkeden 29 kordon kanı bankasının kayıtlı olduğu *Bone Marrow Donors Worldwide* bu organizasyonlardan bazılarıdır (3-5). Bu halka açık, bağış esasına dayanan kordon kanı bankalarının yanı sıra, pekçok özel kordon kanı bankası doğum sırasında kordon kanını alarak, kişilerin yalnız kendi kullanımlarına açık olacak şekilde, belli bir ücret karşılığında saklamaktadır. Türkiye'de ise ilk kordon kanı nakli 1996 yılında yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde talasemi majörlü bir çocuk hasta için allojenik olmak üzere gerçekleştirilmiş, ilk halka açık kordon kanı bankası ise, 1999 yılında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi bünyesinde Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Fonu'nun desteği ile 1999 yılında kurulmuştur. Ülkemizde özel kordon kanı bankacılığı ise gün geçtikçe sayıları artan şirketlerce gerçekleştirilmekte, bu şirketlerin bir kısmı kordon kanını yurt dışındaki kordon kan bankalarında saklarken, bir kısmı saklama işlemini Türkiye'de yapmaktadır.

Bu makalede kordon kanındaki kök hücrelerin özellikleri, kemik iliği ve diğer hematopoetik kök hücre nakillerine göre avantajları ve dezavantajları, kordon kan naklinin klinik sonuçları, kordon kanının saklanması kadar yapılması gereken işlemler, ne kadar yatırım gerektirdiği ve maliyeti, etik sorunlarına değinilecektir.

Kordon Kanı Kök Hücreleri

Kordon kanı, hematopoetik kök hücrelerin (HKH) nakledilmesi için bir kaynak olarak kabul edilmektedir (1). Hem intrauterin dönemde hem de doğumda HKH fetal dolaşımında bulunur, fakat doğumdan birkaç saat sonra eritrosit, lökosit ve trombosit gibi tüm kan hücrelerinin öncüllerini sağlayan kemik iliğine göçederler (6). Fetal dolaşıma ek olarak HKH plasenta ve göbek kordonu içinde bulunan kanda da bulunurlar. Yaklaşık 100 ml civarında olan bu kan doğum sonrasında plasenta ile atılır. Kordon kanı, doğum sırasında anneye ya da bebeğe herhangi bir risk getirmeyecek şekilde kolayca toplanabilir. Göbek kordon kanında bulunan HKH, vericinin kendisi için mükemmel HLA uyumuna sahip iken, kardeşler ve diğer akrabaların kulla-

nımı için de mükemmel ya da mükemmel yakın HLA uyumu olasılığı çok yüksektir.

Kemik iliği ve periferik kandan elde edilen HKH nakli, her zaman HLA'sı tam uygun verici bulunamaması ve yüksek toksisite gibi nedenlerle sınırlı başarıya sahiptir. Endotel hasarına bağlı hepatik ven oklüzyonu, idiyomatik pnömoni, trombotik mikroanjyopati, hemolitik üremik sendrom gibi erken komplikasyonlar, bunun yanında akut ve kronik konağa karşı greft hastalığı (KKGH), aplastik dönemde enfeksiyon riski ve farklı organ sistemlerini etkileyen erken ve geç komplikasyonlar toksisiteyi oluştururlar (3). Kordon kanı HKH biyolojik ve immünolojik özellikleri kemik iliği ve periferik kan HKH'den farklıdır. Bu farklar nedeniyle KKGH riskinin, kemik iliği ve periferik kandan elde edilen HKH'ne göre daha az olduğu ileri sürülmektedir (3,6). Kordon kanındaki lenfositler zayıf fenotipe sahiptirler. Yüksek düzeyde boş HLA sınıf 2 molekülleri içerirler (7). Kordon kanı mononükleer hücrelerinde NK ve T lenfositlerin fonksiyonlarında önemli rolü olan IL-12 ekspresyonun periferik kan hücrelerine göre daha az olduğu gösterilmiştir (8). Bir başka ilginç nokta, kordon kanı HKH'nin kemik iliği hücrelerine göre nekroz ve apoptosis aracılığıyla oluşturduğu sitotoksitenin fazla olmasıdır. Bu özelliklerin kök hücre transplantasyonları üzerine önemli etkileri olacağı ileri sürülmüştür. Çünkü kordon kanı, artmış lösemiye karşı greft etkisine sahip olabilir ve malign kan hastalıkları tedavisinde bu özellik önemlidir (9).

Kordon kanı kemik iliğine göre daha fazla sayıda immatüre CFC ve HPP-CFC hücresi içerir. LTC-IC hücre sayısı ise kemik iliği ve kordon kanında benzerdir (3). CD34 antijeni, HKH'in bir belirleyicisidir. CD34+ hücre sayısı kemik iliğinde %1-3 oranındayken, kordon kanında %0.2-1'dir (3). HKH'in içinde bir grupta CD38 antijeni olmayan daha ilkel bir hücre grubu vardır (CD34+/CD38-). Bu hücrelerin oranı ise kordon kanında, kemik iliğinden daha fazladır (sırasıyla %4, %1) (3). Diğer olgunlaşmamış HKH sayısı kordon kanında, kemik iliği ve periferik kandan daha fazladır.

Kordon kanı HKH'nin kemik iliğindeki diğerden bir başka önemli farkı, kordon kanı hücrelerinin kemik iliğine göre *in vitro* ve *in vivo* proliferasyon ve ekspansiyon yeteneklerinin fazla olmasıdır (3). *In vitro* koşullarda CFC mix hücreler ve LTC-IC hücreleri kemik iliğine göre daha prolife-

ratiftirler (10). Kordon kanının kemik iliği ve periferik kana göre miktarının göreceli olarak az olması vücut ağırlığı fazla olan yetişkinlerde greftin başarısız olmasına neden olmaktadır (3,6,12). *Ex vivo* koşullarda kültürde çoğaltılarak transplantasyonları bir avantaj sağlayabilir.

Avantajlar ve Dezavantajlar

Kordon kanı, kemik iliği ve periferik kandan elde edilen kök hücrelere göre bazı üstünlükle-re sahiptir. Bunlar HKH'nin kordon kanında yüksek konsantrasyonda olması, vericiler için HLA kısıtlamasının az olması, viral kontaminasyon riskinin azlığı, konağa karşı greft hastalığının daha az görülmesi ve invaziv olmayan toplama şeklidir (6,10). Bu avantajların içinde belki de en önemlisi akut ve kronik KKGH olasılığının azalmış olmasıdır. Kemik iliği HKH nakli sonrası, yaklaşık %25 oranında görülen KKGH, kord kanı HKH transplantasyonu sonrası %12 oranında bildirilmiştir (6). İlginç şekilde HLA grubu uymayan ve yetişkin hastalarda yapılan kordon kanı trasnplantasyonlarında bile, KKGH oranlarının düşük olduğu görülmüştür (11). Kordon kanının kendisinin KKGH riskini azalttığı ileri sürülmüş ve neden olarak da kordon kanının azalmış alloreaktivitesi, nakledilen lenfosit sayısının 5-10 kat az olması, T lenfositlerinin zayıf fenotipli olmaları gösterilmiştir (12). Kemik iliği ve kordon kanı transplantasyonlarını KKGH açısından karşılaştıran çalışmada, International Bone Marrow Transplant Registry ve Eurocord grubu 15 yaşın altındaki malign ya da malign olmayan kan hastalıkları nedeniyle transplantasyon yapılan çocukları retrospektif olarak değerlendirdi (13). Bu çalışmada hem akut hem de kronik KKGH riski düşük olarak bulunmuştur. Fakat gözden kaçırılmaması gereken önemli bir nokta, riskin düşük olarak bildirildiği grubun hepsi HLA uygun yakın akrabalarından transplantasyon yapılan çocuklardır. Bu nedenle bu bulguların yetişkin hastalara ya da akraba dışı HLA'sı tam uygun olmayan vericilerden kan alan çocuklara uyarlanması doğru değildir (12).

Kordon kanı hayvan deneylerinde daha yüksek greft ve repopulasyon oranına sahiptir (12). Greft sonrası sitokin verilmesini gerektirmemektedir. Yine kemik iliği vericileri genelde beyaz ırktan olduğundan etnik olarak azınlıkta olan kişilerde uygun verici bulunabilmesi açısından kordon kanı bir avantaj yaratmaktadır (6,12). Ayrıca kemik iliği transplantasyonlarından farklı

olarak, vericilere cerrahi gerektirmemesi bir başka tercih sebebi olabilir.

Tüm bu avantajların yanında önemli bir sınırlayıcı özellik, tek kordon kanının genelde yalnız küçük çocuklar ve düşük kilolu yetişkinler için yeterli olabilmesidir (14). *Greftin başarılı olabilmesi için en az 3×10^7 /kg çekirdekli hücre gereklidir (15). Ayrıca $CD34+$ hücre sayısının $0,3-0,4 \times 10^6$ /kg olması istenir (12). Bu özelliklere uymayan kordon kanları genellikle iptal edilir. Ortalama nötrofil ve özellikle trombosit greftinin oluşma zamanı kemik iliği transplantasyonlarına göre daha uzundur ve greftin kendisine bağlı ölüm, enfeksiyon gibi erken komplikasyonları artırır (6,11,12). Bir başka önemli dezavantaj verici ailelerin viral testlerinin (CMV, HIV gibi) tekrarlanmasının gerekmesidir. Kordon kanı bankaya alınan yenidoğanın sağlık durumu ile ilgili bilgiler mutlaka güncellenmeli, eğer bir kalıtsal ya da enfeksiyon hastalığı varsa kordon kanı bankasına mutlaka bildirilmelidir. Son olarak kordon kanı bankacılığı pahalı bir yatırımdır (16).*

Kordon Kanı Nasıl Elde Edilir ?

Daha öncede sözedildiği gibi kordon kanı transplantasyonun başarılı olabilmesi için en önemli faktörler toplanan kanın içerdiği çekirdekli hücre sayısı ve bununla bağlantılı olarak kan volümüdür. Bu nedenle kordon kanının toplanmasından, bankalanma aşamasına kadar gerçekleştirilen işlemler transplantasyonun başarısında çok önemlidir. Bankalama aşamasına kadar olan basamaklar sırasıyla:

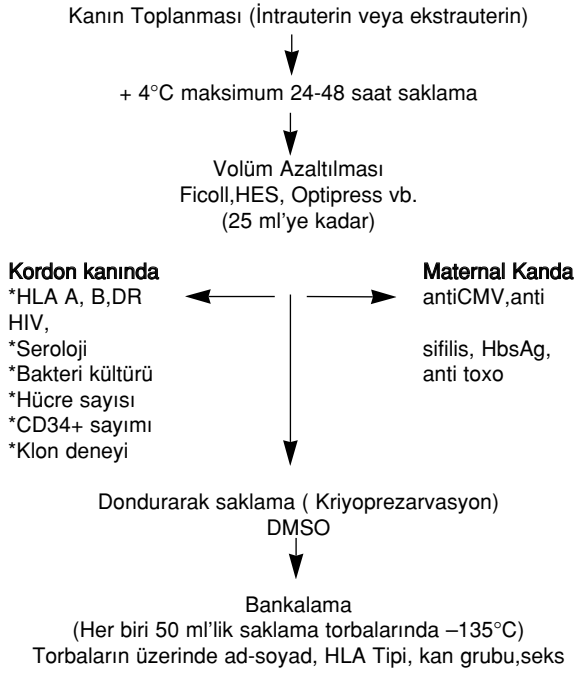
- 1- Ailenin bilgilendirilmesi ve yazılı onay formunun alınması
- 2- Kanın toplanması
- 3- İşlenmesi
- 4- Volüm azaltılması
- 5- Dondurarak saklama (kriyoprezervasyon)
- 6- Bankalama'dır.

Bu basamakların ayrıntıları Şekil 1'de gösterilmektedir.

Ailenin Bilgilendirilmesi

Ve Yazılı Onay Formu

Kordon kanı her ne kadar normalde atılacak bir materyal gibi görünse de, mutlaka aileye işlemin amacı ve basamakları ile ilgili yeterli bilgi verilmeli ve yazılı onay formu alınmalıdır (17). Günümüzde kordon kanı otolog (hastanın kendi kullanımına açık, başka bir alıcıya verilmeye-



Şekil 1. Kordon kanının hazırlanması (kaynak 3,12).

cek şekilde) ya da genel kullanıma açık (hastanın ileride kendi ihtiyaç duyduğunda talep edemesini gerektiren, bağış şeklinde) olarak saklanabilmektedir. Genellikle uluslararası ya da ulusal düzeyde kordon bankaları vericilerden bir ücret talep etmeksizin halka açık olarak kordon kanını saklamaktadırlar. Otolog kordon kanı saklanması ise özel ticari şirketler aracılığıyla yürütülmektedir. Bir kişinin ileride gelişebilecek herhangi bir hematolojik malignite ya da malign olmayan kan hastalığı nedeniyle kordon kanına ihtiyaç duyma olasılığı 1/20.000 civarındadır (2). Ayrıca akut lenfoblastik lenfoma gibi bazı hematolojik malignitelerin in utero dönemde başladığı ve otolog transfüzyonun yararlarının açık olmadığı ileri sürülmektedir (18). Her ne kadar kordon kanının pek çok hematolojik hastalık, metabolik hastalık, kalıtsal immün sistem hastalıkları, meme kanseri, preterm yenidoğanlarda anemi ve yetişkinlerde viral hepatit tedavisi gibi pek çok değişik konuda kullanılması mümkün olsa da, bunların bazıları henüz araştırma evresindedir (19-22). Ailelere kordon kanı toplanması öncesinde bilgi verilirken mutlaka objektif olunmalı, gerçek oranlardan bahsedilmeli, henüz araştırma evresindeki tedavi şekilleri abartılmadan anlatılmalıdır.

Ailenin bilgilendirilmesi ve yazılı onam formunun alınması mutlaka doğum ağrıları başlamadan tercihen 3. trimesterde, bu konuda yeterli bilgiye sahip ve tecrübeli bir kişi tarafından yapılmalıdır. Hastaya işlem basamakları hakkında bilgi verilmeli, annenin seksüel hikayesinin sorulacağı (partner sayısı, geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalıklar vb.) söylenmeli, viral testlerden, özel banka imkanından, verilen kanın bu konudaki araştırmalarda da kullanılabileceğinden, eğer halka açık olan bir bankaya bağlaşıyor ise ileride kendi kullanımı için bir talepte bulunamayacağından ve gönüllülüğünün esas olduğundan bahsedilmelidir (17,23). Gebe kadınların kordon kanı toplanması ve sonraki işlem basamakları ile ilgili bilgileri ve tavırları konusunda yapılan bir çalışmada, %70'inin bu konuda çok az bilgi sahibi olduğu, %68'inin bu konuyla ilgili bilgileri doktorundan almak istediği, %86'sının kanı bir genel kullanıma açık bir bankada saklamak isterken %14'ünün özel bankayı tercih ettiği, %67'sinin verilen kanın araştırmalarda kullanılmasına sıcak baktığı gösterilmiştir (24). Yine aynı çalışmada, yaşı büyük olanların, beyaz ırkın, daha önce kan verenlerin ve eğitim seviyesi ileri olanların kordon kanı bankacılığını desteklediği tespit edilmiştir. Halka açık bankayı tercih nedenleri diğer insanların kullanabilmesi, özel bankaların pahalı olması, çocuğun ihtiyaç duyma olasılığının düşük olması ve özel bankalara güven azlığı olarak belirtilirken, özel banka tercih nedenleri ise çocuk için iyi bir yatırım olacağı düşüncesi, kanı çocuk için saklamazsa suçluluk duyacağı endişesi, kendi kordon kanının daha güvenli olduğunun düşünülmesi, transplantasyon dışı nedenlerle (araştırma vb.) kullanılmasının istenmemesi ve özel banka ücretlerinin kabul edilebilir olmasıdır.

Kordon Kanının Toplanması

Kordon kanının doğru bir şekilde toplanması kaliteli materyal elde edebilmek için ilk basamaktır. Bankalar arasında ve aynı bankaya bağlı değişik birimler arasında farklılık gösterir. Temel olarak kullanılan 2 yöntem vardır:

1- **İntrauterin yöntem:** Doğum odasında henüz plasenta ayrılmadan bu konuda deneyimli ebe-hemşire ya da kadın doğum hekimi tarafından yapılır. Göbek kordonu kesilip, bebek ayrıldıktan sonra önce betadin sonra %70 alkol ile temizlenir. Maternal taraftan umbilikal vene girilerek, kan bankası tarafından sağlanan, için-

de 25-35 ml CPD (sitrat fosfat solüsyonu) bulunan, steril, 350 ml'lik kan torbasında toplanır. Kanın bankalanacağı yere gitmeden önce + 4°C'de 24-48 saat bekletilebilir (25).

2- Ekstrauterin yöntem: Plasenta doğurtulur. Hemen kanın toplanacağı steril alana alınır. Burada kan bankası personeli plasentayı umbilikal kordonun aşağı sarkmasını sağlayacak deliği olan özel bir kaba alır ve kordon aynı şekilde betadin ve %70 alkolle temizlendikten sonra tüm işlemler intrauterin yöntemde olduğu şekilde yapılır (25).

Intrauterin toplama yöntemini daha üstün bulan araştırmacılar olduğu gibi (25, 26), iki yöntem arasında fark olmadığını söyleyenlerde vardır (27). Intrauterin yöntemi savunanlar elde edilen volüm, total hücre sayısı ve CFU sayısını ekstrauterin yöntemden daha fazla bulmuşlar, ayrıca plasentanın ayrılmasından sonra plasenta arkasında oluşan pıhtının ve geçen sürenin kan volümü ve elde edilen hücre sayısının azalmasına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (25,26). Bunun yanın da ekstrauterin yöntemi savunanlar ise total hücre sayısı ve kan volümünün intrauterin yönteme göre daha iyi olduğunu, ayrıca bakteriyel kontaminasyon riskinin intrauterin yöntemde daha fazla olduğunu söylemektedirler (28). Aynı plasentadan plasenta çıkmadan ve çıktıktan sonra yapılan bir çalışmada ise intrauterin olarak alınan kanda total çekirdekli hücre sayısı ve CFU miktarını daha yüksek bulmuşlar ve bu sonuçları intrauterin yöntemin daha iyi olduğu yönünde yorumlamışlardır (29). Doğum şeklinin sezeryan ya da normal doğum olmasının ise toplanan kan volümü üzerine etkisi yoktur (26,29). Sonuç olarak hangi yöntemin daha iyi olduğu konusunda kesin bir görüş birliği olmamakla beraber kanı toplayan elemanın tecrübesi de gözardı edilmemelidir. Özellikle hemen yakında bir kordon kanı bankası yoksa, toplama işlemini kan bankası elemanı yerine kadın doğum hekimi ya da ebe hemşire gerçekleştirecektir ve bu personelin konuyla ilgili olarak mutlaka eğitim alması gerektiği savunulmaktadır (4,16,25,26).

Kan toplama işlemi sırasında ailenin isteği ve yazılı onay formu olsa da, gebelik haftası 35'in altında ise, annede ateş, yenidoğanda kalıtsal hastalık şüphesi varsa, anne ve babanın yaşam şekli ya da serolojisi viral hastalık riskleri açısından pozitif ise ve doğan fetusta malformasyon

Tablo 1. Toplanan kordon kanı volümü ve hücre sayısına etki eden faktörler (kaynak 12,26,30)

Obstetrik Faktör	Etkisi
Gebeliğin haftası	Total hücre ve CD34+ hücreler artar
Bebeğin büyüklüğü	Total hücre ve CD34+ hücreler, CFU artar
Kordon bağlanma zamanı Travay süresinin uzaması	Volüm, total hücre sayısı Total hücre, granülosit, hematopoetik progenitör, CD34+ hücre sayısı
Parite	Total hücre sayısı

tespit edilirse toplama işlemi iptal edilmelidir (3).

Toplanan kanın miktarının obstetrik faktörlerden de etkilendiği gösterilmiştir (Tablo 1) (12,26,30). Bunların içinde en önemlisi kordonun klemplenme zamanıdır. Kordonun en geç 20 saniye içinde klemplenmesi durumunda elde edilen kan volümü ve total hücre sayısının arttığı gösterilmiştir (3,12,26,30). Fakat yalnızca kordon kanı toplanması amacıyla kordonun hemen klempe edilmesi etik açıdan önerilmemekte, zamanlama kadın doğum uzmanına bırakılmaktadır. Her ne kadar göbek kordonunun erken klemplenmesinin fetusta anemiye yol açabileceği iddia edilse de (18); şu ana kadar kordon kanı toplanan 2000'den fazla fetusta bildirilmiş herhangi bir komplikasyon yoktur ve işlem yenidoğan açısından güvenli kabul edilmektedir.

İşlenmesi, Volüm Azaltılması,

Dondurarak Saklama ve Bankalama:

İlk zamanlar kordon kanı toplandıktan ve viral testler yapıldıktan hemen sonra dondurularak bankalanmasına rağmen, sonraki dönemlerde özellikle kanın bankada daha az yer kaplamasını sağlamak için volüm azaltıcı işlemler yapılmaya başlanmıştır (31-34). Kan bankasına işlenmek üzere gelen kan ilk aşamada volümü ve total hücre sayısı açısından değerlendirilir. Kan volümü 40-60 ml'nin altında olan kanlar kabul edilmez ve atılır (3,25,28,33). Bu atılma oranı kan bankalarına göre %34- 52.6 arasında değişir (3,28). Bu yüksek oran kan toplama basamağının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bazı merkezler volümü düşük kanları atmayıp, klinik araştırmalar için saklamaktadırlar (28). Volümün yanında çekirdekli hücre sayısı da önemlidir. Minimum 5×10^8 total çekirdekli hücre olması gerekir. En çok kan atılmasına neden olan

Tablo 2. Kanın kullanılmama nedenleri (kaynak 32)

Düşük volüm (40-60 ml altı)
Düşük hücre sayısı
Vericiye ait problemler <ul style="list-style-type: none"> -Onayını geri çekmesi -Tıbbi öykü (Malforme fetus, kalıtsal hastalık vb.) -İlaç kullanımı -Piercing -İletişim sorunu
Örnekte pıhtı olması
Kontrollü hızla dondurma başarısızlığı
Enfeksiyon <ul style="list-style-type: none"> -Bakteriyel -Maternal (+) viral enfeksiyon -Malarya ak. (+) -Bebeğin enfeksiyon yönünde (+) tıbbi öyküsü
Vericinin izleminin yapılamaması

faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir (32). Volümü azaltmak için kordon kanı Percoll ya da Ficoll solüsyonu ile dansite farkı separasyonu, %3 jelatin sedimentasyon ya da hidroksietil (HES) sedimentasyon yöntemlerinden biriyle işlenir (3,12,25, 26,31). Son yıllarda hepsi kan torbası açılarak yapılan, bu nedenle bakteriyel kontaminasyon riski fazla olan bu yöntemlere alternatif olarak, 3 torba kapalı sistem volüm azaltma yöntemi geliştirilmiştir (Optipress) (33). Kordon kan volümü bu şekilde kırmızı hücre ve fibrin kısımları atılarak 25 ml'ye kadar düşürülebilir. Daha sonra kordon kanı dondurulmadan önce, total hücre ve CD34+ hücre sayımı, canlılık, HLA tiplemesi, serolojik testler ve bakteri kültürü (aerob ve anaerob) için örnek alınır. Kordon kanı ile gelen anne kanında serolojik tarama yapılır (Hbs Ag, anti HIV 1,2, Anti HCV, anti HTLV I ve II, Anti CMV Ig M ve Ig G, antitoksoplazma Ig M ve Ig G, TPHA). Bu serolojik testlerin doğumdan sonra 6. ayda enfeksiyon antikor pozitifleşme penceresi dikkate alındığında tekrarlanması önerilir (3). HLA tiplendirmesi HLA sınıf A, B ve DR için serolojik yöntemlerle ve son yıllarda PCR kullanılarak yapılmaktadır (35). Tüm bu işlemlerin ardından, DMSO solüsyonu ile işlemden geçirilerek kontrollü hızla dondurulan kan -135°C'de sıvı azot içinde saklanır.

Kordon Kanının Ekspansiyonu ve Birden Fazla Kordon Kanı Nakli

Daha önce de değinildiği gibi kordon kan nakli ile ilgili olarak en büyük sorunlardan biri HKH sayısının genellikle yalnız çocuklar ve kü-

çük yetişkinler için yeterli olmasıdır (14). Sorunun çözümü için, az sayıdaki hücre sayısını ex vivo koşullarda genişletmek ya da birden fazla vericiden alınan kanın tek alıcıya kullanılması şeklinde çalışmalar vardır (3,12,34). HKH sayısını arttırmanın yanında, trombosit greftinin oluşma süresi, kordon kan nakillerinde kemik iliğine göre uzun olduğundan, kültürde özellikle megakaryositlerin de artması istenir (3). Bu amaçla genellikle alınan kordon kanının %20'si kültürde genişletilir ve geri kalan %80'le karıştırılarak hastaya nakledilir. Ex vivo ekspansiyon için değişik kültür vasatlarına SCF, Flt-3 ligand, IL-3, megakaryosit büyüme ve gelişme faktörü gibi büyüme faktörleri eklenir (3,34). NOD/SCID farelerde yapılan deneysel çalışmalar da kültürde genişletilen kordon kanı HKH grefti tutmuş ve hücre sayısı artmış olmasına rağmen in vivo proliferasyon ve diferansiyon yeterli olmamıştır (12). Yine dondurularak saklanan hücrelerin de ekspansiyonunun mümkün olduğu gösterilmiştir (34). İnsanlarda kültürde genişletilen hücreler kullanılarak yapılan bir çalışmada, bu hücrelerin greft başarısızlık oranlarını düşürdüğü saptanmıştır (12). Bu konuda kesin bir sonuca varmak için in vivo insan çalışmalarının sonuçlarını görmek gereklidir.

Kordon Kanı Transplantasyonlarının Klinik Sonuçları

Kordon kanı kullanılarak yapılan ilk allojenik HKH nakli sonrasında bu konudaki çalışmalar giderek artmış ve ilk önceleri sadece akrabalar-dan alınan HLA'sı uygun kanlar kullanılırken, giderek akraba olmayan kişilerden alınan HLA'sı tam uygun olmayan kanlar da kullanılmaya başlanmıştır (11). Kordon kan nakli için alıcı grubun %80'ini hala çocuk hastalar oluştursa da yetişkinlerle ilgili veriler gün geçtikçe artmakta ve kemik iliği nakline bir alternatif oluşturma potansiyeli artmaktadır (36-38). İlk grefti başarısız olmuş hematolojik malignitelerde, kordon kanı ile yapılan 2. transplantasyonlarda 3. yılda yaşam oranı %25 olarak bildirilmiştir ve kemik iliği ile yapılan 2. transplantasyonların yaşam oranları ile karşılaştırılabilir düzeydedir (39).

Ülkemizdeki ilk kordon kan nakli ise 1995 yılında talasemi majör hastası bir çocuğa yapılmıştır (40). Her ne kadar otolog kordon kan bankacılığı çok önerilmese de, talasemi hastası çocuğu olan, talasemi majör fetus taşıyan ya da anne ya da babadan birinde taşıyıcılık tespit edilen aile-

lerde olası talasemili bebek için kan saklanması önerilmektedir (41).

Greftin başarılı olmasında en önemli faktörler hastanın yaşı, hücre sayısı, hastalığın evresidir (3,11-13, 42). 2 yaşın altındaki hastalarda ve nakledilen hücre sayısı 2×10^6 'nın üzerindeyse greftin başarısı artar. HLA uygunluğunun önemi ise tartışmalıdır ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (3,11). Greft başarısızlığının en önemli nedeni ise lökosit ve özellikle trombosit greftinin oluşma süresinin uzamasıdır (3).

Kordon kanı dondurularak 7-15 sene arasında saklanabilmektedir ve çözüldükten sonra HKH transplantasyonlarında kullanılabilirdiği gösterilmiştir (3,11,12).

Sonuç olarak her ne kadar klinik sonuçlar giderek iyileşse ve özellikle KKGH riski düşük olduğundan tercih edilse de hala kemik iliği nakline üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. Yine de pek çok hastanın uygun kemik iliği beklerken yaşamını yitirdiği düşünülürse, uygun kordon kan naklinin ve bu konudaki gelişmelerin ne denli önemli olduğu ortaya çıkar.

Kordon Kan Bankası Maliyeti Nedir?

Halka açık kordon kan bankacılığı bazı ülkelerde devletçe desteklenirken, İngiltere gibi bazılarında ise özel hayır kurumları ve enstitülerce yürütülmektedir. Otolog kan bankacılığı ise özel şirketlerce yürütülmektedir. Kordon kanı bankacılığı, normal kan bankasından bazı farklı özelliklere sahiptir (Tablo 3) (4). Bir kordon kanı ünitesinin elde edilmesi için, tüketim malzemeleri, çalışan kişiler ve ekipman göz önüne alındığında birkaç farklı merkezin birarada çalıştığı bankalarda 285 £, tek bir merkeze hizmet veriyorsa 500 £ harcama gereklidir (32). Avrupa'da

325 milyon insan yaşadığı düşünülürse, yıllık transplantasyon sayısı 15.000 civarında olacaktır. Bunların 10.000'i otolog, 4.000'i ise akrabalarından kemik iliği transplantasyonu yapılacaktır. Geriye kalan 1000 uygun kemik iliği bulamayan kişi içinse kordon kanı HKH transplantasyonu gerekecektir. Bu 1000 kişi için kaç kordon kanı bankasının kurulması gerektiği iyi hesaplanmalıdır (3). Az miktarda kordon kanı potansiyeli olan çok sayıda küçük bankalar yerine, iyi organize edilmiş pek çok obstetrik merkezle çalışan büyük sayıda potansiyele sahip tek bir banka kurmak maliyet açısından çok daha mantıklıdır. İtalya'da yapılan bir çalışmada her biri 1500 kordon kanı içeren 7 banka kurmanın maliyeti 15.000 \$ iken, 10.000 kordon kanı içeren tek bir bankanın maliyeti 11.500 \$ olarak belirlenmiştir (16). Bir kordon kanı bankası kurmak için gereken aletler ve fiyatları Tablo 4'de verilmiştir (16). İtalya'daki GRACE kordon kanı bankası organizasyonu ISO 9001 kalite belgesi ile çalışmakta ve bu konuda standardizasyona gidilmesi gerektiğini savunmaktadır (3). Gereken özel aletlerin yanında kordon kanı bankaları için kanın toplanmasını üstlenecek elemanlar da mutlaka eğitilmiş olmalıdır. Bu konuda doğum ünitelerinde çalışan obstetrisyen ve ebe-hemşirelerin eğitilerek kullanılması, kan bankasının kendi elemanlarının her toplama işlemi için sahaya gönderilmesinden çok daha az masraflı görülmektedir (28,32).

Otolog kan bankacılığını yürüten özel şirketler ise halka açık kan bankalarının tersine saklama işlemi için hastalardan belli bir ücret almaktadır ve bu ücret ilk yıl için 2000 \$, bunu izleyen yıllarda da 100\$ civarında olmaktadır.

Tablo 3. Normal kan bankacılığı ile kordon kan bankacılığı arasındaki farklar (kaynak 4)

Özellik	Kan Bankası	Kordon Kan Bankası
Verici	Yetişkin	Yenidoğan (anne)
Verme sıklığı	Çoğul	Tek
Görevli personel	Hemşire, teknisyen	Obstetrisyen, hemşire, teknisyen
Ortalama toplanan volüm	300-450 ml	50-150 ml
Kullanılan kısım	Plazma, eritrosit, beyazküre, trombosit	HKH
Verilen kanın kullanılan kısmı	>%90	<%5
Saklama sıcaklığı	-80°C - 20-24°C	-135°C
Saklama zamanı	Kısa-orta	Uzun
Saklama şartları	Çoğunlukla sıvı	Dondurulmuş
Ürün dökümü	Çoğunlukla bölgesel	Çoğunlukla diğerleriyle ağ
Ürün Kullanımı	Çoğunlukla lokal ve ulusal	Ulusal ve uluslararası
HLA tiplene ihtiyacı	Nadir	Daima
Ürün/ fiyat	50-500 \$	15.000\$

Tablo 4. Bir kordon kanı bankası için gereken malzemeler ve demirbaşlar (kaynak 16)

Alet	Fiyat (ABD \$)
1 sıvı nitrojen tank	17,647
1 kontrollü hızla dondurma aleti	17,647
1 tüp mühürleme aleti	17,647
1 mikroskop	1,176
1 bilgisayar	1,941
1 yazıcı	1,176
İlk yıl satın alınan diğer aletler (santrifüj, inkübatör, steril akım vb.)	141,176
Toplama torbaları	21,76
Dondurma torbaları	23,52
Transfer torbaları	5,29
Gerekli materyalin 1 yıllık fiyatı (1-3.yıllar)	82,518
Gerekli materyalin 1 yıllık fiyatı (4-10.yıllarda)	6,918

Dikkat Gerektiren Etik Kurallar:

Tıptaki tüm yeni ileri teknoloji uygulamaları gibi, kordon kanı bankacılığı da hem bir çıkar açmış, hem de bazı etik sorunları beraberinde getirmiştir. Bunlardan biri ailedeki HKH transplantasyonuna ihtiyaç duyan, malign ya da malign olmayan bir hematolojik hastalığa sahip çocuk için ailenin başka bir çocuk yapma kararı almamasıdır. Genellikle burada izlenen birinci yol çocuğun doğumunun beklenmesi, doğum sonrasında ise HLA doku tiplerinin alıcı kardeşle karşılaştırılmasıdır. Mendel kanunlarına göre yenidoğanın HLA doku tipinin kardeşiyle uygunluk gösterme olasılığı %30 civarındadır (3). Burda akla gelen ilk sorun yenidoğan bebeğin doku tipinin tutmaması halinde ailenin alacağı tavidir. İzlenecek ikinci yol ise IVF yöntemleri ile birden fazla embriyo elde etmek, preimplantasyon genetik yöntemlerle embriyonun HLA tipinin alıcı ile karşılaştırılması ve HLA uygun embriyonun uterusu yerleştirilmesidir. Burda doku tipi uymayan embriyoların diğer yönlerden sağlıklı olmalarına karşın, sadece bu nedenle yokedilmelerine başta Katolik Kilise'si olmak üzere pekçok kurum şiddetle karşı çıkmaktadır (43). Bir diğer önemli nokta, kordon kanı bankacılığını kimin yapacağıdır. Bir çocuğun ileriki yaşamında transplantasyona ihtiyaç duyma olasılığı çok düşük olduğundan, bu konuda özel bankacılıktan çok halka açık genel kordon kanı bankalarının özendirilmesi önerilmektedir (2). Yine özel kordon kanı bankalarında kanın saklanması, ancak saklama ücretini karşılayabilen aileler için mümkün olmaktadır ve bunun "yapabilenler" ve "yapamayanlar" şeklinde aileleri ayırması ve psikolojik baskı altına alması son derece sakıncalıdır

(2). Daha önce de değinildiği gibi kordon kanı bankacılığı hakkında gebeliğin son döneminde aileye mutlaka bilgi verilmeli, özel bankacılıktan bahsedilmeli, kordon kanının günümüzdeki ve gelecekteki (muhtemel) kullanımı alanları konusunda tam olarak bilgilendirilmeli, ayrıca kanın toplanmasından bankalanmasına kadar olan aşamalar tek tek anlatılmalıdır. Kordon kanını bağışlamaya karar veren hastaya mutlaka yapılacak serolojik testler, bebeğin ileride oluşabilecek hastalıkları nedeniyle kendilerinin zaman zaman aranabilecekleri söylenmelidir. Günümüz koşullarında babanın öyküsünün alınması çok gerekli görülmemektedir. Daha fazla kordon kanı alabilmek amacıyla, kan toplama işlemi sırasında göbeğin bağlanma zamanı değiştirilmemelidir ve bu doğumu yaptıran kişinin sorumluluğundadır. Doğacak bebeğin HLA tipinin belirlenmesi için invaziv bir işlem gerektirdiğinden prenatal tanı önerilmemektedir (12).

SONUÇ

Gün geçtikçe ailelerden kadın doğum hekimlerine kordon kanının saklanması konusunda daha soru ve talep gelmektedir. Kordon kanı transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu için uygun verici bulunması halinde hematolojik malign ve malign olmayan hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılabilir. Özellikle uygun kemik iliği bulmanın zor olduğu etnik azınlıklarda daha çok kordon kanı bağıışı özendirilmelidir. Metabolik hastalıklar, immün sistem hastalıkları, bazı solid tümörler gibi daha pekçok değişik grup hastalıkta başarı ile kullanılacakları ile ilgili yayınlar gün geçtikçe artsa da bu konuda kesin yargıya varmak için çalışmaların artmasını beklemek gereklidir. En büyük avantajı akut ve kronik KKGH insidansın düşük olması, dezavantajı ise kan volümünün ve hücre sayısının azlığıdır. Şu ana kadar edinilen tecrübelerin çoğu çocuklarda olsa da yetişkinlerde de başarı ile kullanılabilir. Yaklaşık 7-15 sene arasında saklanabilmektedir. Kordon kanının saklanması özel koşullar gerektirir ve pahalıdır. Bu nedenle ülkemizde de ne kadar bankanın gerekli olduğu konusunda bir plana ve standartlara ihtiyaç vardır.

Ancak, en önemli nokta, ticari açıdan pazarlanan bu olayda, ailelere yanlış olarak, saklanacak olan bu kanın ileride doğan çocuğa ve aile bireylerine, her türlü ciddi hastalıkta (kanser, kalp, şeker v.b.) işe yarayacağı sanısı verilmesi-

dir. Bu hem bilimsel hem de etik açıdan tamamen yanlıştır. Hiç kimse saklanacak olan bu kanın, ileride doğan çocuğun hayatını kurtaracağı sanısına kapılmamalıdır. Bilimsel gelişmelerin ortaya koymakta olduğu veriler çarpıtılarak toplum yanıltılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Eng J Med* 1989;321:1174-8
2. Burgio GR, Gluckman E, Locatelli F. Ethical reappraisal of 15 years of cord blood transplantation. *Lancet* 2003; 361: 250-2
3. Sirchia G, Rebulli P. Placental/umbilical cord blood transplantation. *Haematologica* 1999;84:738-47
4. Rebulli P. Cord blood banking 2002:112,010 of 7,914,773 chances. *Transfusion* 2002;42:1246-8. [http:// www.bmdw.org/](http://www.bmdw.org/)
6. Rogers I, Casper RF. Stem cells: you can't tell a cell by its cover. *Human Reprod Update* 2003;9:25-33
7. Garban F, Ericson M, Roucard C. Detection of empty HLA class II molecules on cord blood cells. *Blood* 1996;87: 3970-6
8. Gardiner CM, O'Meara A, Reen DJ. Differential cytotoxicity of cord blood and bone marrow derived natural killer cells. *Blood* 1998;91:207-13
9. Min Lee S, Suen Y, Chang L. Decreased interleukin 12 from activated cord versus adult peripheral blood mononuclear cells and upregulation of interferon g, natural killer, and lymphokine activated killer activity by IL-12 in cord blood mononuclear cells. *Blood* 1996;88:945-54
10. Hows JM, Bradley BA, Marsh JC. Growth of human umbilical cord blood in long term haemopoietic cultures. *Lancet* 1992;340:73-6
11. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000; 28: 1197-205
12. Hows JM. Status of umbilical cord blood transplantation in the year 2001. *J Clin Pathol* 2001;54:428-34
13. Rocha V, Wagner JEJ, Sobocinski KA. Graft versus host disease in children who have received a cord blood or bone marrow transplant from an HLA identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry working committee on alternative donor and stem cell sources. *N Engl J Med* 2000;342:1846-54
14. Rogers I, Sutherland DR, Holt D, Macpate F, Lains A, Hollowell S et al. Human umbilical cord blood banking: impact of blood volume, cell separation and cryopreservation on leukocytes and CD34+ cell recovery. *Cytherapy* 2001;3: 269-76
15. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R. Successful transplantation of HLA -matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors : analyses of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996;88:795-802
16. Sirchia G, Rebulli S, Tibaldi S, Lecchi L. Cost of umbilical cord blood units released for transplantation. *Transfusion* 1999;39:645-50
17. Sugarman J, Kurtzberg J, Box TL, Horner RD. Optimization of informed consent for umbilical cord blood banking. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1642-6
18. American Academy of Pediatrics. Work Group on Cord Blood Banking. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation: Subject Review (RE9860). [http://: www.aap.org/policy](http://www.aap.org/policy)
19. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T, Frassoni F, Rosti G, Schrezenmeier H, Gluckman E et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 639-46
20. Eichler H, Schaible T, Richter E, Zieger W, Voller K, Leveringhaus A, Goldmann SF. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants. *Transfusion* 2000;40:1111-7
21. Lovgren TR, Tarantolo SR, Evans C, Kuszynski CA, Joshi SS. Enhanced in vitro and in vivo cytotoxicity of umbilical cord blood cells against human breast cancer following activation with IL-15 and colony stimulating factors. *In vivo* 2002; 16:541-50
22. Tang XP, Yang X, Tan H, Ding YL, Zhang M, Wang WL. Clinical and experimental study on therapeutic effect of umbilical cord blood transplantation on severe viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1999-2003
23. Armitage S, Warwick R, Fehily D, Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking in London: the first 1000 collections. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:139-45
24. Fernandez CV, Gordon K, Van den Hof M, Taweel S, Baylis F. Knowledge and attitudes of pregnant women with regard to collection, testing and banking of cord blood stem cells. *CMAJ* 2003;168:695-8
25. Selves P, Mirabet V, Larrea L, Moraga R, Planelles D, Saucedo E, Uberos FC et al. Comparison between two cord blood collection strategies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 439-42
26. Selves P, Moraga R, Saucedo E, Perales A, Soler MA, Larrea L et al. Cord blood stem cells. Comparison between two strategies for umbilical blood collection. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:269-73
27. Sparrow RL, Cauchi JA, Ramadi LT, Waugh CM, Kirkland MA. Influence of mode of birth and collection on WBC yields of umbilical cord blood units. *Transfusion* 2002;42:210-5
28. Lasky LC, Lane TA, Miller JP, Lindgren B, Patterson HA, Haley RN et al. In utero or ex utero cord blood collection : which is better? *Transfusion* 2002;42:1261-7
29. Wong A, Yuen PM, Li K, Yu AL, Tsoi WC. Cord blood collection before and after placental delivery: levels of nucleated cells, haematopoietic progenitor cells, leukocyte subpopulation and macroscopic clots. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:133-8
30. Donaldson C, Armitage WJ, Laundry V. Impact of obstetric factors on cord blood donation for transplantation. *Br J Haematol* 1999;106:128-32
31. Rubinstein D, Dabrila L, Rosenfield RE. Processing and cryopreservation of placental/ umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10119-22
32. Donaldson C, Buchanan R, Webster J, Laundry V, Horsley H, Barron C et al. Development of a district cord

- blood bank: a model for cord blood banking in the National Health Service. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:899-905
33. Armitage S, Fehily D, Dickinson A, Chapman C, Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking: volume reduction of cord blood units using a semi-automated closed system. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:505-9
 34. Lazzari L, Lucchi S, Montemurro T, Porretti L, Lopa R, Rebulli P et al. Evaluation of the effect of cryopreservation on ex vivo expansion of hematopoietic progenitors from cord blood. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:693-8
 35. Laurenti L, Perrone MP, Bafti MS, Ferrai F, Screnci M, Pasqua I et al. HLA typing strategies in a cord blood bank. *Haematologica* 2002;87:851-4
 36. Ooi J, Iseki T, Ito K, Mori Y, Sato H, Takahashi T, et al. Successful unrelated cord blood transplantation for relapse after autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002;43:653-5
 37. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 2003;21
 38. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344:1815-22
 39. Isoyama K, Ohnuma K, Ikuta K, Toyoda Y, Nakajima F, Yamada K, et al. Unrelated cord blood transplantation for second hemopoietic stem cell transplantation. *Pediatrics International* 2003;45:268-74
 40. Beksaç M, Beksaç S, Akan H, Ünal E, İlhan O, Arslan Ö, Koç H, Özcan M, Yalçın S, Gürgey A, Altay Ç Beta-Talassemi majör tedavisinde omblikal kord kanı kök hücre transplantasyonu olgusu. *Abst. XXIV. Ulusal Hematoloji Kongresi*, 11-14 Nisan 1996, İstanbul
 41. Reed W, Walters M, Lubin BH. Collection of sibling donor cord blood for children with thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:602-4
 42. Nishihira H, Kato K, Isoyama K, Takahashi TA, Kai S, Kato S et al. The japanese cord blood bank network experience with cord cord blood transplatation from unrelated donors for haematological malignancies: an evaluation of graft -versus-host disease prophylaxis. *Br J Haematol* 2003;120: 516-22
 43. Adams KE. Ethical considerations of applications of pre-implantation genetic diagnosis in the United States. *Med Law* 2003; 22:489-94

Derleme

Yüksek Riskli Gebelerde Hemşirelik Bakımı*

Ümran YEŞİLTEPE OSKAY

İ.Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı-İSTANBUL

ÖZET**YÜKSEK RİSKLİ GEBELERDE HEMŞİRELİK BAKIMI**

Yüksek riskli gebelik, maternal ve fetal sağlığı tehdit eden, mortalite ve morbidite olasılığını artıran fizyolojik, sosyal ve emosyonel bir durumdur. Gebelik sırasında yüksek risk taşıyan kadınlar daha yakın bir izlem için uzun sürelerle hastaneye yatırılabilirler ve bu süreçte karşılanması gereken bir çok gereksinim ortaya çıkar. Bu gereksinimlerin karşılanması ekip çalışması gerektirir. Profesyonel hemşire belirlediği sağlık sorunlarının çözümünde sağlık ekibi üyeleriyle işbirliği yapar ve koordinatör rol üstlenir. Ayrıca yüksek riskli gebenin de kendi bakımına aktif olarak katılımını sağlayarak sorunlarına yönelik hemşirelik bakımını planlar.

Anahtar kelimeler: Yüksel riskli gebelik, Hemşirelik bakımı

SUMMARY**NURSING CARE IN HIGH RISK PREGNANCY**

High risk pregnancy is a physiologic social and emotional condition which threatens maternal and fetal health and increases possibility of mortality and morbidity. Women who have high risk during pregnancy may be hospitalized for a closer follow up for a long term and needs may arise during this period. These needs require a team work. Professional nurse makes cooperation in solving defined health problems with other team members and has a coordinator role in team. Nurse also plans nursing care of high risk pregnant into her self care activities.

Key words: High risk pregnancy, Nursing care

Gebelik ve doğum kadının yaşam sürecinde fizyolojik bir olay olarak görülmeyle birlikte gebe ve ailesi için ciddi biyo-psikosozyal adaptasyon gerektiren bir yaşam dönemidir. Literatürde gebelik, kadının biyo-psikosozyal dengesinin bozulduğu aile ve işyerindeki rollerinin değiştiği, bebek ve anne arasında ebeveynlik ilişkisinin kurulduğu yaşam krizi olarak tanımlanmaktadır. Bu kriz, yüksek riskli gebeliklerde daha çarpıcı olarak kendini gösterir. Yüksek riskli gebelik, maternal ve fetal sağlığı tehdit eden, mortalite ve morbidite olasılığını artıran, fizyolojik, sosyal ve emosyonel bir durumdur. Murphy ve Robbins, yüksek riskli gebeleri iki büyük grupta incelemiştir (1).

1. Gebelikten önce kronik bir hastalığı bulunan gebeler

2. Gebeliğin yol açtığı ve aniden ortaya çıkan sorunlu gebeler

Gebelik öncesi sağlık sorunu olan kadınların yüksek riskli gebeliğe psikososyal uyumları, kronik hastalık durumlarına nasıl uyum sağladıklarıyla yakından ilgilidir. Ancak gebelikte akut komplikasyon yaşayan kadınlar için yüksek riskli gebelik, klasik yaş sürecinin ortaya çıkmasına yol açan bir durumdur (2).

Literatürde, gebelikten önce sistemik hastalıkları olan kadınların gebelikleri ve gebelik süresince gelişen plasental anomaliler, Rh izoimmunizasyonu, gebeliğin yol açtığı hipertansiyon, erken doğum eylemi, erken membran rüptürü, fetal gelişme geriliği, serviks yetmezliği gibi komplikasyonlu gebelikler yüksek riskli gebelik grubunda yer almaktadır. Yüksek riskli gebelik tanısı konmuş gebeler, tıbbi tedavi ve bakım alabilmeleri için uzun sürelerle hastaneye yatırılabilirler. Yüksek riskli durumların bazılarında ise gebelere, hem hastaneye yatmaları hem de yatak istirahati yapmaları önerilmektedir. Kesin ya da kısmi olarak önerilen yatak istirahati, yüksek

Yazışma Adresi: E-MAIL: aposkay@superonline.com
Tel: (0212) 224 49 86 \ 27002
FAX: (0212) 224 49 90

*Bu derleme 13-16 Eylül 2001'de İstanbul'da gerçekleştirilen 3. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

riskli gebelik tanısı konduktan sonra bebek doğuncaya kadar sürebilmektedir (3). Maloni ve arkadaşları (4)'nin yaptıkları çalışmada gebelikte önerilen yatak istirahatinin fizyolojik ve psiko-sosyal bir çok olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.

Hastaneye yatma ile oluşan sosyal ve fiziksel ortam değişikliği, kendisinin ve bebeğin sağlık durumunda sapsma, yatak istirahati nedeniyle aktivitelerinin kısıtlanması, başkalarına bağımlı olma, uygulanan tedavi, test ve girişimler, aileden ayrılma ve belirsizlik yüksek riskli gebelerde fiziksel ve psikososyal sorunlara yol açmaktadır. Hemşire mesleki yeterliliği ve gebeyle sürekli birlikte olma özelliği nedeniyle bu gebelerin bakımında önemli role sahiptir (5-9).

2. ANTEPARTUM HOSPİTALİZASYONUN AİLEYE YARATTIĞI ETKİLER

Yüksek riskli gebelik nedeniyle hastaneye yatma, gebe ve ailesi üzerinde oldukça yıkıcı etkiler yaratır. Hele bu beklenmedik bir gebelik komplikasyonu nedeniyle olmuşsa hastaneye yatırılma, gebe ve ailesi için önemli bir kriz oluşturmaktadır. Gebeler için hastanede yatmanın en kötü yanı aileden ayrılmadır. Gebenin eşi de, eşini, bebeğini veya her ikisini de kaybetme korkusu nedeniyle büyük endişe ve stres yaşamaktadır. Ayrıca annenin evde olmaması, çocukların da yaşamlarının altüst olmasına neden olmaktadır. Hastaneye uzun süreli yatırılmanın gebe ve ailesine getirdiği bir başka sorun da hastane masraflarıdır (8,9).

3. YÜKSEK RİSKLİ GEBELERİN GEREKSİNİMLERİNİN KARŞILANMASINDA EKİP ÇALIŞMASININ ÖNEMİ

Yüksek riskli gebe, uzun süreler ile hastaneye yatırıldığında, karşılanması gereken çok çeşitli sağlık gereksinimleri ortaya çıkar ve sağlık profesyonellerinin yoğun desteğine ihtiyaç duymaktadır. Bu süreçte bu gereksinimlerin karşılanması, multidisipliner yaklaşımli bir ekip çalışmasını gerektirmektedir. Profesyonel hemşire, belirlediği sağlık sorunlarının çözümünde disiplin içi ve disiplinler arası sağlık ekibi üyeleriyle işbirliği yapar ve koordinatör rol üstlenir. Ayrıca bireyin kendi bakımına aktif katılımını sağlamaktadır (10-12).

4. YÜKSEK RİSKLİ GEBELERİN BAKIMINDA AMAÇLAR

Sağlık ekibinin amacı, yüksek riskli gebeye hastaneye kabulden taburcu oluncaya kadar, temiz ve konforlu hastane ortamı, nitelikli bakım, doğru ve planlı girişimler, komplikasyonların önlenmesi, gebe ve ailesinin bakıma aktif olarak katılımının sağlanması, sağlıklı anne ve yenidoğan olmalıdır (11-13).

5. YÜKSEK RİSKLİ GEBELERİN TANISI

Hastanede yatan gebelerin fiziksel ve psiko-sosyal sorunlarının doğru ve yeterli düzeyde tanımlanması, uygun hemşirelik girişimlerinin planlanması için temel koşul oluşturur. Gebelerin yaşadıkları bireysel sorunlar saptanarak, her gebenin mevcut durumla baş etmesine yardım edecek bireysel girişim/çözümleri içeren bakım planı hazırlanabilir. Maternal ve fetal durum günden güne değişebileceğinden değerlendirme gebe hastanede kaldığı sürede devamlı yapılmalıdır (1,2,7).

6. YÜKSEK RİSKLİ GEBELERİN İZLEMİ

Yüksek riskli gebelik tanısı konmuş anne adayları, tıbbi tedavi ve bakım alabilmeleri için uzun sürelerle hastaneye yatırılmaktadır. Hastanede yatan yüksek riskli gebenin bakım gereksinimleri arasında antenatal bakım, fetal değerlendirme ve yatak istirahatiyle ortaya çıkan fiziksel sorunlara yönelik girişimler ve psikososyal bakım gereksinimleri yer almaktadır (9,14).

7. YÜKSEK RİSKLİ GEBELERDE ORTAYA ÇIKAN SORUNLAR VE GİDERİLMESİNE YÖNELİK HEMŞİRELİK GİRİŞİMLERİ

7.1. Antenatal bakım gereksinimi

Yüksek riskli gebelerin hastaneye yatırılma ile artan antenatal bakım gereksinimleri, nitelikli bakım almayı, sağlık profesyonelleriyle iletişimi, bilgilendirme ve danışmanlığı, uygun fizik ortamın yaratılmasını, psikolojik ve sosyal desteği kapsayacak biçimde karşılanmalıdır. Hastanede yatan yüksek riskli gebeye bakım veren hemşirenin, rutin bakım gereksinimlerini karşılamasının yanı sıra, yüksek riskli durumunun gerektirdiği izlemlerle gebeliği izleme, fetal değerlendirmeye yönelik testlerin yapılmasında hekime yardım etme, gebeyi bilgilendirme ve danışmanlık hizmeti verme gibi sorumlulukları vardır. Uzun sürelerle hastaneye yatırılan ve yüksek riskli du-

rumu nedeniyle zamanının çoğunu yatakta geçirmek zorunda kalan gebelerin yaşadıkları fiziksel ve psikososyal sorunlar da farklı hemşirelik girişimleri gerektirmektedir (11,12,15,16).

7.2. Fiziksel iyiliği sağlamaya yönelik girişimler

Hastaneye yatırılan yüksek riskli gebeler, gebelik, yüksek riskli gebeliğe yol açan sağlık sorunları ve aktivite azalması nedeniyle fiziksel sorunlar yaşamaktadır. Bu sorunlar aşağıdaki hemşirelik girişimleri ile azaltılabilir veya giderilebilir (9).

7.2.1. Uzun süre yatmaya bağlı kaslarda güçsüzlük ve ağrı

Günün büyük bölümünü yatakta geçirme kaslarda güçsüzlüğe ve ağrıya neden olmaktadır. Yatakta yapılacak kol, sırt, bacak ve ayak kaslarını çalıştıran egzersizler oluşan ağrıları gidermede, stresi azaltmada, rahatlık ve iyilik haline katkıda bulunmaktadır. Literatürde de yatak içinde yapılan egzersizlerin, yatak istirahatindeki gebeler için güvenli olduğu bildirilmektedir. Mayberry, Smith ve Gill, erken doğum tehdidi tanısıyla yatan 10 kadınla yaptıkları çalışma, yatakta sol yan yatarak yapılan egzersizlerin güvenli olduğu düşüncesini desteklemektedir (9,15).

7.2.2. Uzun süre yatakta kalmaya bağlı aktivite intoleransı

Yatak istirahatindeki kadınlar için, kalp hızında artış, nefes darlığı, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, bayılma ve yorgunluk gibi şikayetler görülebilmektedir. Bu gebelere yaktan kalkarken baş dönmesi, bayılma gibi sorunlar yaşayabilecekleri ve bu tür şikayetlerle karşılaştıklarında yavaş yavaş ayağa kalkmaları veya geçinceye kadar oturmaları konusunda bilgi verilmiştir.

7.2.3. Hastane ortamı, aktivite yetersizliği ve iştahta azalmaya bağlı kilo kaybı

Uzun süreli hastaneye yatırılma, hastane ortamı ve yatak istirahati nedeniyle vücut sıvılarının ve kas kitlesinin kaybı sonucu kilo kaybı sık görülmektedir. Yüksek riskli gebeliklerde kilo kaybı, fetüsle ilgili istenmeyen sonuçlara neden olabileceğinden önemli bir sorundur. Gebenin her gün kilosuna bakılmalı ve iştah durumun-

daki değişimler kaydedilmelidir. Bazı araştırmalar, değişik türden besinler sunma, az ve sık öğünlerle beslenmenin kilo kaybını önleyebileceğini göstermiştir (4).

7.2.4. Aktivite yetersizliğine bağlı olarak gebelikte görülen gastrointestinal sistemle ilgili şikayetlerde artış

Gün boyunca yatakta kalma gebelerde reflü ve konstipasyon gibi gastrointestinal şikayetleri artırmaktadır. Reflü için yemeklerden sonra bir süre oturma veya başın yükseltilmesi, konstipasyon için ise lifli gıdalardan zengin bir diyet, sıvı alımının artırılması, düzenli tuvalet alışkanlığı, gebeye çok sıkıntı veriyorsa hekim istemiyle hafif laksatiflerin başlanması uygun olacaktır (5,6).

7.2.5. Yatak istirahatine bağlı kulak, burun dolgunluğu ve başağrısı

Yatak istirahatindeki gebelerde, yatmaya bağlı olarak bacaklardaki sıvının, başa doğru yer değiştirmesi nedeniyle oluşan kulak ve burun dolgunluğu, başağrısı, gibi şikayetleri azaltmak için de gebenin yatak başının kaldırılması ve buruna serum fizyolojik damlatılması yararlı olacaktır (4,9).

7.2.6. Uyku problemleri ve yorgunluk

Yüksek riskli gebelerde, yatakta uzun zaman geçirme, gündüz şekerlemeleri, fetüs ve kendileriyle ilgili korku ve endişeler uyku düzeninde bozukluğa ve yorgunluğa neden olmaktadır. Gebenin kendi ve bebeğinin sağlığı ile ilgili sürekli bilgilendirilmesi, ilaç saatlerini ve hastaya yönelik uygulamaların uyku düzenini bozmayacak şekilde ayarlanması, serviste çalışan personel gürültüsünün en aza indirilmesi, gündüz şekerlemelerinden kaçınılması, müzik dinleme, sıcak içecekler, eğlenceli kitaplar ve magazin dergileri okuma vb. uykusuzluğun giderilmesine yardımcı olacaktır (1,5).

7.3. Psikososyal sorunlara yönelik girişimler

Yüksek riskli gebelik nedeniyle hastaneye yatma ile oluşan sosyal ve fiziksel ortam değişikliği, kendisinin ve bebeğinin sağlık durumunda sapma, aktivite kısıtlanması, başkalarına bağımlı olma, uygulanan tedavi, test ve girişimler, aileden ayrılma, mahremiyetin azalması ve belirsizlik gibi stres etkenleri, gebelerde yalnızlık, güç-

süzlük, huzursuzluk, korku, öfke ve düşmanlık duygularına neden olmaktadır. Bu sorunların azaltılmasına yönelik aşağıdaki hemşirelik girişimleri, gebenin psikolojik durumunu iyileştirmeye katkıda bulunacaktır (9).

7.3.1. Kendi yaşamıyla ilgili kontrol kaybı

Çaresizlik, kendi bedeni ve yaşamı üzerindeki kontrol kaybı duygusu, hastanede yatan gebeler tarafından çok sık deneyimlenen bir stres etkenidir. Bu yüzden gebenin bedeni ve yaşamı üzerindeki kontrol duygusunu artıran ve bağımlılık duygusunu azaltan hemşirelik girişimleri önem taşır. Gebenin kendi bakımı üzerindeki kontrolünü mümkün olduğunca kendi elinde tutmasına özen gösterilmelidir. Hastane rutinlerinin, gebeye kendini iyi hissettirecek şekilde düzenlenmesi önemlidir. Gebenin günlük planını kendisinin belirlemesine izin verilmelidir. Gebenin odası onun özel alanı kabul edilmeli ve odasını kendisine özel düzenleyebilmesi için evinden aile fotoğrafları, nevresim takımları, rahat ettiği bir yastık vb. eşyaları getirmesi konusunda desteklenmelidir. Gündüz pijama veya gecelik yerine gebe elbiselerinin giyilmesi, kadının kendini daha az bağımlı hissetmesine yardımcı olacaktır.

Gebeye ve eşine yüksek risk durumunun sebepleri, tedavinin mantığı, tanı testlerinin ve tüm girişimlerin ne amaçla yapıldığı ve sonuçları açık ve anlaşılabilir bir dille anlatılmalıdır. Sağlık ekibi, tedavi/bakım hedeflerinin planlanmasında gebe ve eşinin de düşüncelerini göz önünde tutmalıdır. (7,12).

7.3.2. Aile bütünlüğünün bozulması

Hastanede yatan yüksek riskli gebeler için, aileden ayrılma en büyük üzüntü kaynağıdır. Bu konudaki sorunların çoğu, kadının aile içindeki rolü nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Anneler hastanede yatarken, evdeki çocuklarının bakımıyla ve bunu eşin üstlenmesi zorunluluğu nedeniyle endişe yaşamaktadır. Gebe ve eşi, evin düzenini yeniden sağlamak üzere yeterli destek sistemlerinden yoksunsa, sorunları daha da fazla olacaktır. Bu nedenle hemşirelik girişimleri, aile bütünlüğünün sürdürülmesini geliştirecek şekilde planlanmalıdır. Hemşire, gebenin yokluğunda eşin, ailenin bütünlüğünü koruyup koruyamadığını, fiziksel ve ruhsal durumunu, stres düzeyini sorgulamalı ve problemlerine özgü baş etme

stratejileri geliştirmesine yardımcı olmalıdır. Gebenin eşini dinlemek, yapacağı işler için öneriler vermek ve cesaretlendirmek etkili bir hemşirelik girişimidir. Ayrıca gebenin tedavi ve bakımıyla ilgili kararlara eşinin de dahil edilmesi, kendisini güçsüz ve dışlanmış hissetme duygusu yaşamasına engel olmaktadır (8).

Hastanede yatan yüksek riskli gebe, ailesinden ayrıldığı için büyük kaygı ve stres yaşar ve onları çok özlemektedir. Ailenin etkileşimi için ziyaret saatleri esnek tutulmalı ve çocukların annelerini görmeleri için olanak sağlanmalıdır. Gebenin hastanede uzun sürelerle kalması ayrılma stresi, rol değişimi vb nedenlerle çiftin evlilik ilişkileri de daha hassas ve kırılgan bir nitelik olabilmektedir. Eşler, yüksek riskli gebelik ve birbirlerinden ayrılma konusundaki duygularını tartışmaya teşvik edilmelidir. Kadının gebeliğindeki risk nedeniyle cinsel aktivite kısıtlamasının da yaşandığı bu dönemde, eşin ziyareti sırasında mahremiyetleri korunarak görüşebilmeleri için serviste bir yer sağlanması bu gereksinimin giderilmesinde yeterli bir çözüm olabilir. Ayrıca kadın tek başına bir odada kalıyorsa eşinin de geceleri yanında kalabilmesi için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır (10).

7.3.3. Can sıkıntısı ve yalnızlık duygusu

Yüksek riskli gebe ilk hastaneye yatırılma ile ilgili yaşanan kriz hafifletildiğinde, can sıkıntısı ve yalnızlık duygusu deneyimlemeye başlar. Hemşire, gebelerin yalnızlık duygusunu ve can sıkıntısını azaltmak için oyalayıcı aktiviteler planlamalı ve sosyalizasyon için fırsatlar yaratmalıdır. Elişi programları düzenlenmesi oyalayıcı olabilmektedir. Örgü örmekten ve dantel işlemekten hoşlanan kadınlar bunu hastane yatağında da sürdürmeye devam edebilirler. Gebenin oda arkadaş(lar) ile, sohbet etmesi de hastanede zamanın daha iyi geçmesini sağlayabilmektedir. Bu hastalar için en iyi yardım, birlikte toplanıp sohbet edebilecekleri, televizyon seyredebilecekleri bir meşguliyet odasının yaratılmasıdır (2,17).

7.3.4. Antenatal eğitim gereksinimi

Yüksek riskli gebelik nedeniyle hastanede yatmak, ebeveyn hazırlık sınıflarına devam etmek isteyen ya da bu konuda herhangi bir bilgisi olmayan anne/baba adayları için bir eğitim fırsatı haline getirilebilir. Hastanede yatan gebeler

re verilen antenatal eğitim programı kapsamında, gebeliklerindeki özel komplikasyonların yanısıra normal gebelik ve doğum süreçlerine de yer verilmesi önemlidir. Hemşire hastaneye yatan gebelerin antenatal eğitim gereksinimlerini saptamalı ve her kadının gereksinimlerine göre bireysel bir eğitim programı planlamalıdır. Prematür doğum riski olan ebeveynlerin prematüre yenidoğan yoğun bakım ünitesini ziyaret etmeleri de sağlanmalıdır (16,18).

7.3.5. Sosyal destek ve sağlık profesyonellerinin desteğine gereksinim

Hastanede yatan yüksek riskli gebeler aile, arkadaş desteği dışında sağlık profesyonellerinin desteğine de ihtiyaç duymaktadır. Mac Cain ve Deatrick'in (19) çalışmasında hastanede yatan gebeler, hemşireler tarafından sağlanan emosyonel desteğin çok önemli olduğunu vurgulamışlardır. Gebenin endişelerini dinlemek, deneyimlerini paylaşmak ve onlarla konuşmak için zaman ayırmak, önemli hemşirelik girişimlerinden biridir. Hastanede yatan gebeler için bir başka destek kaynağı da, oda arkadaşları ve serviste yatan diğer hastalardır. Perinatoloji servislerinde kurulan destek gruplarının da emosyonel stresi ve çaresizliği azaltmak için çok etkili olacağı bildirilmiştir. Maloni ve Kutil'in(17) yapılanmamış bir destek grubuyla gerçekleştirdiği çalışma, kadınlara destekleyici bir grup için beraber olma fırsatı verildiğinde, onlara çok büyük yarar sağlayacağını göstermiştir.

8. HEMŞİRELİK BAKIMININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastanede yatan yüksek riskli gebelerde ortaya çıkan fiziksel ve psikososyal sorunlar, gebe ve ailesinin yüksek riskli gebeliğe uyumları ve bu süreçte ihtiyaç duydukları bakım ve yardım gereksinimlerinin karşılanıp karşılanmadığı hemşire tarafından sürekli olarak değerlendirilmeli ve bu amaçla uygulanan hemşirelik girişimlerinin etkinliği izlenerek, gebe ve ailesinin sorunlarla başa çıkma becerileri artırılmalıdır (3).

9. YÜKSEK RİSKLİ GEBELİKLERDE EVDE BAKIM

Antepartum dönemde evde bakım, ev ve aile düzeninin korunmasına yardımcı olmakta ve bireysel tercihlere imkan verebilen bakıma fırsat tanımaktadır. Ev ortamında bakım alan gebe,

hastaneye yatma nedeniyle oluşan stres etkenlerini de daha az deneyimlemektedir. Heaman'ın yaptığı bir çalışmada, ev şartlarındaki bakımın hastanedeki bakımdan daha az stres yarattığı bildirilmiştir (7).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde hastanede yatış süresinin, dolayısıyla maliyetin azaltılması amacıyla yüksek riskli gebelerin izlenmesinde ve postpartum erken loğusalık döneminde, hastane merkezli evde bakım programları (Hospital-Based Perinatal Home Care Program) işlevsellik kazanmıştır. Bu programlarda özel eğitim almış, deneyimli hemşireler, hastanede verdikleri bakımdan farklı olarak bir ekibin doğrudan yardımı ve yönlendirmesi olmaksızın bağımsız olarak rol almaktadırlar. Sağlık ekibi üyeleri tarafından evde bakım programında kullanılmak üzere hazırlanan standart bakım protokollerinin bulunması, ev ortamında maternal ve fetal sağlığı değerlendirmek amacıyla kullanılmak üzere geliştirilen çeşitli araç ve gereçler, bakım ve izlemede büyük kolaylık sağlamaktadır. Evde bakımda görevli hemşire, hastanedeki tıbbi bakım ekibi ile sürekli iletişim içinde bulunmaktadır. Ayrıca bu programlarda ebeveynlik sınıflarına katılmayan gebe ve eşine, evde normal gebelik ve riskli durumuyla ilgili eğitim ve danışmanlık da sağlanmaktadır (20).

Sonuç olarak yüksek riskli gebelerin karşılanması gereken bir çok fiziksel ve psikososyal gereksinimleri vardır. Hemşire, bu gereksinimlerin karşılanmasında diğer sağlık ekibi üyeleriyle işbirliği yapmalı ve bireye özgü bakım planı hazırlamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Heaman M. Psychosocial aspects of antepartum hospitalization. NAAGOC's Clinical Issues in Perinatal and Women's Health Nursing 1990; 1:333-41
2. Quimmette J. The Psychosocial Complex of High Risk Pregnancy. Perinatal Nursing: Care of High Risk Mother and Infant. Jones and Barlett Publishers, Boston, Monterey, 1986; 27-37
3. Goldenberg R, Cliver S, Bronstein J, Cuter G, Andrews W, Menemeyer S. Bedrest in pregnancy. Obstet Gynecol 1994; 84:131-6
4. Maloni JA, Change B, Zhang C, Cohen AW, Betts D, Gange ST. Physical and psychosocial side effects of antepartum hospital bedrest. Nursing Research. 1993; 42:197-203
5. Johnson TM, Murphy JM. Psychosocial Implications of High Risk Pregnancy. High Risk Pregnancy. A team Approach. Ed:R.A.Knuppel, J.E.Drukker, WB Saunders Company, London, 1986; 173-86

6. Plitteri A. Maternal and Child Health Nursing Care of The Childbearing Family. Lippincott Company, London, Philadelphia, 1999; 368-407
7. Heaman M. Psychosocial impact of high risk pregnancy: Hospital and home care. Clin Obstet Gynecol 1998; 41:626-39
8. Maloni JA, Ponder NB. Fathers experiences of their partners antepartum bedrest. Image-The Journal of Nursing Scholarship 1997; 29:183-8
9. Maloni JA. Antepartum bedrest: Case Studies Research: Nursing Care. AWHONN 1998; 1-71
10. Heaman M. Stressful life events, social support and mood disturbance in hospitalized and non-hospitalized women with pregnancy induced hypertension. The Canadian Journal of Nursing Research 1992; 24: 23-37
11. Coşkun A. Perinatal hemşirelik yaklaşımı ve ekip çalışmasının önemi. Perinatoloji Dergisi, 1996; 3:161-3
12. Coşkun A. Perinatoloji Olgularının Yönetimi. 7. Ulusal Perinatoloji Kongresi Sözel Bildirisi, 1999; 2-6 Mayıs, Antalya
13. Loos C, Julius L. The client's views of hospitalization during pregnancy. JOGNN 1989; 1:52-5
14. Gupton A, Heaman M, Ashcroft T. Bedrest from the perspective of the high risk pregnant woman. JOGNN 1997; 4:423-30
15. Gallo B. Exercises for High Risk and Bedrest Pregnancies, Expecting Fitness. Renaissance Books, Los Angeles, 1999; 151-85
16. Soypak F. Hastaneye yatırılan yüksek riskli gebelerin sağlık bakım gereksinimlerinin saptanması ve karşılanma durumunun belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1999
17. Maloni JA, Kutil RM. Antepartum support group for women hospitalized on bedrest. MCN, The American Journal of Maternal Child Nursing 2000; 25:204-15
18. Griffin T, Kavanaugh K, Soto CF, White M. Parenteral evolution of tour of intensive care unit during a high risk pregnancy. JOGNN 1995; 1:59-65
19. Mc Cain GC, Deatrick JA. The experience of high-risk pregnancy. JOGNN 1994; 23: 421-7
20. Dahlberg NL, Koloroutis M. Hospital-based perinatal home-care program. JOGNN 1994; 23:682-826

Üçüzler ve Perinatal Prognoz: Redüksiyon Bir Çözüm Olabilir mi?

Murat YAYLA, Gökhan BAYHAN, Sercañ ESEN, Ahmet YALINKAYA
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi - DİYARBAKIR

ÖZET

ÜÇÜZLER VE PERİNATAL PROGNOZ: REDÜKSİYON BİR ÇÖZÜM OLABİLİR Mİ?

Amaç: Üçüz gebeliklerde perinatal prognozun incelenmesi.

Yöntem: Dicle Üniversitesinde 1994-2003 yılları arasında takip edilen 30 üçüz gebelik olgusu, gebelikte redüksiyon varlığı, doğumdaki gebelik haftası, yenidoğan ağırlığı ve perinatal mortalite yönünden retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: On yıllık dönemdeki doğumlar içinde üçüz oranı %0.28 olarak belirlendi. Üçüzlerin %38'i ovülasyon indüksiyonu sonucunda elde edilmişti. Tüm grupta %14 oranında redüksiyon üçüzü ile karşılaşıldı. Redüksiyon sonrası takip edilen ikizlerde doğum haftası ortalama 35.25±3.30, yenidoğan ağırlığı ortalama 2094±511g ve perinatal mortalite %0 idi. Spontan izlenmiş üçüzlerde ise bu rakamlar sırasıyla 31.68±5.54 hafta, 1515g±686 ve %37 olarak belirlendi.

Sonuç: Serimizde redüksiyon üçüzleri ile karşılaştırıldığında doğal olarak izlenen üçüzlerde doğum haftası daha erken, doğum ağırlığı daha düşük, perinatal mortalite ise daha yüksektir. Yetersiz antenatal ve neonatal bakım şartları mevcutsa, üçüz gebeliklerde fetal redüksiyon seçeneği genel prognoz üzerine olumlu etki yapabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Üçüz, Perinatal prognoz, Fetal redüksiyon

SUMMARY

TRIPLETS AND PERINATAL PROGNOSIS: CAN MULTIFETAL REDUCTION BE A SOLUTION?

Objective: Our purpose was to evaluate the outcome of triplet gestations.

Methods: Thirty triplet pregnancy followed at Dicle University School of Medicine between 1994-2003, had been evaluated retrospectively for gestational age at delivery, birth weight, perinatal mortality and for existence of fetal reduction during pregnancy.

Results: Ratio of triplets in total deliveries was 0.28%. Thirty-eight percent of the triplets conceived after an ovulation induction. Fetal reduction was found at a ratio of 14%. Gestational age at delivery was 35.25±3.30 weeks, birth weight was 2094±511g, and perinatal mortality was 0 in reduced triplets. They were 31.68±5.54 weeks, 1515±686g and 37% respectively for expectantly managed triplets.

Conclusion: Low gestational age at delivery, low birthweight and high perinatal mortality were found in the expectantly managed triplets when compared with reduced triplets. Multifetal reduction in triplet gestations seems to be effective for better fetal outcome when antenatal and neonatal care facilities are suboptimal.

Key words: Triplet, Perinatal outcome, Multifetal reduction

İ kizden fazla gebelikler, ovülasyon indüksiyonu ve asiste reproduktif tekniklerin kullanımı sonucunda son 20 yıl içinde artış göstermiştir. Bu tip gebeliklerde erken doğum ve buna paralel olarak artan perinatal morbidite ve mortalite söz konusudur (1). Özellikle erken doğum, düşük doğum ağırlığı, ağır preeklampsi, intraventriküler hemoraji ve neonatal retinopati insidansı üçüzlerde ikizlerden daha yüksektir (2-4). Ayrıca bu tip gebeliklerde sık görülen fetal mal-

formasyonlar, IUGR ve diskordan gelişim, monokoryonisite veya monoamniyonisite komplikasyonları, maternal anemi, profilaktik serklaj, tokoliz ve hospitalizasyonun etkisiz oluşları, erken membran rüptürü ve doğum güçlükleri perinatal komplikasyonları hazırlayıcı diğer nedenler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (5).

Çoğul gebeliklerde son yirmi yılda gebelik süresi pratik anlamda uzatılamamıştır. Bunun nedeni preterm eylemin önceden belirlenememesi ve erken eylemin tedavisinde önemli bir gelişmenin kaydedilememiş olmasıdır. Yine de, neonatal bakım şartlarının gelişmesi neonatal

mortalitede azalmayı sağlamıştır. Ancak bu iyileşme her ülke ve bölge için geniş farklılıklar göstermiş, artan neonatal sürvi uzun dönem morbiditesini de beraberinde getirmiştir (5).

İkizden büyük çoğul gebeliklerde görülen bu yüksek morbidite ve mortalite oranları özellikle yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı merkezlerde embriyo redüksiyonunu ve transfer edilen embriyo sayısının azaltılması gerekliliğini gündeme getirmiştir (6). Multifetal gebelik redüksiyonu üçüzden fazla çoğul gebeliklerde yararları kanıtlanmış bir yöntemdir. Ancak %5 oranında tüm gebelik ürününün kaybı ile sonuçlanabilmesi ve yenidoğan yoğun bakım şartlarının iyi olduğu merkezlerde düşük doğum ağırlığından çok fazla çekinilmemesi nedenleriyle, üçüzlerde bu girişimin yeri son yıllara kadar geniş tartışmalara konu olmuştur (1). Multifetal redüksiyon tecrübeli ellerdeki düşük kayıp oranları ve perinatal prognoza olumlu katkıları nedeniyle artık üçüz gebeliklerde de kabul görmektedir (1).

Çalışmamızdaki amacımız, son 10 yıllık dönemde kliniğimizde izlenen üçüz gebelik olgularındaki perinatal prognozu incelemektir.

YÖNTEM

Çalışmada 1994-2003 yılları içinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilen veya doğum yapan 30 üçüz gebelik olgusu, doğumlar içindeki genel oran, anne yaşı, parite, gebelikte redüksiyon varlığı, doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, koryon ve amniyon sayıları, doğum şekli, yenidoğan cinsiyeti ve ağırlığı, ağırlıklar arasında diskordans (>%25) ile perinatal mortalite yönünden retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistiksel analizde iki oran ve ki kare testleri uygulanmış, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Geriye dönük olarak incelenen 10 yıllık kayıtlarda obstetrik kliniğinde gerçekleşen doğumlarda ikiz oranı %2.85, üçüz oranı ise %0.28 olarak belirlendi. Toplamı 30 olan üçüz gebeliklerden üçünün embriyo redüksiyonu ile ikize indirildiği, birinin ise spontan olarak ikize gerilediği anlaşıldı. Gebeliğin 13. haftasında görülen bir olgu, fetal redüksiyonu kabul etmedi ve halen izlem altında bulunduğu için çalışma grubuna dahil edilmedi. İncelenen üçüz gruplarının de-

mografik ve obstetrik verileri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Olgulardan % 38'i nulligravid idi. Dört olgu (%13.8) daha önce gebe kaldığı halde yaşayan çocuğu yoktu. Toplam 12 olgunun (% 41.37) ovülasyon indüksiyonu veya yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonucunda gebe kaldığı belirlendi.

Dört gebeliğin ikiz gebelik şeklinde sonuçlandığı belirlendi. Bunlardan üçüne multifetal redüksiyon yapılmıştı. Spontan üçüz gebeliği olan dördüncü olgu gebeliğin ikinci trimesterinin başlarında yine spontan olarak ikize gerilemişti. Bu grupta doğum haftası ortalama 35.25 ± 3.30 (32-39 hafta), ortalama yenidoğan ağırlığı $2094g \pm 511g$ (1500-3000g) idi. Doğuma kadar viabilitesini sürdürmüş 8 fetusun hepsinde perinatal prognoz iyi bulundu.

Doğal izlenmiş olan diğer 25 üçüz gebelikte ortalama doğum haftasının 31.68 ± 5.54 (20-40 hafta), ortalama doğum ağırlığının ise $1515g \pm 686g$ (350-3000g) olduğu bulundu. Toplamda 12 olguda (%48) perinatal kayıp ile karşılaşıldı. Bu gruptaki 75 fetustan 28'inin (%37.3) antenal veya postnatal dönemde kaybedildikleri belirlendi.

Redüksiyon grubundaki hiçbir gebe 32 haftadan önce doğum yapmazken, spontan izlenen gruptaki gebelerin %44'ünün 32. gebelik haftasından önce doğum veya abortus yaptıkları belirlendi ($p < 0.05$). Doğal izlenen grupta gebeliğin 36. haftasından önce doğum yapanların oranı %60, gebeliğin 38. haftasından önce doğum yapanların oranı %84 idi.

Yenidoğan ağırlığı 1500 gramın altında olan olgular karşılaştırıldığında, redüksiyon grubunda bu kritere uyan hiçbir olgu saptanmazken, doğal izlenen grubun 29/75'inin (%38.7) 1500g'ın altında doğduğu belirlendi. Doğal izlenen gruptaki yenidoğanların 21'i (%28) 1000 gramın altındaydı. Ayrıca üçüzlerden altısında tüm bebekler (n:18) 1000 gramın altında bulundu. Doğal izlenen üçüz grubunki olgulardan altısında (%24) yenidoğan ağırlıklarında %25 ve üzerinde diskordans saptandı, redüksiyon grubunda ise ikizler arasında diskordans saptanmadı.

Gebe kalış biçimi incelendiğinde ovülasyon indüksiyonu %20.68, YÜT %20.68, spontan gebelik ise %48.27 oranında bulundu. Üç gebeliğin oluşma şekli hakkında ayrıntılı bilgi edinilemedi. Altı IVF gebeliği belirlendi. Bunların içinde do-

Tablo 1. Spontan izlenen üçüzlerde demografik veriler, klinik ve doğum özellikleri

No	Yıl	Yaş	G	P	Ab	Y	Gebe Kalış Şekli	Özellik	Doğum Haftası	Doğum Şekli	Plasenta Anomali Sayısı	Ağırlık (g)			Boy (cm)			Apgar (1/5)			Cins			Perinatal Mortalite		
												1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	1994	25	1	0	0	0	Oİ	-	34	S	3	1400	1500	900	43	42	40	4/6	4/6	3/5	E	E	K	(-)	(-)	(-)
2	1994	31	8	6	1	5	Spontan	-	31	V	2	1300	1300	1100	38	40	38	3/5	3/5	3/5	K	K	K	(-)	(-)	(-)
3	1994	34	1	0	0	0	IVF	EMR	20	A	3	350	400	400	20	20	20	0/0	2/0	2/0	E	E	E	(+)	(+)	(+)
4	1995	32	3	0	2	0	Spontan	-	28	V	2	900	1000	1000	38	40	40	2/2	2/2	2/2	E	K	E	(+)	(+)	(+)
5	1996	33	8	6	1	4	Spontan	Serklaj+EMR	26	V	2	850	850	850	32	32	32	6/4	4/4	4/4	E	E	E	(+)	(+)	(+)
6	1997	21	1	0	0	0	Oİ	-	36	S	1	2000	2000	1500	45	44	44	8/10	8/10	7/9	K	K	K	(-)	(-)	(-)
7	1997	28	3	2	0	1	Spontan	-	38	V	3	2000	1800	2200	47	48	49	8/10	8/10	8/10	E	E	E	(-)	(-)	(-)
8	1998	21	1	0	0	0	Spontan	EDT+EMR	27	V	3	960	1000	850	38	38	36	5/7	5/7	4/6	E	E	K	(+)	(+)	(+)
9	1998	23	1	0	0	0	?	EDT	32	S	2	1460	1500	1470	34	35	34	2/6	4/6	6/8	K	E	K	(-)	(-)	(-)
10	1999	21	1	0	0	0	IVF	EDT+EMR	22	V	3	500	560	380	28	29	25	0/0	0/0	0/0	E	E	E	(+)	(+)	(+)
11	1999	29	7	6	0	4	?	Pulm Emboli	38	V	1	2700	2300	2300	47	47	46	0/0	0/0	0/0	E	E	E	(+)	(+)	(+)
12	2000	23	2	0	1	0	Spontan	EDT	24	V	3	650	570	600	31	30	31	2/0	2/0	2/0	E	E	E	(+)	(+)	(+)
13	2001	30	1	0	0	0	Oİ	EDT+EMR	27	V	2	850	950	1030	34	35	36	4/7	4/7	4/7	E	E	K	(-)	(-)	(-)
14	2001	25	1	0	0	0	IVF	Serklaj + EDT	36	S	3	2200	2000	1400	48	46	45	3/8	2/9	3/7	E	E	E	(-)	(-)	(-)
15	2001	35	2	1	0	0	Oİ	EDT	27	V	1	780	1090	1050	33	37	37	1/0	5/8	4/7	E	E	E	(-)	(-)	(-)
16	2001	35	6	5	0	5	Spontan	Preeklamps	35	S	2	1700	1940	2100	46	47	47	8/8	4/6	7/7	E	E	E	(-)	(-)	(-)
17	2002	35	3	2	0	2	Spontan	Preeklamps	40	V	1	3000	3000	1800	50	50	47	7/9	7/9	7/9	E	E	E	(-)	(-)	(-)
18	2002	35	12	11	0	11	Spontan	EDT	35	S	2	2000	1800	2000	46	43	45	5/7	6/9	7/8	K	E	E	(-)	(-)	(-)
19	2002	30	6	5	0	5	Spontan	-	35	S	2	2200	2100	2400	45	44	46	9/10	9/10	9/10	E	E	E	(-)	(-)	(-)
20	2003	35	1	0	0	0	Oİ	-	37	S	3	1700	2200	2400	43	47	47	6/7	8/9	8/9	E	K	E	(-)	(-)	(-)
21	2003	21	3	2	0	2	Spontan	-	35	S	3	2300	2300	2300	45	45	44	4/7	4/7	4/7	K	E	E	(-)	(-)	(-)
22	2003	26	1	0	0	0	IVF	EMR	25	V	2	750	670	730	32	34	33	3/5	2/3	2/3	K	E	K	(+)	(+)	(+)
23	2003	30	4	3	0	3	Spontan	-	34	V	2	1700	1550	1750	46	45	45	8/9	8/9	8/9	E	E	E	(-)	(-)	(-)
24	2003	26	4	2	1	1	Oİ	-	35	S	3	1800	1800	1700	46	46	44	4/6	4/6	4/6	K	E	K	(-)	(-)	(-)
25	2003	25	3	2	2	2	Spontan	-	35	S	3	2400	2400	2400	45	46	46	6/8	6/8	6/8	E	E	E	(-)	(-)	(-)
	Ort	28.72	3.20	1.93	0.34	1.66			31.68			1625	1608	1427	40.23	40.54	38.46	4.35/4.586	4.35/4.586	2.42/3.22				11	9	8
	SS	5.11	2.77	2.71	0.61	2.51			5.39			736	673	686	7.66	7.36	9.20	2.74/3.32	2.42/3.22	2.68/3.42						

G: Gestasyon, P: Parite, A: Abortus, Y: Yaşayan çocuk sayısı, Oİ: Ovitülasyon indüksiyonu, IVF: In Vitro Fertilizasyon, EMR: Erken Membran Ruptürü, EDT: Erken Doğum Tehdidi, V: Vajinal, S: Sezaryen, H: Hafta, E: Erkek, K: Kız, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tablo 2. Redüksiyon üçüzlerinde demografik veriler, klinik ve doğum özellikleri

No	Yıl	Yaş	Yaş	G	P	Ab	Y	Gebe Kalış Şekli	Özellik	Doğum Haftası	Doğum Şekli	Plasenta Sayısı	Amniyon Sayısı	Ağırlık (g)			Boy (cm)			Apgar			Cins			Perinatal Mortalite		
														1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
26	2001	36	4	2	1	2	2	?	18 H spontan redüksiyon EMR	32	V	2	3	1680	1820	500	46	47	14	6/8	4/7		K	K	K			
27	2002	35	2	1	0	1	1	IVF	13 H redüksiyon	39	S	1	2	3000	2650		49	48		7/9	3/5		E	K	K			
28	2003	25	1	0	0	0	0	Spontan	13 H redüksiyon	33	S	2	2	1800	1500		42	39		1/6	4/6		E	K	K			
29	2003	28	2	0	1	0	0	IVF	13 H redüksiyon	37	S	2	2	2200	2100		45	44		6/7	6/7		K	K	K			
	<i>Ort</i>	<i>31.0</i>	<i>2.23</i>	<i>0.75</i>	<i>0.50</i>	<i>0.50</i>	<i>0.50</i>			<i>35.23</i>				<i>2170</i>	<i>2017</i>		<i>45.50</i>	<i>44.50</i>		<i>5.00/7.50</i>	<i>4.25/6.25</i>							
	<i>SS</i>	<i>4.64</i>	<i>1.09</i>	<i>0.83</i>	<i>0.50</i>	<i>0.50</i>	<i>0.83</i>			<i>3.30</i>				<i>596</i>	<i>487</i>		<i>2.89</i>	<i>4.04</i>		<i>2.71/1.29</i>	<i>1.26/0.96</i>							

ğal izlenmiş olanların (n:4) üçünde (%75) 20, 22 ve 25. gebelik haftalarında abortus veya erken doğum gözlenirken, redüksiyon yapılmış iki IVF gebeliğinin ikisinde de perinatal kayıp oluşmadığı belirlendi.

Doğal olarak takip edilen üçüzlerden 10'unun 32 haftadan önce doğum yaptığı ve perinatal mortalitenin 23/30 (%76.66) olduğu belirlendi. Bu grupta sadece üç gebelikten canlı fetus elde edilebilmişti. Gebeliğin 32-36 haftaları arasında doğum yapan gebelerde sadece iki yenidoğan kaybı gözlemlendi (2/33; %6.1). Gebeliğin 37-40 haftalar arasında doğum yapan dört gebeden birinde annedeki pulmoner emboli sonrasında her üç fetus da kaybedilmişti 3/12 (%25), diğerlerinde perinatal prognoz iyi idi.

Doğal izlenen 25 üçüz gebeliğinin sadece 13'ünde (%52) tüm yenidoğanlar yaşayabilirken, dört gebelikte sadece bir yenidoğan sağ kalabilmiş, sekiz gebelikte ise (%31.2) tüm fetus veya yenidoğanlar kaybedilmişti. Redüksiyon grubu ile doğal izlenmiş grup sağ kalım yönünden karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel yönden anlamlı bulundu (p<0.05). Sadece fetal redüksiyon yapılmış olgular dikkate alındığında aradaki farkın yine anlamlılığını koruduğu izlendi.

Yenidoğan sırasına bakıldığında 3. sırada doğanlarda doğum ağırlığı 2 ve 1. sırada doğanlara göre daha az, sağ kalım ise daha fazla (%68-64-56) bulundu, ancak aradaki farklar istatistiksel yönden anlamlı değildi. Tek kayıp ile karşılaşılan gebeliklerin %75'inde en düşük ağırlığa sahip olan yenidoğan kaybedilmişti.

Doğum şekilleri incelendiğinde spontan izlenen grupta %44, redüksiyon grubunda ise %75 oranında sezaryen oranı belirlendi. Serimizdeki üçüz olgularının %24'ü vaginal yoldan doğururken, %32'si yaşam sınırının altında bulunmaları nedeni ile spontan doğuma terk edilmişti.

Yenidoğan cinsiyetleri değerlendirildiğinde üçüzlerde 58 erkeğe karşılık 25 kız saptandı. Bir fetus masere doğduğundan (spontan redüksiyon) cinsiyet ayırımı yapılamadı. Olguların 10'unda her iki cinsten yenidoğan ile karşılaşılrken, 13 üçüzün hepsinin erkek, iki üçüzün ise hepsinin kız olduğu belirlendi. Erkeklerin %70, kızların ise %30'luk bir orana sahip oldukları belirlendi.

Yenidoğan 82 bebekten birinde spina bifida, diğerinde ise bilateral inguinal herni saptandı, neonatal defekt oranı %2,43 idi ve kliniğimizin

genel defekt oranından (%3.06) farklılık göstermemekteydi ($p>0.05$) (7).

İzlenen üçüz grubunun % 96'sında (24/25) amniyon kesesi sayısı üç olarak bulunurken, olguların %44'ünde üç, %40'ında iki ve %16'sında füzyon halinde tek plasenta ile karşılaşıldı. Redüksiyon grubunun %75'inde plasenta sayısı iki idi ve hepsinde amniyonlar ayrı idi.

Üçüzlerde, gebeliğin 35 haftası ve üzerinde doğum yapan 13 olgudan üçünde (%23) preeklampsi ve pulmoner emboli gibi maternal morbidite nedenleri saptandı. Bunlarda dokuz fetustan dördü kaybedildi. Diğer 12 olgudan altısında EMR, sekizinde EDT belirlendi. Redüksiyon grubu içinde sadece spontan redüksiyon belirlenen gebede doğum öncesinde EMR gözlemlendi.

Yıllara göre değerlendirildiğinde perinatal mortalite 2000 yılı ve öncesinde %61, redüksiyonların yapıldığı 2000 yılı sonrasında ise %16 olarak bulundu ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Günümüzde batı toplumunda gebeliklerin yüzde üçünü multipl gebelikler oluşturmaktadır (8). Bunda 1970'lerdeki oranlarının %400-800 üzerine çıkmış olan ikizden fazla gebelikler önemli rol oynamaktadır (9). Ülkemizdeki oranın da bu düzeylere yaklaştığı anlaşılmaktadır (10,11).

Ülkemizde üçüzler ile ilgili ilk yayınların tarihi eski olmakla birlikte adedi azdır (12, 13). Yardımcı üreme tetkiklerinin gelişmesi ile bu konuda yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir (14,15). Kliniğimizde 1995-1997 yıllarında yapılmış bir çalışmada üçüz gebelik oranının 1/1369, üçüz/ikiz oranının ise 1/36 olduğu belirtilmiştir (10). İlerleyen seneler ile birlikte bu oranların 1/379 ve 1/9 olduğu belirlendi ve aradaki farkın ovülasyon indüksiyonu ve YÜT'ne bağlı gebeliklerden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Fetus sayısı arttıkça gebelik süresinin kısalması beklenen bir durumdur. İkizlerin yarısı 37 haftadan önce, üçüzlerin ise %90'ı 37, %24'ü 32, %8'i 28 haftadan önce doğarlar (16). Üçüzlerde ortalama doğum haftası 32.1 - 35.5 hafta aralığında bildirilirken, genelde preterm eyleme %59-80, preterm doğuma ise %78-93 oranında rastlanır (5). Üçüzlerden birinin 1000g altında doğma olasılığı ise %10 olarak bildirilmiştir (9).

Kaufman ve ark'nın (4) 55 üçüzün neonatal prognozlarını inceledikleri çalışmalarında, üçüz-

ler ile ikiz ve tekiz gebelikler arasında sürvi yönünden fark bulunmamış (% 95-95-97), ancak üçüzlerde serebral kanamaya 6 kat, retinopatiye 20 kat daha sık rastlanmıştır. Aynı şekilde fetus sayısı arttıkça serebral palsy oranında da artış kaydedildiği bildirilmiştir (9). Ülkemizde 154 olguluk bir doğumevi serisinde preterm ikizler ile karşılaştırıldığında preterm üçüzlerde RDS yaklaşık 3 kat (%75), mortalite ise 5 kat (%33) daha fazla bulunmuştur (17).

Ülkemizdeki çalışmalarda ikiz gebeliklerde 37 hafta ve öncesinde doğum oranı %49-72 arasındadır (10,11,18,19). Bizim çalışmamızda üçüzlerde 37 haftadan önce rastlanan doğum oranı % 84'tür ve diğer serilerden daha yüksektir. Bunda takipli gebe oranının %20 olmasının rolünün olduğu düşünülmüştür.

Ülkemizde YÜT ile üçüz gebelik elde edilen olgulardan %8.3'ünde abortus, %12.5'ine tekiz, %37.5'inde ikiz ve %41.6'sında üçüz doğum gerçekleşmiş ve spontan redüksiyonun %50 oranında olduğu vurgulanmıştır (14). Otuz üçüzün incelendiği bir doğumevi serisinde etyolojide: %50 ovülasyon indüksiyonu, %30 YÜT, %20 spontan gebelik saptanmış, ortalama doğum haftası 34, ortalama doğum ağırlığı 1951g, %47 diskordans, %58 prematürite, %93 sezaryen hızı verilmiştir (15). Biz serimizde üçüz etyolojisinde ovülasyon indüksiyonunu %21, YÜT'ni %21, spontan gebeliği ise %48 oranında bulduk. Sezaryen hızı ise % 44 idi. Sadece bir olguda spontan redüksiyon belirlendi. Spontan olguların çoğunlukta olması bölgede IVF-YÜT merkezi olmamasına bağlandı.

Ülkemizden bildirilen 10 olguluk bir seride, üçüz gebelikler için ortalama gebelik süresi 34 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1812g olarak verilmiştir. Erken membran rüptürünün ikizlere göre iki kat fazla olduğu belirtilmiştir (18). Başka bir çalışmada 17 üçüz gebelik incelenmiş, ortalama gebelik süresi 29 hafta olduğu, bu tip gebeliklerin %59'unun 32 haftadan önce doğdukları, hiçbirinin 37 haftayı geçmediği, ortalama ağırlığın 1782g olduğu vurgulanmış, diskordans %88, fetal defekt varlığı ise %12 olarak verilmiştir (19). Bizim serimizde üçüz gebeliklerde ortalama doğum haftası 32, ortalama doğum ağırlığı 1560g idi. Gebeliğin 32. haftasından önce doğum yapanların oranı % 44 olup, olguların %16'sı gebeliğin 38. haftası ve üzerinde doğum yapmıştı. Preterm EMR %24, EDT+EMR %32 oranında görüldü. Üçüzlerin %24-68'inde kendi aralarında %10-25 oranında ağırlık yönünden diskordans olduğu belirlendi.

Üçüzlerde ciddi doğum ağırlığı diskordansı (>%35) ikizlerden 3 kat fazladır (%10) ve kötü prognoz için bir kriterdir (20). Serimizde bu derecede diskordans gösteren yeni doğanlar ile karşılaşmadı, perinatal prognozun kötü olmasının 32. haftadan daha önce gerçekleşen doğumlara bağlı olabileceği düşünüldü.

İkizlerde ortalama doğum haftasının 35, ortalama bebek ağırlığının 2209-2300g arasında bulunduğu bildirilmiştir (18,19). Çalışmamızdaki ikizlerde doğum haftası benzer olarak 35, doğum ağırlığı 2094g bulundu.

Çoğul gebeliklerde ilk redüksiyon girişimi aspirasyon küretajı şeklinde gerçekleştirilmiş ve komplikasyon oranı %13 olarak bildirilmiştir (21). Bu ilk girişime selektif abortus, daha sonrakilere ise selektif redüksiyon denmiştir. Aslında selektif sonlandırma işleminden daha farklı olan bu tip girişimler en sonunda multifetal redüksiyon olarak isimlendirilmiştir (16). Önceleri transservikal olarak gerçekleştirilen işlem günümüzde gebeliğin 10. haftasından önce transvaginal, daha sonra ise transabdominal olarak yapılmaktadır. IVF gebeliklerindeki spontan kayıp olasılığı (%47) ve fetal anomalileri saptayabilme şansı, 11-14 hafta seçeneğini daha avantajlı kılmakta ve daha önceki haftalarda yapılan redüksiyon işlemleri artık tavsiye edilmemektedir.

1990'lı yıllardan öncesine ait serilerde üçüzlerde 37, 32, ve 28 haftadan önce doğum olasılıkları sırası ile %90, %24, %8 olarak bildirilmiştir (16). Ortalama fetus ağırlığı 1796g, düzeltilmiş fetal mortalite de binde 119'dur. Son yıllardaki istatistiklere göre mortalite binde 110 düzeyindedir ve dörtte üçü neonatal dönemde olmaktadır (9). Bizim serimizde ortalama ağırlık daha az, mortalite ise daha fazladır. Bunun takip, klinik girişim ve neonatal bakım aşamasındaki yetersizliklere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yayınlanmış ilk serilerde IVF sonrasında görülen üçüz gebeliklerin (n:188) %27 oranında abortusla sonuçlandıkları bildirilmiştir (23). Büyük çoğunluğu Oİ veya IVF gebeliği sonucunda oluşmuş üçüzlerden oluşan 8 ayrı çalışmanın sonuçlarına göre (n: 657) spontan abortus oranı %0-25 arasında (ortalama: %17), ikize redükte edilenlerde abortus oranı ise %0-13 arasında (ortalama: %7) bildirilmiştir (24-31). Bizim serimiz ise genellikle geç dönemde başvurmış olan olgulardan oluşmuştur. Erken gebelik haftalarında başvuran olguların biri dışında üçüne redüksiyon

yapılmış ve bunlarda abortus gözlemlenmemiştir.

Evans ve ark'nın 11 merkezde 1749 olguyu inceledikleri en geniş redüksiyon çalışmasında, üçüzlerde multifetal redüksiyon sonrasında %6 oranında gebelik kaybı ile karşılaşılacağı, bu oranın ve redüksiyon sonrası gebelik prognozunun ikizlerden farklı olmadığı bildirilmiştir (1).

Çoğul gebeliklerde fetal redüksiyon girişiminin uygulanması, yaklaşık olarak %10 kayıp riski olmasına rağmen son 15 yıl içinde kabul görerek klasik görüş içinde yerini almıştır (1). Ancak üçüzlerin ikize indirgenmesi tartışmaları son yıllara kadar devam etmiştir (1, 30-33). Genel kanaat tecrübeli ellerde bu işlemin yüz güldürücü olduğu yönündedir (1).

Redüksiyon yapılan multifetal gebeliklerde ortalama doğum haftası üçüze indirgenenlerde 33, ikize indirgenenlerde ise 35 olarak bildirilmiştir (34). Bizim idirgenmiş ikizlerdeki bulgularımız da bu yöndedir. Aradaki bu 2 haftalık fark gelişmiş ülkeler için tolere edilebilir bir fark gibi gözükmele birlikte, ülkemizin genelindeki neonatal bakım şartları düşünüldüğünde önemli bir avantaj sağlayabilir. Bu nedenle neonatal bakım şartlarının yeterli olmadığı merkezlerde doğum yapacağı bilinen üçüz gebeliklerin 11-12. gebelik haftalarında genel redüksiyon prensiplerine uyularak ikize indirgenmesi akılcı bir çözüm gibi görünmektedir.

Üçüzlerde doğum şeklinde daha çok sezaryen tercih edilmekle birlikte belirli şartların oluşması durumunda vaginal doğumun da denenebileceği bildirilmiştir (5,35). Serimizdeki toplam üçüz olguların %44'ü, yaşam sınırının üzerindeki kilerin ise %65'i sezaryen ile doğum yapmıştır.

Tekil gebeliklerde doğan erkek bebek yüzdesi kizlardan daha yüksektir (%51.6). Çoğul gebeliklerde özellikle üçüzlerden itibaren bu oran kızların lehine döner (%50.5) (36). Bizim serimizde ise erkek dominansı (7/3) söz konusu idi ve literatür ile uyumsuz bir bulgu olarak dikkatimizi çekti.

Sonuç olarak, son 10 yıllık dönem itibarı ile kliniğimizde doğum yapan triamniyonik (%100) trikoryonik üçüz gebeliklerin (%97) perinatal prognozu, erken doğumlara, düşük yenidoğan ağırlığına ve muhtemelen bunların sonrasında gelişen morbiditeye bağlı olarak olumsuz bir tablo çizmiştir. Son üç yıl içinde gerek yapılan

redüksiyon işlemleri, gerekse yenidoğan bakım şartlarının kısmen iyileşmesi ile perinatal mortalite %61'den %16'ya düşerek düzelme eğilimi göstermiştir. Genel bir karara varabilmek için üçüz gebeliklerin erken gebelik haftalarından itibaren takiplerinin yapılması ve gruplardaki olgu sayısının artırılması gereklidir. Ancak antenatal ve neonatal bakım şartları tam olarak düzeline kadar, özellikle yardımcı üreme teknikleri ile oluşturulan ve erken dönemden itibaren takip edilme şansı yakalayan üçüz gebeliklerde fetal redüksiyon seçeneğinin kliniğimizde perinatal prognoza olumlu etki yapabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, Carpenter RJ, Goldberg JD, Ayoub MA, et al. Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 97-103
- Adams DM, Sholl JS, Haney EI, Russell TL, Silver RK. Perinatal outcome associated with outpatient management of triplet pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 843-7
- Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M, Blanco JD, August P. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol* 1997; 14: 263-5
- Kaufman GE, Malone FD, Harvey-Wilkes KB, Chelmsow D, Penzias AS, D'Alton ME. Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 342-8
- Müngen E. İkizden fazla sayıdaki çoğul gebelikler. *Perinatoloji Dergisi* 2001; 9: 149-56
- Goldfarb JM, Austin C, Lisbona H, Peskin B, Clapp M. Cost-effectiveness of in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 1996; 87:18-21
- Yayla M, Gül T, Görmüş H, Nazaroğlu H, Erden AC. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesindeki doğumlarda konjenital anomali prevalansı: 6 yıllık seri. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1997; 29: 177-82
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Special problems of multiple gestation. *Education Bulletin* No: 253, 1998
- Blickstein I, Keith LG. Outcome of triplets and high-order multiple pregnancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003; 15: 113-7
- Gül T, Sarı A, Kara İH, Karaca M, Demir M, Erden AC. Kliniğimizde son iki yılda doğum yapan çoğul gebeliklerin değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1998; 6: 70-3
- Karlık İ, Kesim M, Çalışkan K, Koç G, İnan F. Kliniğimizde doğum yapan çoğul gebeliklerin değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4: 83-7
- Onur A. İkiz-üçüz gebelikler. *Dirim* 1935; 12
- Önder İ. Bir üçüz doğum dolayısıyla çoğul gebeliklerin sıklığı-husulü, patolojik anatomisi. *Ankara Tıp Fak Mecm* 1966; 19: 361-75
- Cömert S, Turan H, Koç A, Kahraman S. Multifetal gebelik redüksiyonunu reddeden üçüz gebeliklerin obstetrik sonuçları. *Materno-Fetal Medicine and Obstetrics, Reproductive Sciences. Özet Kit: 65, Kapadokya, 9-12 Ekim 1997*
- Baştuğ D, Yılmaz HA, Ülker K, Berkkanoglu M, Polat İ, Güllüç A. İkizden fazla çoğul gebelikler. 7. Ulusal Perinatoloji Kongresi Özet Kit: 48, Antalya, 2-6 Mayıs 1999
- Berkowitz RL, Lynch L, Stone J, Alvarez M. The current status of multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1265-72
- Ecevit A, Kahraman H, Özsan S, Gökcan F. Preterm çoğul gebeliklerde neonatal komplikasyonların ve mortalitenin irdelenmesi. 7. Ulusal Perinatoloji Kongresi Özet Kit: 61, Antalya, 2-6 Mayıs 1999
- Turan H, Cömert S, Koç A, Kahraman S. İkiz ve üçüz gebeliklerin perinatal sonuçları. *Materno-Fetal Medicine and Obstetrics, Reproductive Sciences. Özet Kit: 67, Kapadokya, 9-12 Ekim 1997*
- Üstün Y, Engin Y, İltemir C, Cengiz B, Koç A, Cengiz L. Çoğul gebeliklerde obstetrik ve perinatal sonuçlar. *Klinik Bilimler Doktor* 2002; 8: 506-9
- Blickstein I, Jacques DL, Keith LG. A novel approach to intertriplet birth weight discordance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1026-30
- Dumez Y, Oury JF. Method for first trimester selective abortion in multiple pregnancy. *Contrib Gynecol Obstet* 1986; 15: 50-3
- Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Storment JM, Rye PH, et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 77-83
- Australian In Vitro Fertilization Collaborative Group. High incidence of preterm births and early losses in pregnancy after in vitro fertilization. *BMJ* 1985; 291: 1160-3
- Porreco RP, Burke MS, Hendrix ML. Multifetal reduction of triplets and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 335-9
- Melgar CA, Rosenfeld DL, Rawlinson K, Greenberg M. Perinatal outcome after multifetal reduction to twins compared with nonreduced multiple gestations. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 763-7
- Macones G, Schemmer G, Pritts E, Weinblatt V, Wapner R. Multifetal reduction of triplets to twins improves perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 982-6
- Boulout P, Hedon B, Pelliccia G, Peray P, Laffargue F, Viala J. Effects of selective reduction in triplet gestation: a comparative study of 80 cases managed with or without this procedure. *Fertil Steril* 1993; 60:497-503
- Lipitz S, Reichman BN, Uval J, et al. A prospective comparison of the outcome of triplet pregnancies managed expectantly or by multifetal reduction to twins. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 874-9
- Angel JL, Kalter CS, Morales WJ, Rasmussen C, Caron L. Aggressive perinatal care for high-order multiple gestation: does good perinatal outcome justify aggressive assisted reproductive techniques? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 253-9.
- Yaron Y, Bryant-Greewood PK, Dave N, Moldenhaver JS, Kramer RL, Johnson MP, Evans MI. Multifetal pregnancy reductions of triplets to twins: comparison with nonreduced triplets and twins. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1268-71

31. Leondires MP, Ernst SD, Bradley T, Miller BT, Scott RT. Triplets: Outcomes of expectant management versus multifetal reduction for 127 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 454-9
32. Chitkara U, Berkowitz RL. Multiple Gestations In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (Eds) *Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies*. 4th Ed, Churchill Livingstone, New York, Ch:24, 2002
33. Berkowitz RL, Lynch L, Chitkara U, Wilkins I, Mehalek KE, Alvarez M. Selective reduction of multifetal pregnancies in the first trimester. *N Engl J Med* 1988; 318: 1043-7
34. Fasouliotis SJ, Schenker JG. Multifetal pregnancy reduction: Review of the world results for the period 1993-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75: 183-90
35. Alamia V Jr, Royek AB, Jaekle RK, Meyer BA. Preliminary experience with a prospective protocol for planned vaginal delivery of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1133-5
36. Machin GA. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet* 1996; 61:216-28

Hafif ve Ağır Preeklampsi Olgularında Plazma Homosistein Düzeylerinin Araştırılması

Selahattin KUMRU, Bilgin GÜRATES, Ekrem SAPMAZ, Zeynep ÖZCAN, Süleyman AYDIN*
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, *Biyokimya Anabilim Dalı-ELAZIĞ

ÖZET

HAFIF VE AĞIR PREEKLAMPSİ OLGULARINDA PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Preeklampsinin şiddeti ile plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması.

Yöntem: Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 8 hafif preeklampsi, 9 ağır preeklampsi ve 10 sağlıklı gebeden kan örnekleri alındı. Gebelerin hematolojik, biyokimyasal ve demografik parametreleri ile yeni doğanların ağırlıkları not edildi. Plazma homosistein seviyeleri enzimle linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü, ELX800 ile okundu.

Bulgular: Çalışmaya katılan gebelerin demografik özellikleri benzerdi. Hafif ve ağır preeklampşik gebelerin plazma homosistein düzeyleri sağlıklı gebelerden daha yüksekti ($p<0.05$). İlave olarak ağır preeklampşik gebeler hafif preeklampşiklerden daha yüksek plazma homosistein düzeylerine sahipti ($p<0.05$). Preeklampşik gebelerin yeni doğanlarının ağırlıkları sağlıklı gebelerinkinden düşük bulundu ($p<0.05$). Aynı zamanda, plazma homosistein düzeyleri ile yeni doğan ağırlıkları arasında negatif korelasyon tespit edildi ($r=-0.48$, $p<0.05$, $n=27$).

Sonuç: Çalışmanın sonuçları, plazma homosistein düzeylerinin preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olduğunu ve artmış plazma homosistein düzeylerinin, fetal gelişimi olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, Sağlıklı gebelik, Homosistein, Preeklampsi şiddeti

SUMMARY

INVESTIGATION OF PLASMA HOMOCYSTEINE LEVELS IN MILD AND SEVERE PREECLAMPSIA

Objective: To investigate any relationship between severity of preeclampsia and plasma levels of homocysteine.

Methods: Blood samples were obtained from 8 mild preeclamptic, 9 severe preeclamptic and 10 healthy pregnant women admitted to Obstetric and Gynecology Department at Fırat University Medical Center. The hematological, biochemical and demographic parameters of pregnant women together with weight of the newborns were noted. Plasma homocysteine levels were measured by using enzyme linked-immunosorbent assay (ELISA) and read by using ELX800.

Results: The demographic characteristics of participant women were found to be similar. Plasma homocysteine levels of mild and severe preeclamptic women were higher than those seen in the healthy pregnant women ($p<0.05$). In addition, the severe preeclamptic women had a higher plasma homocysteine levels than the mild preeclampsics ($p<0.05$). It was found that the weights of the newborns of preeclamptic women were lower than those of healthy pregnant ($p<0.05$). There was a significant negative correlation between plasma homocysteine levels and weight of the newborns ($r=-0.48$, $p<0.05$, $n=27$).

Conclusion: We suggest that plasma homocysteine levels may be related to severity of preeclampsia, and that elevated levels of plasma homocysteine may have a negatory effect on fetal development.

Key words: Preeclampsia, Healthy pregnancy, Homocysteine, Severity of preeclampsia

Homosistein metionin metabolizmasında ara ürün olan ve sülfür ihtiva eden bir aminoasittir (1). Homosistein metabolizması folat, kobalamin, piridoksin ve riboflavini içeren B gru-

bu vitaminlerle yakından ilişkilidir. 1969 yılında McCully ve arkadaşları homosisteinin vasküler lezyonların gelişmesinde rol aldığını postmortem olarak tespit etmişlerdir (2). Daha sonra yapılan araştırmalarda homosistein seviyelerindeki hafif yükselmelerin bile vasküler hastalık riskini arttırdığı anlaşılmıştır (3). Homosisteinin vasküler toksisiteye neden olduğu birden fazla mekanizma önerilmektedir. Bunlar trombosit agregasyonu, artmış koagülasyon veya azalmış tromboliz,

Yazışma Adresi: Dr Selahattin KUMRU

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Öğretim Üyesi, 23119 ELAZIĞ

Not: Bu çalışmanın bir kısmı, 22-25 Mayıs 2002 tarihlerinde Çek Cumhuriyeti'nin Prag şehrinde yapılan 17. Avrupa Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

endotelial disfonksiyon ve damar duvarlarındaki etkiler olarak belirtilmektedir (4). Total homosisteindeki hafif yükselmelerin bile endotelial disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Hiperhomosisteinemi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (6). Preeklampitik hastalardaki plasental vasküler değişikliklerin aterosklerotik hastalardakilere benzerlik göstermesi nedeniyle (7), preeklampsisi ve homosistein ilişkisi son zamanlarda üzerinde sıkça araştırma yapılan bir konu haline gelmiştir. Preeklampitik hastalarda normotansif gebelerden daha yüksek plazma homosistein düzeylerinin olduğu pek çok güncel çalışmada gösterilmiştir (8, 9,10). Homosistein ile preeklampsisi şiddeti arasında ilişki olup olmadığı konusunda ise daha sınırlı sayıda veri mevcuttur. Var ve ark., preeklampitik hastalarda artmış homosistein düzeylerinin vasküler patolojinin de artışı ile birlikte olduğunu tespit etmişlerdir (11). Noto ve ark., preeklampitik gebelerde, artmış homosistein düzeylerinin daha yüksek kan basıncı için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (12). Böylece, plazma homosistein seviyesinin, preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında, mevcut çalışma, hafif ve ağır preeklampsisi olgularında plazma homosistein düzeylerinin farklı olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak

2001- Aralık 2001 tarihleri arasında başvuran, normotansif sağlıklı gebeler ile hafif ve ağır preeklampsisi tanısı almış gebeler üzerinde gerçekleştirildi. Tüm hastalardan çalışmaya katılmak için gönüllü olduklarına dair onayları alındı. Hafif ve ağır preeklampitik gebeler çalışma, sağlıklı gebeler de kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Hafif ve ağır preeklampsisi sınıflaması, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji'nin (ACOG) 2002 kriterlerine göre yapıldı (13) Hastalar kliniğe başvurduklarında rutin klinik ve obstetrik değerlendirmeler ile laboratuvar incelemelerine ilave olarak homosistein analizi için EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri derhal kuru buz içerisine konularak soğutuldu ve 2500 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek plazmaları ayrıştırıldı, homosistein tayini yapılana kadar -20°C'da derin dondurucuda saklandı. Yeni doğanların ağırlıkları tartılarak not edildi. Plazma homosistein analizi enzyim linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile tayin edildi, ELX800 (Biotech Inc, GMBH, Germany) cihazı ile okundu.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Tek yönlü varyans analizi ve gerektiğinde Tukey's HSD testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi testinden yararlanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 8 hafif, 9 ağır preeklampsisi olgusu ile 10 sağlıklı gebe dahil edildi. Gebelerin demografik, hematolojik ve biyokimyasal paramet-

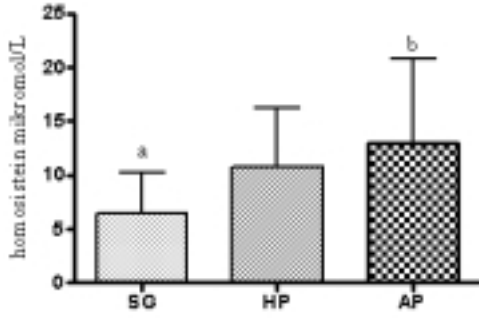
Tablo 1. Grupların demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri ile yenidoğan ağırlıkları

	Sağlıklı gebe (SG) n=10	Hafif preeklampsisi (HP) n=8	Ağır preeklampsisi (AP) n=9
Yaş (yıl)	28.5±5.1	27.4±1.9	28.3±5.7
Gebelik yaşı hafta)	37±4.2 ^a	35±5.5	35.5±3.9
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	29.7±4.0	29.4±7.0	30.2±2.5
Proteinüri (mg/dl)	15.0±5.2 ^b	96.8±45.1	383.3±175.0
Hemoglobin (g/dl)	11.2±0.8 ^b	13.6±1.1	13.2±1.2
Hematokrit (%)	33.8±2.2 ^b	37.4±3.1	39.9±3.0
Beyaz küre (/mL)	10.880±2.543 ^c	12.262±3.775	16.507±4.611
Laktat dehidrogenaz (U/L)	440.1±68.1 ^c	663.3±317.3	1354.1±644.3
Yenidoğan ağırlığı (g)	3250±353 ^a	2312±681	2044±626

^a $p < 0.05$ SG ile HP ve AP karşılaştırıldığında

^b $p < 0.05$ SG ile AP karşılaştırıldığında

^c $p < 0.05$ SG ile HP ve AP; AP ile HP karşılaştırıldığında



Şekil 1. Grupların plazma homosistein konsantrasyonları
SG: Sağlıklı gebe, HP: Hafif preeklampsi, AP: Ağır preeklampsi
a: $p < 0.05$, SG ile HP ve AP karşılaştırıldığında
b: $p < 0.05$ HP ile AP karşılaştırıldığında

releri ile yeni doğanların ağırlıkları Tablo 1'de görülmektedir

Gruplar yaş, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Hem hafif hem de ağır preeklampsi gebelerin gebelik haftaları ortalaması, sağlıklı kontrollerden daha kısa idi ($p < 0.05$). Plazma homosistein düzeyleri (Şekil 1) her iki preeklampsi grubunda sağlıklı gebelerden daha yüksekti ($p < 0.05$). Ayrıca ağır preeklampsi grubunun ortalama plazma homosistein düzeyleri hafif preeklampsi grubundan yüksek bulundu ($p < 0.05$). Yenidoğan ağırlıkları, preeklampsi grubunda sağlıklı gebelerden daha düşük idi ($p < 0.05$). Her iki preeklampsi grubunun gebelik haftaları benzer olduğu halde, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p > 0.05$), yeni doğan ağırlıkları ağır preeklampsi grubunda hafif preeklampsi grubundan yaklaşık % 12 daha düşük bulundu. Yeni doğanların ağırlıkları ile plazma homosistein düzeyleri arasında orta dereceli ve anlamlı bir negatif korelasyon tespit edildi ($r = -0.48$, $p < 0.05$, $n = 27$).

TARTIŞMA

Mevcut çalışmanın sonuçları plazma homosistein düzeylerinin hafif ve ağır preeklampsi olgularında sağlıklı gebelerden daha yüksek olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. İlave olarak eldeki çalışma ile, ağır preeklampsi gebelerin hafif preeklampsiye göre daha yüksek plazma homosistein düzeylerine sahip olduğu tespit edildi. Plazma homosistein düzeyi, nedeni henüz tam anlaşılamamış olmakla birlikte sağlıklı gebeliklerde azalmaktadır (14,15). Azalışın nedeni ile il-

gili yaygın kanaat, gebeliğin fizyolojik bir süreci olan hemodilüsyona, fetusun artmış metionin ihtiyacı sonucu homosisteinin remetilasyonuna ve fetus tarafından homosisteinin artmış kullanımına bağlı olabileceğidir (16,17). Preeklampsi hastalardaki plazma homosistein düzeyindeki artış, bizden önce de bazı çalışmalar ile ortaya konulmuştur (8-10). Preeklampsi gebelerde plazma homosistein düzeylerinin artmış olmasının nedeninin, preeklampside ortaya çıkan patofizyolojik bir süreç olan, plazma volümü azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (18).

Hiperhomosisteinemi ve preeklampsi arasında bir ilişki olduğu birkaç yıldır bilinmekle birlikte (19,20), bu ilişkinin ayrıntıları tam olarak anlaşılabilmiş değildir (21). Bu gün için preeklampsinin patofizyolojisinde endotelial hasarın anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (22). Welch ve ark., hiperhomosisteineminin endotelial ve vasküler hasara yol açtığını belirtmişlerdir (23). Yükselmiş homosistein düzeylerinin preeklampsi hastalarda vasküler endoteli oksidatif strese daha duyarlı hale getirebileceği düşünülmektedir (24). Çalışmamızda, hafif ve ağır preeklampsi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ağır preeklampsi hastaların plazma homosistein düzeylerinin hafif preeklampsi hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar preeklampsi ve homosistein ilişkisi ile ilgili öngörüler ile uyumludur (19,20) ve plazma homosistein düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Plazma homosistein düzeyleri ile yenidoğan ağırlıkları arasında korelasyon bulunmasını önemli bir bulgu olarak değerlendirmekteyiz. Bu durumun iki nedeni olabileceğini düşündük. Birinci neden, gebelik haftalarının preeklampsi gebelerde kontrollerden daha düşük olması olabilir. İkinci neden ise, hastalığın şiddeti nedeniyle, gelişme geriliğinin ortaya çıkmış olabileceği ve homosistein ile yeni doğan ağırlıkları arasında hastalığın şiddetinden dolayı bir ilişki olabileceğidir. Bizim ikinci önerimizi destekler nitelikte, Var ve ark., preeklampsi hastalarda artmış homosistein düzeylerinin, artmış vasküler patoloji ile birlikte olduğunu tespit etmişlerdir (11). Noto ve ark., artmış homosistein düzeylerinin daha yüksek kan basıncı için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (12). Sonuçta, hastalığın şiddeti ile birlikte yükselen plazma homosistein düzeylerinin, fetal gelişimi de olumsuz etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Eldeki çalışmanın sonuçları plazma homosistein düzeylerinin preeklampsinin şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İlave olarak, sonuçlarımız, artmış plazma homosistein düzeylerinin, fetal büyümeyi olumsuz etkileyerek intrauterin gelişme geriliğine neden olabileceğini düşündürmektedir. Plazma homosistein düzeylerinin preeklampitik ve sağlıklı gebelerde, benzer gebelik haftalarında ölçülmesinin ve fetal biyometri ile ilişki olup olmadığının araştırılmasının konunun tam olarak anlaşılabilmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 228-337
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinaemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28
- Refsum H, Ueland P, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998; 49: 31-62
- McKinley MC. Nutritional aspects and possible pathological mechanisms of hyperhomocysteinaemia: an independent risk factor for vascular disease. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 221-337
- Chao CL, Kuo TL, Lee YT. Effects of methionine-induced hyperhomocysteinaemia on endothelium-dependent vasodilatation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000; 101: 485-90
- Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: Pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *American Institute of Nutrition* 1996; 1285-9
- De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 164-74
- Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Laila JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 1: 45-9
- Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B(12), and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol* 2001; 5: 474-80
- Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK, Woelk GB, Williams MA. Plasma homocyst(e)ine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999; 3: 355-60
- Var A, Yildirim Y, Onur E, Kuscu NK, Uyanik BS, Goktalay K, Guvenc Y. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 4: 221-4
- Noto R, Neri S, Noto Z, Cilio D, Abate G, Noto P, et al. Hyperhomocysteinemia in preeclampsia is associated to higher risk pressure profiles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003; 3: 81-7
- ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 67-75
- Kang SS, Wong PVK, Zhan J, Cook HY. Total homocysteine in plasma and amniotic fluid in pregnant women. *Metabolism* 1986; 35: 889-91
- Anderson A, Hultberg B, Brattsström L, Isaksson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 337-9
- Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 440-50
- Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 5-15
- Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocysteine suggests a potential role for maternal homocysteine in fetal metabolism. *Obstet Gynecol* 1998; 178: 228-33
- Raijmakers M, Zusterzell P, Steegers E, Hectors M, Demacker P, Peters W. Plasma thiol status in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 188-94
- Lachmajer AM, Amgrimsson R, Bastiaans EJ, Pals G, ten Kate LP, de Vries JI, et al. Mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 394-402
- Raijmakers M, Zusterzell P, Steegers E, Peters WH. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 95: 226-8
- Gonzalez-Quintero VH, Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Hortman L, Sullivan MJ, Ahn Y. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 2: 589-93
- Welch Gn, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-50
- Powers R, Evans R, Majors A, Ojimba J, Necs R, Gromblcholme W, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1605-11

Hiperemesis Gravidarum Olgularında Tiroid Fonksiyon Testleri Değerlendirilmeli mi?

H.Güler ŞAHİN, Şahin ZETEROĞLU, Hüseyin A.ŞAHİN, Ramazan SÜRÜCÜ, Ali KOLUSARI
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - VAN

ÖZET

HİPEREMEZİS GRAVIDARUM OLGULARINDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİ DEĞERLENDİRİLMELİ Mİ?

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde yatarak tedavi gören hiperemesis gravidarum olgularında tiroid hormonlarının ve antitiroid tedavinin etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma prospektif olarak planlandı. Haziran 2000-Nisan 2002 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören, öncesinde herhangi bir medikal problemi olmayan, hiperemesis gravidarum tanısı almış hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ve sonuçları hazırlanmış olan formlara kaydedildi.

Bulgular: Çalışmanın sonunda 44 olgu değerlendirildi. Yaş, gravida ve parite ortalamaları sırasıyla; 27.24 ± 4.12 , 3.04 ± 2.25 , 1.58 ± 1.88 idi. Standart tedaviye yanıt alınan 31 olguda tiroid hormon profili normal sınırlarda iken, standart tedaviye yanıt alınamayan 10 olguda (%22.72) ise hipertiroidi bulguları mevcuttu. Endokrinoloji kliniğince konsülte edilen bu hastalara propiltiurasil tedavisi başlandı. Bu gruptaki hastaların hepsinde klinik olarak olumlu cevap gözlemlendi.

Sonuç: Özellikle standart tedaviye yanıt vermeyen hiperemesis gravidarum olgularında, tiroid hormon profiline bakılması ve hipertiroidi saptananlarda antitiroid tedavinin eklenmesi klinik olarak anlamlıdır.

Anahtar kelimeler: Hiperemesis gravidarum, Hipertiroidi, Antitiroid tedavi

SUMMARY

IS EVALUATION OF THYROID FUNCTION TESTS NECESSARY IN HYPEREMESIS GRAVIDARUM?

Objective: To evaluate the thyroid function tests and efficacy of antithyroid treatment in cases diagnosed and treated as hyperemesis gravidarum in our clinic.

Methods: The study was planned prospectively. Between June 2000-April 2002 patients with no abnormal medical history who were treated as inpatients with the diagnosis of hyperemesis gravidarum were included. Demographic, laboratory findings, treatment and the results were recorded on to the prior prepared forms.

Results: At the end of the study period 44 cases were evaluated. The mean age, gravida parity, was 27.24 ± 4.12 years, 3.04 ± 2.25 and 1.58 ± 1.88 respectively. Standard treatment was successful in 31 cases whom thyroid function tests were normal. In the remaining 10 cases (22.72%) the standard treatment was not successful and thyroid function tests were abnormal. After consulting with endocrinology clinics these patients were given propylthiouracil and the treatment was successful in all patients.

Conclusion: When the standard treatment is not successful in treatment of hyperemesis gravidarum thyroid function tests should be investigated and in cases with hyperthyroid findings addition of antithyroid treatment clinically seems to be reasonable alternative.

Key words: Hyperemesis gravidarum, Hyperthyroidism, Antithyroid treatment

Bulantı ve kusma bütün gebeliklerin %50 ile %80'ini etkilemektedir (1-3). Daha şiddetli form olan hiperemesis gravidarum ise bütün gebeliklerin %0.5 ile %2'sinde, genellikle de gebeliğin 7-12. haftaları arasında görülmektedir (1-5). Şiddetli bulantı, kusma, kilo kaybı, dehidrasyon ve elektrolit imbalansı ile karakterize hiperemesis gravidarumun patofizyolojisi henüz tam

anlaşılmamıştır. Ancak olayın multifaktöriyel olduğu ve hormonal, nörolojik, metabolik, toksik ve psikososyal faktörler içerdiği düşünülmektedir (6).

Hiperemesis gravidarumlu hastaların 2/3'ünde geçici hipertiroidi görülmektedir (7). Geçici hipertiroidizmin nedeni tam olarak anlaşılmamasına rağmen hCG'nin bu olayın patogeneğinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir ve değişik çalışmalarda hCG'nin tirootropik aktivitesi belirtilmiştir (8-10). Hiperemesisli gebelerde görülen hipertiroidizm, otoimmün hipertiroidizmden

farklıdır. Yani, bu hastalarda tirotoksikozisin klasik klinik bulguları yoktur ve antitiroid antikorlar negatiftir (11). Günümüzde geçici hipertiroidizm bulunan hiperemezis gravidarum olgularının tedavisi tartışmalıdır (6).

Bu çalışmada hiperemezis gravidarum olgularında tiroid hormonlarının etkileri ve antitiroid tedavinin etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak planlandı. Haziran 2000- Nisan 2002 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören, öncesinde herhangi bir medikal problemi olmayan, hiperemezis gravidarum tanısı almış 44 hasta çalışmaya alındı. Çoğul ve molar gebelikler çalışmaya alınmadı. Bütün hastalara abdomino-pelvik ultrasonografi, hemogram, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), elektrolitler, tam idrar analizi, total T3 ve T4, serbest triiodotironin (FT3) ve serbest tiroksin (FT4), tiroid stimulan hormon (TSH) tetkikleri yapıldı. Hemogram parametreleri COULTER STKS (seri no: 2427796, USA) marka cihazlarda çalışıldı. Biyokimyasal analizler Roche- HITACHI MODULAR P+P (Seri no: 1240-18, Japan) marka otoanalizörde Roche marka kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

Tiroid hormon analizleri IMMULITE 2000 BIO DPC marka otoanalizör ile IMMULITE marka ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi. Standart tedavi olarak intravenöz %5 Dektrozlu ringer laktat, izotonik, prokalamın, antiemetik ve B vitamin kompleksi uygulandı. Bu tedaviye klinik yanıt alınanlar birinci grup, 48 -72 saat içinde yanıt alınamayan ve biyokimyasal olarak hipertiroidi saptananlar ise ikinci grup olarak kabul edildi. İkinci gruptaki hastalar (TSH < 0.4 mIU/ml ve serbest T4 > 1.78 ng/ml), endokrinoloji kliniğince konsülte edildi ve ek olarak tiroid ultrasonografisi, anti-TPO antikorları, tiroglobulin antikorlarının tetkikleri yapıldı ve tedaviye propiltiurasil (Propycil 50 mg tablet Dr. F. Frik®) ilave edildi (3x1tablet/gün). Tedavi başlanan bütün gebelerin tiroid fonksiyon testleri tedavi süresince takip edilerek ilacın doz ayarı yapıldı.

Hastaların sosyo-demografik verileri, laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler ve sonuçları hazırlanmış olan formlara kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS paket programında yapıldı. Grup karşılaştırmalarında Student T test kullanıldı.

BULGULAR

Hiperemezis gravidarum tanısıyla hospitalize edilen 44 hastanın 31'inde (%70.45) tiroid hormon profili normal sınırlarda iken, 10 olguda (%22.72) ise biyokimyasal hipertiroidizm bulguları mevcuttu. Tiroid hormonları normal sınırlarda olan hastaların hepsinde standart tedaviye klinik yanıt gözlenirken (grup 1), biyokimyasal olarak hipertiroidizm saptanan hastalarda standart tedaviye yanıt alınmadı (grup 2).

Birinci grupta serbest T3, serbest T4 ve TSH değerleri sırasıyla; 3.40±0.76, 1.12±0.24 ve 1.31±0.86 iken ikinci grupta; 4.89±2.95, 1.98±0.69 ve 0.12±0.8 olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05) (Tablo 1). İkinci grupta yapılan tiroid ultrasonografisi, anti-TPO antikor, tiroglobulin antikor tetkik sonuçları normal sınırlardaydı. Endokrinoloji kliniği ile konsülte edilip, tedaviye 150m/gün propiltiurasil (Propycil 50mg tablet Dr. F. Frik®) ilave edilen ikinci gruptaki hastaların hepsinde klinik olarak olumlu cevap gözlemedi. Takip esnasında tiroid fonksiyon testleri 2- 3 haftada bir takip edilerek doz duruma göre azaltılarak ayarlandı.

Gruplar yaş, gravida, parite, son adet tarihi (SAT) ve ultrasonografik (USG) CRL ölçümlerine göre gebelik yaşları (Tablo 2), hemoglobin (Hb), hematokrit (hct), beyaz küre (wbc), üre, kreatinin (Cr), AST, ALT, sodyum (Na), potasyum (K) ve klor (Cl) değerleri (Tablo 3) açısından karşı-

Tablo 1. Grupların tiroid hormon profilleri

	Grup 1 (ortalama ±SD)	Grup 2 (ortalama± SD)	P
Serbest T3 (pg/ml)	3.40±0.76	4.89±2.95	0.045
Serbest T4 (ng/dl)	1.12±0.24	1.98±0.69	0.001
TSH (IU/ml)	1.31±0.86	0.12±0.8	0.001

Tablo 2. Hastaların özellikleri

	Grup 1 (ortalama ±SD)	Grup 2 (ortalama± SD)	P
Yaş (yıl)	26.10±3.59	30.00±4.15	0.054
Gravida	2.58±2.16	3.16±2.16	0.148
Parite	1.37±1.89	2.08±1.83	0.121
SAT geb yaşı (Hafta)	9.46±2.54	10.51±1.87	0.186
USG geb yaşı (Hafta)	9.20±2.99	8.83±2.88	0.790
Kusma sayısı	6.70±2.86	7.58±2.53	0.275
Kilo kaybı (Kg)	3.87±1.31	4.12±1.67	0.789

Tablo 3. Grupların laboratuvar bulguları

	Grup 1 (ortalama ±SD)	Grup 2 (ortalama ±SD)	P
Hb (gr/dl)	13.00±1.16	12.56±1.58	0.606
Hct (%)	38.72±3.18	35.93±4.55	0.053
Wbc (103/µl)	8650±1667	8220±1906	0.629
Üre (mg/dl)	9.87±2.98	9.62±2.56	0.883
Cr (mg/dl)	0.60±0.21	0.53±0.24	0.521
AST (U/L)	25.73±21.28	23.70±10.42	0.915
ALT (U/L)	23.73±24.17	23.90±11.67	0.479
Na (mmol/L)	135.30±3.64	136.00±5.53	0.985
K (mmol/L)	3.89±0.41	3.93±0.53	0.712
Cl (mmol/L)	103.85±5.74	104.78±5.14	0.366

laştırıldıklarında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Günlük kusma sayısı birinci grupta 6.70 ± 2.86 , ikinci grupta 7.58 ± 2.53 iken, ortalama kilo kaybı sırasıyla; 3.87 ± 1.31 ve 4.12 ± 1.67 olarak saptandı (Tablo 2). Aralarındaki fark anlamlı olmamakla birlikte, ikinci gruptaki oranlar daha yüksekti ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bulantı insanlarda oldukça yaygın görülen bir semptom olmasına rağmen, patofizyolojisi net değildir. Aynı durum gebelikteki bulantı ve kusmalar için de geçerlidir. Gebelikteki bulantı hafiften, inatçı kusmalar ile dehidratasyon, kilo kaybına yol açabilecek boyutlara ulaşabilir (hiperemesis gravidarum) (1). Bu semptomlar depresyon, kötü beslenme işe devamsızlık ve hospitalizasyon nedeni olabilir (12). Gebelikteki bulantı ve kusmanın patofizyolojisi net olmadığından tedavi yaklaşımları da ampirik olup, iyi tanımlanamamıştır (13).

Değişik çalışmalarda, hiperemesis gravidarum ile tiroid hormonlarının ilişkisi araştırılmış ve hiperemesisli gebelerde farklı oranlarda biyokimyasal hipertiroidizm saptanmıştır (7,11,14).

Hiperemesisli gebelerdeki geçici hipertiroidizmin nedeni tam olarak anlaşılmasına rağmen hCG'nin bu olayın patogenezinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir. TSH ve hCG arasında yapısal benzerliğin dışında; bu ikisi arasında çapraz reaktiviteyi sağlayan reseptörler arasında da benzerlik vardır. Hiperemesis gravidarumlu hastalardaki yüksek hCG düzeyleri, klinik çalışmalarda ileri kanıt olarak bildirilmiş ve hCG ile kusmanın şiddeti ve tiroid stimülasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (8-

10,15,16).

Leunen M ve arkadaşları (11) 48 hiperemesisli gebe gruplarında %22.9 oranında hipertiroidizm saptamışlar ve bu hastalarda antitiroid tedavinin sadece tiroid testlerini normalize etmekle kalmayıp, aynı zamanda hiperemesis semptomlarında da anlamlı bir iyileşme sağladığını ifade etmişlerdir. Yine bu çalışmanın sonucunda tiroid stimülasyonunun derecesinin hastalığın şiddeti ve gebeliğin sonucu üzerine etkili olmadığını da vurgulamışlardır. Çalışmamızda 44 hastanın 10'unda (%22.72) biyokimyasal hipertiroidizm bulguları saptanmış ve bu grupta antitiroid tedaviyle anlamlı klinik yanıt gözlenmiştir. Çalışmamızın diğer bir sonucu olan biyokimyasal hipertiroidi saptanan (süprese TSH, artmış serbest T3 ve serbest T4) gruptaki, normal anti-TPO ve anti tiroglobulin düzeyleri ile, tirotoksikozun klasik klinik bulgularının olmaması idi. Bu sonuç Leunen M ve arkadaşlarının (11) sonuçlarıyla uyumludur. Deruelle P ve arkadaşları (14), 33 hastanın 22'sinde (%66.7) biyokimyasal hipertiroidizm saptamışlardır ve bu hastaların, ötiroid olanlara göre anormal elektrolitler veya artmış karaciğer enzim düzeylerine sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Yine hiperemesis şiddetinin hipertiroidizmin derecesiyle direkt olarak değiştiğini vurgulamışlardır.

Goodwin TM (7) ve arkadaşlarıyla, Jackie Y.L. Tan ve arkadaşlarının (17) çalışmalarında da benzer bulgular saptanmıştır ve olayın kendini sınırladığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hipertiroidizm saptanan grupta (grup 2) günlük kusma sayısı ve kilo kaybı daha yüksek ve standart tedaviye direnç saptanmıştır. AST ve ALT düzeyleri de anlamlı olmamakla birlikte ikinci grupta daha yüksekti. Lao TT ve arkadaşları (18) 39 hiperemesisli hastanın 17'sinde (%43.60) geçici hipertiroidi saptamışlar ve antitiroid tedavinin semptomatik kontrolde etkili olduğunu, ancak hastaların çoğunda, durumun kendini sınırlamasından sonra, gerekli olmadığını ifade etmişlerdir. Antitiroid tedavinin etkinliği açısından sonuçlarımız bu çalışmayla uyumludur.

Jackie Y.L. Tan ve arkadaşlarının (17) çalışmalarında hiperemesis gravidarum tanısıyla hospitalize edilen 87 hastada tiroid fonksiyon testi ne bakılmış, 53 olguda (%60.9) hipertiroidizm saptanmıştır. Takipleri yapılamayan 9 olgu dışında ki 44 hastanın 39'unda hiperemesisde olan

geçici hipertiroidi, 5'inde ise Grave's hastalığı saptanmıştır. Geçici hipertiroidizm saptanan hastaların serbest T4 düzeylerinin 15. gebelik haftasında normalleştiği, TSH düzeylerinin ise 19. gebelik haftasına kadar süpresse durumda kaldığı ifade edilerek, hipertiroidizmin klinik özelliklerinin yokluğunda, rutin olarak tiroid fonksiyonlarının incelenmesinin, hiperemesis gravidarumlu kadınlarda gerekli olmadığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda standart tedaviye cevap vermeyen olgularda yüksek oranda biyokimyasal hipertiroidi saptandı ve bu hastalar antitiroid tedaviden klinik olarak anlamlı fayda gördüler. Ancak gebelikte antitiroid tedavinin dikkatli yapılması gerekmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi kontrendikedir ve sadece bazı özel durumlarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Gebelikte genellikle hipertiroidizm tedavisinde antitiroid ilaç kullanılmaktadır. Antitiroid ilaç olarak propiltiurasil ve metimazol etkin bir şekilde kullanılabilmeyle beraber propiltiurasil plasentadan daha az geçtiği için daha fazla tercih edilmektedir. Metimazol ile aplazi cutis olguları bildirilmiş ve her iki ilaçla özellikle yüksek dozlarda fetusta hipotiroidizm ve guatr oluşabilmektedir. Bu nedenle tedavi süresince tiroid fonksiyon testleri takip edilmeli ve sT4 düzeyini üst sınırdan veya hafif üzerinde tutabilecek en düşük doz ilaç kullanılmalıdır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları ve tartışma bölümünde bahsi geçen birçok çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; hiperemesis gravidarumla, geçici hipertiroidizm birlikteliği azımsanmayacak orandadır ve bu birliktelik, hastalık seyrini olumsuz etkiliyor gibi görünmektedir.

Özellikle standart tedaviye refrakter hiperemesis gravidarumlu olgularda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve hipertiroidizm saptananlarda antitiroid tedavinin efektif bir yaklaşım olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993; 43: 245-8
- Vellacott ID, Cooke EJA, James CE. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1988; 27: 57-62
- Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy-state of the art 2000. Toronto: Motherisk; 2000
- Deuchar N. Nausea and vomiting in pregnancy: a review of the problem with particular regard to psychological and social aspects. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 6-8
- El-Mallakh R, Liebowitz N, Hale M. Hyperemesis gravidarum as conversion disorder. *J Nervous Mental Dis* 1990; 178: 655-9
- The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics. Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. 2000; 133
- Goodwin TM, Montro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 648-52
- Hershman JM, Lee HY, Sugawara M, Mirrell CJ, Pang XP, Yanagisawa M, et al. Human chorionic gonadotropin stimulates iodide uptake, adenylate cyclase and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 74-9
- Yamazaki K, Sato K, Shizume K, Kanaji Y, Ito Y, Obara T, et al. Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 473-9
- Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425-34
- Leunen M, Velkeniers B, Verlaenen H. Is there a relationship between hyperemesis gravidarum and hyperthyroidism? *Acta Clin Belg* 2001; 56: 78-85
- O'Brien B, Naber S. Nausea and vomiting during pregnancy: effects on the quality of women's lives. *Birth* 1992; 19: 138-43
- Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and non-pharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59: 781-800
- Deruelle P, Dufour P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Dherbomez A, Wemeau JL, et al. Hyperemesis in the first trimester of pregnancy: role of biological hyperthyroidism and fetal sex. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30: 204-9
- Mori M, Amino N, Tamako H, Miyai K, Tanizawa O. Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 355-9
- Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free beta -subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 770-2
- Tan JY, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2002; 109: 683-8
- Lao TT, Chin RK, Chang AM. The outcome of hyperemetic pregnancies complicated by transient hyperthyroidism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987; 27: 99-101

Doğum İndüksiyonu Öncesinde Transvajinal Serviks Ölçümü: Bishop Skoru ve Paritenin Değerlendirilmesi

Yeşim BAYTUR, Yıldız UYAR, H. Tayfun ÖZÇAKIR, Ümit İNCEBOZ, Selman LAÇİN,
Gürcan ERBAY, Hüsnü ÇAĞLAR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - MANİSA

ÖZET

DOĞUM İNDÜKSİYONU ÖNCESİNDE TRANSVAJİNAL SERVİKS ÖLÇÜMÜ: BISHOP SKORU VE PARİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Termdeki fetuslarda, başarılı doğum indüksiyonuna cevabı belirlemede transvajinal serviks ölçümü, Bishop skoru ve pariteyi karşılaştırmak.

Yöntem: Bu prospektif çalışmada, 37-42 hafta arasında doğum indüksiyonu uygulanan 97 gebe kadın çalışmaya alındı. Bishop skoru dijital muayeneyle, serviks ölçümü ise transvajinal ultrason ile yapıldı. İndüksiyon ajanı olarak misoprostol ya da oksitosin kullanıldı. Serviks uzunluğu, Bishop skoru, parite, dilatasyon, efasman, yaş ve kullanılan indüksiyon ajanının, indüksiyon –doğum süresine ve sezaryen riskine etkisi araştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak Pearson korelasyon, çoklu doğrusal ve lojistik regresyon modeli ve ROC eğrisi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann Whitney U test, kategorik değişkenler içinse ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %18,6'sı sezaryen ile doğum yaptı. İndüksiyon - doğum süresi ile serviks uzunluğu, dilatasyon, efasman ve Bishop skoru korelasyon gösterirken (sırasıyla r: 0,448 P<0,0001, r:-0,382 P<0,0001, r:- 0,357 P:0,02, r:-0,261 P:0,01) parite, yaş ve indüksiyon ajanı ile korelasyon bulunamadı. Çoklu doğrusal regresyon modelinde indüksiyon - doğum süresini belirlemede, tek bağımsız değişken serviks uzunluğuydu (t:4,247, %95 GA: 0,146-0,404 P< 0,0001). Sezaryen olasılığı için lojistik regresyon modelinde ise serviks uzunluğu yine tek bağımsız gösterge idi (OR:1,114 %95 GA: 1,024-1,211 P <0,05). ROC eğrisi, sezaryen riskini belirlemede, serviks uzunluğu için en iyi eşik değer 18 mm olduğunu ve serviks uzunluğunun Bishop skorundan daha iyi olduğunu gösterdi (eğri altındaki alan: 0,709'a karşı 0,390). Serviks uzunluğu <18 mm olan hastalarda sezaryen oranı, > 18 mm olanlardan daha azdı (%0'a karşı %22. Duyarlılık ve seçicilik sırasıyla %100 ve %23).

Sonuç: Doğum indüksiyonu uygulanan hastalarda, indüksiyon- doğum süresini ve sezaryen olasılığını belirlemek açısından yalnız transvajinal serviks uzunluğu kullanılabilir. Bishop skoru ve parite ise birer bağımsız değişken olarak anlamlı görünmemektedir.

Anahtar kelimeler: Serviks uzunluğu, Doğum indüksiyonu, Bishop skoru, Parite.

SUMMARY

TRANSVAGINAL ULTRASOUND ASSESSMENT OF THE CERVIX, BISHOP SCORE AND PARITY BEFORE LABOR INDUCTION

Objective: In term fetuses, to compare the measurement of the cervix by transvaginal ultrasound with Bishop score and parity to predict successful labor induction.

Methods: In this prospective study, ninety-seven pregnant women undergoing labor induction between 37-42 weeks of gestation were enrolled in this study. The Bishop score was assessed by digital examination whereas the cervical length was measured by transvaginal sonography. It was investigated the impact of cervical length, Bishop score, parity, dilatation, effacement, age and induction agent on induction to delivery interval and the risk of cesarean section. Pearson correlation, multiple linear and logistic regression model and ROC curve were used as statistical methods. Furthermore Mann Whitney U test for continuous and chi-square test for categorical variables were used.

Results: Cesarean delivery occurred in 18,6 % of the patient. There were a correlation between induction to delivery interval and cervical length, cervical dilatation, effacement and Bishop score (r: 0,448 P<0,0001, r:-0,382 P<0,0001, r:- 0,357 P:0,02, r:-0,261 P:0,01, respectively), whereas it was not found a correlation with parity, age and induction agent. In multiple linear regression model, the cervical length is the only independent factor predicting induction to delivery interval (t:4,247, 95 % CI: 0,146-0,404 P< 0,0001). Also, in logistic regression model for cesarean probability, the cervical length is the only independent factor (OR:1,114 95%CI: 1,024-1,211 P <0,05). Receiver-operating characteristics (ROC) curves for predicting cesarean delivery demonstrated that the best cut-

off value was 18 mm for cervical length and cervical length was better for predicting of cesarean delivery than Bishop score (area under curve = 0,709 versus 0,390). The patients with cervical length <18 mm were associated with lower cesarean rate comparing patients with cervical length >18 mm (%0 versus %22, sensitivity and specificity %100 and % 23 respectively).

Conclusion: In patients undergoing induction of labor, only the cervical length provide significant independent prediction of the likelihood of caserean section and induction to delivery interval. It doesn't seem parity and Bishop score add significant independent information.

Key Words: Cervical length, Induction of labor, Bishop score, Parity

Doğum indüksiyonu uygulanacak hastalarda, serviksin değerlendirilmesi için klasik olarak Bishop skoru kullanılmaktadır ve Bishop skoru şu beş öğeden oluşmaktadır: servikal dilatasyon, servikal efasman, servikal kıvam, servikal pozisyon, gelen kısmın seviyesi (1). Bishop skoru subjektif bir değerlendirme şeklidir ve uygulayıcı kişinin tecrübesine göre aynı kişide farklı sonuçlar verebilmektedir. Bunun yanında, vajinal muayene ile serviksin yalnızca %50'si değerlendirilebilmektedir ve eksternal osu kapalı kişilerde bu bir sorun oluşturmaktadır (2). Preterm doğum riskini belirlemede kullanılan transvajinal serviks ölçümü, doğum indüksiyonu öncesinde serviksin değerlendirilmesi açısından daha objektif bir kriter olabilir. Başarılı doğum indüksiyonuna cevabı belirlemek için, serviks ölçümünü Bishop skoru ile karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır (3,4,5,6). Bu çalışmaların bazılarında serviks ölçümü, diğerlerinde ise Bishop skoru daha iyi bulunmuştur. Doğum indüksiyonu uygulanan hastaların %20'sinde indüksiyon başarısız olmakta ve doğum sezaryen ile gerçekleştirilmektedir (7). İndüksiyon ile doğum arasında geçen süreye ve indüksiyonun başarılı olmasına serviksin özelliklerinin yanı sıra parite, kullanılan indüksiyon ajanı, maternal ve fetal ağırlık gibi pekçok faktör etki edebilmektedir (4,5).

Bu çalışmanın amacı indüksiyon öncesi transvajinal ultrasonografi ile ölçülen servikal uzunluk, Bishop skoru ve paritenin indüksiyon- doğum süresine ve sezaryen riskini belirlemeye etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM

Çalışma Mart 2001- Eylül 2003 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ile E.Hayri Üstündağ Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'ne doğum için başvuran ve doğum indüksiyonu kararı verilen tekiz, baş gelişi gebeler

üzerinde prospektif olarak yapıldı ve Etik Kurul'dan gerekli onay alındı. Çalışmaya alınan gebelere hemen doğum indüksiyonu öncesi transvajinal ultrasonografi ile serviks uzunluğu ölçümü yapıldı. Ölçüm en az 2 kez tekrarlanarak ve ölçüm sırasında probun servikse en az 3 cm mesafede olmasına dikkat edilerek daha önce literatürde tanımlandığı şekilde yapıldı (8). Tekrarlayan ölçümlerden en kısa olanı kaydedildi. Çalışma çift kör olarak planlandı ve Bishop skoru ayrı bir operatör tarafından değerlendirildi. Hastalara kullanılacak indüksiyon ajanına, hastadan sorumlu kadın hastalıkları ve doğum uzmanı karar verdi. İndüksiyon ajanı olarak 13 olguya vajinal misoprostol ve 84 olguya oksitosin kullanıldı. Vajinal misoprostol (Cytotec 200 mcg tbl, Ali Raif İlaç Sanayi) 100 mg (yarım tablet) dozda başlanarak, her 2 saatte bir, doğum ağrıları 5 dakikada bir gelene kadar 50 mcg (çeyrek tablet) idame dozlarla en fazla 4 doz devam edilerek uygulandı. Oksitosin ise 2 mIU/dakikadan başlanarak aktif doğum ağrıları başlayana dek her 10 dakikada bir doz 2 katına çıkılacak şekilde uygulandı. Misoprostol ile cevap alınamayan 3 olguya oksitosin infüzyonu başlandı. İndüksiyon ajanına karar verilirken hastanın paritesi ya da servikal uzunluğu dikkate alınmadı. Hastaların indüksiyon başlangıcından doğuma kadar geçen süreleri ve doğum şekli kaydedildi. Fetal distres nedeniyle sezaryen ile sonlandırılan hastalar indüksiyonun başarısını göstermede karışıklığa yol açacağından çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analizde sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, student t test, Pearson korelasyonu ve çoklu doğrusal regresyon kullanılırken, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Doğum şeklini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Sezaryen riskini belirlemek için serviks uzunluğu, Bishop skoru ve parite için ROC eğrisi çizildi ve her üç değişken için eğri altındaki alan hesaplandı.

Tablo 1. İndüksiyon endikasyonları

	Hasta sayısı	%
Ağrı zaafı	8	8,2
Erken membran rüptürü	21	21,6
Surmatürite	30	30,9
Preeklampsi	36	37,1
Oligohidramniyos	1	1,0
Total	1	1,0
Total	97	100,0

Tablo 2. İndüksiyon – doğum süresi için çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

	t	p	%95 güven aralığı (GA)
Serviks	4.247	0.000	0.146 - 0.404
Bishop	-1.486	0.141	-0.697 - 0.101
Parite	-0.126	0.900	-4,404 - 5.321

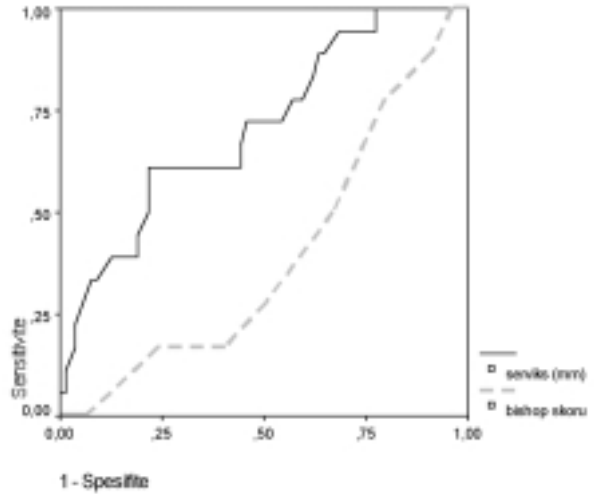
Tablo 3. Doğum şekli için lojistik regresyon analizi sonuçları

	B	p	OR	%95 güven aralığı (GA)
Serviks	0.108	0.012	1.114	1.024 - 1.211
Bishop	-0.097	0.463	0.907	0.699 - 1.177
Parite	0.507	0.440	1.661	0.458 - 6.017

BULGULAR

Çalışmaya toplam 97 kadın dahil edildi. Bunların 72 (%74) nullipar ve 25(%26) multipardı. Ortalama gebelik haftası 40 ± 1.9 haftaydı. İndüksiyon endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir. Sezaryen oranı %18,6 idi. Hastaların % 88'inde indüksiyon ajanı olarak oksitosin kullanılırken, geri kalan %12 hastada vajinal misoprostol kullanıldı. Doğum süreleri açısından iki indüksiyon ajanı arasında, ayrıca nullipar ve multiparlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Serviks uzunluğu nullipar hastalarda ortalama 25.6 ± 7.5 mm iken, multiparlarda 27.5 ± 7.5 mm idi ($p>0.05$). Bishop skoru ise nulliparlarda ortalama 5.8 ± 2.9 , multiparlarda 4.9 ± 2.8 'di ($p>0.05$). Sezaryen ve normal doğum yapanlarda serviks uzunluğu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken (sırasıyla 30.7 ± 6.9 ve 25.0 ± 7.3 , $p<0.05$), Bishop skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla 4.8 ± 1.97 ve 5.7 ± 2.5 , $p>0.05$).

İndüksiyon - doğum süresi ile serviks uzun-

**Şekil 1. Serviks uzunluğu ve Bishop skoru için ROC eğrisi.**

luğu, dilatasyon, efasman ve Bishop skoru korelasyon gösterirken (sırasıyla $r: 0.448$ $p<0.0001$, $r:-0.382$ $p<0.0001$, $r:-0.357$ $p:0.02$, $r:-0.261$ $p:0.01$) parite, yaş ve indüksiyon ajanı ile doğum süresi arasında korelasyon bulunamadı. Serviks uzunluğu ile efasman ve dilatasyon arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ($r:-0.510$ $p<0.0001$ ve $r:-0.358$ $p<0.0001$). Diğer yandan serviks uzunluğu ile Bishop skoru arasında negatif yönde zayıf fakat anlamlı bir korelasyon vardı ($r:-0.292$, $p<0.005$). Bishop skoru, parite ve serviks uzunluğu çoklu doğrusal regresyon analizine alındığında, indüksiyon - doğum süresini belirlemede, tek bağımsız değişkenin serviks uzunluğu olduğu görüldü (Tablo 2). Doğum şekli için Bishop skoru, parite ve serviks uzunluğu lojistik regresyon modeline alındığında, sezaryen sebebinin modeldeki değişkenlerin %80 oranında açıkladığı görüldü. Serviks uzunluğu yine tek anlamlı bağımsız göstergiydi (Tablo 3).

ROC eğrisi, sezaryen riskini belirlemede, serviks uzunluğu için en iyi eşik değerinin 18 mm olduğunu ve serviks uzunluğunun Bishop skorundan daha iyi olduğunu gösterdi (eğri altındaki alan: 0,709'a karşı 0,390) (Şekil 1). Serviks uzunluğu <18 mm olan hastalarda sezaryen oranı, >18 mm olanlardan daha azdı. (%0 a karşı %22). Bu eşik değer için duyarlılık ve seçicilik ise sırasıyla %100 ve %23 idi. Bishop skoru içinse uygun bir eşik değer tespit edilemedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda transvajinal yolla ölçülen serviks uzunluğunun indüksiyon doğum arasındaki

süreyi ve doğum şeklini belirlemede, Bishop skoru ve pariteden anlamlı olduğu görüldü. İndüksiyon doğum arasındaki süreyi belirlemede serviks uzunluğunun rolünü araştıran çalışmaların sonuçları farklıdır. Gonen ve ark. bizim çalışmamızdan farklı olarak doğum süresi ile Bishop skoru ve parite arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlar fakat, serviks uzunluğunun anlamlı olmadığını göstermişlerdir (9). Yine Paterson-Brown ve ark. serviks uzunluğu ile doğum süresi ve doğum şekli arası bir ilişki bulamamışlardır (10). Rane ise doğum süresini belirlemede parite ve serviks uzunluğunu anlamlı birer bağımsız değişken olarak Bishop skorundan iyi bulmuştur (11). Yine Rane, sezaryen olasılığı açısından surterm gebeliklerde ROC eğrisinde serviks uzunluğunun Bishop skorundan iyi bir gösterge olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca parite ve serviks uzunluğu lojistik regresyon analizinde iyi birer bağımsız değişken olarak bulunmuştur (12). Ware ve ark. ise doğum süresini belirlemede Bishop skoru ve serviks uzunluğunu anlamlı bulurken, doğum şekli için serviks uzunluğu ve pariteyi anlamlı bulmuşlardır (5). Gabriel ve ark. serviks uzunluğunu sezaryen riskini belirlemede Bishop skorundan üstün bulmuşlardır ve Bishop skoru iyi olmayan hastalarda serviks uzunluğu 26 mm'den küçük olanların sezaryen olasılığının azaldığını göstermişlerdir (6).

Watson ve ark. kullandıkları çoklu regresyon modelinde Bishop skorunun parametreleri olan serviks pozisyonu, yoğunluk, efasman, dilatasyon, gelen kısım seviyesi, parite ve serviks ölçümünü birlikte kullanmışlar ve bu faktörlerden yalnızca servikal dilatasyonunun doğumun latent fazının uzunluğunu gösterebileceğini öne sürmüşlerdir (4). Biz çalışmamızda efasman ve dilatasyonun serviks uzunluğu ve Bishop skoruyla korelasyon gösterdiğini gördük ve regresyon modelinde hatadan kaçınmak için doğrusal ilişki gösteren bu öğeleri kullanmadık.

Doğum indüksiyonunda doğum süresine ve doğum şekline etkisi olabilecek bir başka öğe kullanılan indüksiyon ajanıdır. Her ne kadar bizim çalışmamızda indüksiyon ajanı doğum şekli ve doğum süresi ile bir ilişki göstermese de vajinal misoprostol kullanılan grubun oranı, oksitosin kullanılan gruptan belirgin şekilde azdır. Literatürde indüksiyon ajanı olarak kullanılan oksitosin, vajinal ve oral misoprostol, dinoproston jel ve amniyotomi ile ilgili farklı sonuçlar

vardır ve uygulamalar standart değildir (4,11,12).

Biz bu çalışmada vakaların maternal ve fetal ağırlıklarını, ayrıca zarların açık olup olmadığını dikkate almadık. Bu faktörler de doğum süresini ve şeklini etkileyebilir. Gerçektende Chandra ve ark. maternal ağırlık arttıkça latent fazın ve indüksiyon-doğum süresinin uzadığını göstermişlerdir (3).

Literatürdeki veriler her ne kadar birbiriyle çelişkili görünse de, serviks uzunluğunun transvajinal yolla ölçümü Bishop skoruna göre daha objektif bir metoddur. Her ne kadar bazı araştırmalarda, üçüncü trimesterde serviks ölçümünün gelen kısmın baskısı gibi çeşitli faktörlerden etkilenebileceğini ve bu nedenle doğru ölçüm yapılamayabileceği söylene de Lazanakis ve ark. üçüncü trimesterde transvajinal yolla serviks ölçümünün tatmin edici bir metod olduğunu ve ultrason resimlerinden yapılan değerlendirmelerde aynı araştırmacının farklı ölçümleri ve farklı araştırmacıların ölçümleri karşılaştırıldığında hata payının düşük olduğunu göstermişlerdir (13).

SONUÇ

Doğum indüksiyonu uygulanan hastalarda, indüksiyon- doğum süresini ve sezaryen riskini belirlemek açısından yalnız transvajinal serviks uzunluğu kullanılabilir. Bishop skoru ve parite ise birer bağımsız değişken olarak anlamlı görünmemektedir. Bu konuda literatürdeki araştırma protokollerinin birbirinden farklılıkları ve tartışmalı sonuçları gözönüne alındığında, kesin bir sonuca varmak için daha çok sayıda ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266-8
2. Jackson GM, Ludmir J, Bader TJ. The accuracy of digital examination and ultrasound in the evaluation of cervical length. *Obstet Gynecol* 1992;79:214-8
3. Chandra S, Crane JMG, Hutchens D, Young DC. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol* 2001;98:2-6
4. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Factors predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol* 1996;88:990-2
5. Ware V, Raynor BD. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1030-2
6. Gabriel R, Darnaud T, Gonzalez N, Leymarie F, Quereux C. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix prior to induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:254-7

7. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. The Cochrane Library, Issue 2, 2003. [http://www. update-software.com](http://www.update-software.com) (Accessed 14 december 2003).
8. Pandis GK, Papageorghiou AT, Ramanathan VG, Thompson MO, Nicolaides KH. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:623-8
9. Gonen R, Degani S, Ron A. Prediction of successful induction of labor : comparison of transvaginal ultrasonography and the Bishop score. *Eur J Ultrasound* 1998;7:183-7
10. Paterson-Brown S, Fisk NM, Edmonds DK, Rodeck CH. Preinduction cervical assessment by Bishop's score and transvaginal ultrasound. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:17-23
11. Rane SM, Pandis GK, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. Pre-induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of induction-delivery interval. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:40-4
12. Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. Pre-induction sonographic measurement of cervical length in prolonged pregnancy: the effect of parity in the prediction of the need for cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:45-8
13. Lazanakis M, Marsh MS, Brockbank E, Economides DL. Assessment of the cervix in the third trimester of pregnancy using transvaginal ultrasound scanning. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:31-5

Bölgemiz Gebelerinde Triple Test ile Prenatal Tarama Sonuçları ve Sitogenetik Değerlendirilmeleri

Halil KAYA, Sevim Süreyya ÇERÇİ, Halil KÖMEK, Murat YAYLA*, M.Nail ALP*,
Diclehan ORAL**, Turgay BUDAK**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp, *Kadın Hastalıkları ve Doğum, **Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Daları - DİYARBAKIR

ÖZET

BÖLGEMİZ GEBELERİNDE TRİPLE TEST İLE PRENATAL TARAMA SONUÇLARI VE SİTOGENETİK DEĞERLENDİRİLMELERİ

Amaç: Doğurganlık oranının yüksek olduğu ve ileri yaş gebeliklerin sık görüldüğü bölgemizde, triple test ile ilgili yanlış pozitifliği, yaş dağılımını ve kromozom anomalilerini öngörme durumunu belirlemektir.

Yöntem: Bu amaçla 1841 gebede Radio İmmun Assay yöntemiyle triple test çalışılmıştır. Gebelerden alınan serum örneklerinde total human koryonik gonadotropin, alfa fetoprotein ve ankonjuge estriol değerleri tespit edilerek ticari olarak oluşturulmuş bilgisayar programında hastaya ait diğer veriler ile birlikte analiz edilmiş ve klasik eşik değerlere göre riskler belirlenmiştir.

Bulgular: Tarama yapılan popülasyonun yaş aralığı 17-47 arasında değişmekte olup, 35 yaş ve üzerindeki gebe oranı %17,60'tır. Gebelerin 106'sı (%5,75) Down sendromu, yedisi (%0,38) Trizomi 18 yönünden pozitif olup genel test pozitifliği %6,13'tür. Down sendromu ve Trizomi 18 riski pozitif olan 113 gebeden 44'ü (%38,94) amniyosentez / kordosentez sonrası sitogenetik olarak değerlendirilmiş ve iki olguda Down sendromu, bir olguda trizomi 18, bir olguda da 47,XXX saptanmıştır. Down sendromu için pozitif prediktif değer %5,13 bulundu. İnvaziv girişim için yalnızca yaş sınırı kriter alınsaydı girişim önerisinin %65 daha yüksek olacağı belirlendi. Triple testin bu gereksinimi azalttığı bulundu.

Sonuç: Triple testteki yanlış pozitiflik ve kromozom anomalilerini öngörme oranımız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Doğurganlık ve geç gebelik oranının yüksek olduğu bölgemizde ekonomik şartlar da gözönüne alındığında invazif test sayısını azaltmak amacı ile tarama testlerine öncelik verilmesi ve genç yaştaki gebelere de bu testlerin önerilmesi yerinde olacaktır.

Anahtar kelimeler: Triple test, Yanlış pozitiflik, Down sendromu, Trizomi 18.

SUMMARY

PRENATAL SCREENING RESULTS WITH TRIPLE TEST AND THEIR CYTOGENETIC EVALUATION IN PREGNANT OF THE REGION

Objective: The purpose of this study was to determine the distribution of age, the false positive rate of the triple test, and its predictive value for the detection of chromosomal abnormalities in pregnancies of our region that the birth rate is high and the age of gestation is advanced.

Method: We studied triple tests with Radio Immune Assay method in 1841 pregnancies. Maternal serum total human chorionic gonadotrophin, alpha fetoprotein and unconjugated estriol levels were measured and analyzed with other data's by a special computerized programme. The risks were determined with the available cut-off values.

Results: The age distribution of pregnant was between 17 and 47, and 17,60% of the cases were equal or above 35 years old. The triple tests results of 113 (6,13%) pregnancies were found higher than the cut-off values. Screening result was positive in 106 (5,75%) pregnancies for Down syndrome, and in 7 (0,38%) pregnancies for trisomy 18. Forty-four of pregnancies that had positive risk for Down syndrome and trisomy 18 were evaluated by cytogenetic examination after amniocentesis/ cordosynthesis and two cases of Down syndrome, one case of trisomy 18 and one case of 47,XXX were detected. Positive predictive value for Down syndrome was 5,13%, and invasive procedures were diminished by 65% with the use of triple test.

Conclusion: The false positive rate and the positive predictive value for chromosomal abnormalities of the triple test were similar with the previous findings. Screening tests have to be used primarily for diminishing the number of invasive tests in the region that has high birth rate and advanced age of gestation. These tests also have to be recommended to the young pregnant.

Key words: Triple test, False positivity, Down's syndrome, Trisomi 18.

Günümüzde prenatal değerlendirilmede, tarama testlerinin önemi giderek artmakta ve daha yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Fetal anomaliler ile maternal serum hormon düzeyleri arasındaki ilişki ilk olarak 1970'li yıllarda NTD'li (nöral tüp defekti) fetüslerin annelerinde yapılan çalışmada maternal serum ve amniotik sıvıda AFP (Alfa fetoprotein) düzeylerinin yüksek bulunması ile gösterildi (1). Daha sonra 1980'li yıllarda Down sendromu ile düşük AFP ve ankonjuge Estriol düzeyleri ve yüksek HCG (Human chorionic gonadotropin) düzeyi arasındaki ilişki ortaya kondu (2-5). Bu gelişmelerin paralelinde fetal anomalilerin erken tanısı için bu hormonlarla yapılan maternal serum çalışmaları rutin olarak kullanılmaya başlandı. Anormal tespit edilen sonuçlar kesin tanı için yeterli olmasa da ileri klinik çalışmalar için yol göstericidir. Bu testler çoğu ciddi doğumsal defektin tespit edilmesinde yardımcı olmakla birlikte öncelikli olarak NTD, Down sendromu ve trizomi 18'in taramasında kullanılır.

En sık görülen kromozom anomalisi olan Down sendromu'nun görülme sıklığı 800 canlı doğumda birdir. Bu oran daha yaşlı annelerde dramatik bir şekilde artış gösterir ve 35 yaş grubu annelerde risk 385 de bire, 40 yaş grubunda ise 105 de bire yükselir (6).

Trizomi 18, 8000 canlı doğumda bir ortaya çıkan en ciddi kromozom anomalilerinden biridir. Fetal ölüm oranı gebeliğin ilk 8 haftasında %80, ikinci ve üçüncü trimester esnasında ise %70'dir. Etkilenen fetüste spina bifida, meningomyelose veya omfalose görülmeye ihtimali yaklaşık %25'dir. Miada ulaşanlarda ise mevcut anomaliler nedeniyle vakaların yaklaşık %50'sine sezeryan yapılması gerekir. Doğumu takiben infantların yarısı ilk beş günde %90'ı ise ilk 100 gün içinde ölüyor, bir yıllık yaşam süresi %10'dur (7,8).

Günümüzde ikinci trimesterde (14-22.haftalarda) AFP, total HCG ve ankonjuge Estriol düzeylerinin tespitini içeren "triple test" yaygın kullanılan bir prenatal tarama testidir (6). Ayrıca bu parametrelere inhibin -A eklenerek oluşturulan quadruple test ve birinci trimesterde PAPP-A (pregnancy associated placental protein-A), β -HCG ve nukal kalınlığın birlikte değerlendirildiği Nukal test de kullanılmaktadır. Tarama testlerinin noninvazif ve ekonomik olması, amniyosentez gibi invazif yöntemlerin kullanım gerekliliğini azaltmıştır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, doğurganlık oranının yüksek olduğu ve ileri yaş gebeliklerin sık görüldüğü bölgemizde, triple test ile ilgili yaş dağılımını belirlemek, yanlış pozitiflik değerini saptamak ve kromozom anomalilerini öngörme durumunu belirlemektir.

YÖNTEM

Ekim 2000 - Kasım 2002 tarihleri arası Dicle Üniversitesi Nükleer Tıp Laboratuvarına Down sendromu ve Trizomi 18 riski araştırılması için gönderilen gestasyonel yaşı 14-22 haftalar arasındaki 1841 gebenin maternal serumlarından AFP (RIA, Immotest TM, Czech Republic), ankonjuge Estriol (RIA ImmotestTM, France), total HCG (IRMA, ImmotestTM, Czech Republic) düzeyleri Berthold LB 2111, Germany marka gamma counter kullanılarak ölçüldü. Bütün gebelerde gestasyonel yaş, USG (ultrasonografi) ile ölçülen BPD (biparietal diameter) ölçümleri esas alınarak tespit edildi. Gebelik haftasına göre elde edilen bu üç hormon değeri normal gestasyonel popülasyondaki hormon değerlerinin ortalaması ile karşılaştırılarak MOM (multiple of the median) değerleri hesaplandı. Tespit edilen AFP, total HCG, ankonjuge Estriol MOM değerleri ve anne yaşı ile birlikte diğer veriler (gebenin kilosu, sigara kullanma alışkanlığı, diabet mevcudiyeti, ikiz gebelik,...) PRISCA (Prenatal Risk Calculation, TYPOLOG Software/GmbH, Hamburg, Germany) programı ile istatistiksel olarak analiz edildi ve risk değerleri belirlendi. Çalışmamızda Down sendromunda HCG için 2,5 MOM üzeri, AFP ve uE3 için ise 0,4 MOM altı eşik değeri kabul edildi. Trizomi 18'de HCG 0,4 MOM altı eşik değeri olarak alındı.

Çalışmamızda, triple testte eşik sınırı Down sendromu için 1/250, trizomi 18 için 1/100 olarak kabul edildi ve üstündeki değerler prenatal tanı polikliniğinde değerlendirildi. Amniyosentez ve kordosentez uygulanan gebelerde elde edilen fetal örneklerde kromozom analizi yapıldı. Her örnek için iki kültür yapılmış olup ortalama 12 preparat hazırlandı. Hazırlanan preparatlardan biri direk, geri kalanları Giemsa bantlama tekniği ile boyanarak incelemeye alındı, her olgu için yeter sayılan 20-30 metafaz plağındaki fetal kromozomlar sayısal ve yapısal kromozom düzensizlikleri yönünden değerlendirildi ve en az 10 bantlı metafazdan karyotip yapıldı.

Tablo 1. Triple test (+) ve (-) gruplarda yaş dağılımı

	Toplam (n=1841)	Test sonucu (-) (n=1728)	Down sendromu test (+) (n=106)	Trizomi 18 test (+) (n=7)
Ort yaş (±SD)	28,20±3,70	27,90±4,11	34,50±6,65	30,51±4,55

BULGULAR

Labaratuarımızda triple test uygulanan 1841 gebenin yaş aralığı 14-47, ortalama yaş grubu 28,20±3,70 olarak tespit edildi. Bu değer ölçümlerin negatif olduğu grupta 27,90±4,11 Down Sendromu riski pozitif tespit edilen grupta 34,50±6,65, Trisomi 18 riski pozitif tespit edilen grupta 30,51±4,55 bulundu (Tablo 1).

Test uygulanan 1841 gebenin 1517'si 35 yaş altında (%82,40), 324'ü 35 yaş ve üzerinde (%17,60) bulundu. Bu son oran 35 yaş ve üzerindeki klinik gebe popülasyonundan daha yüksekti. Ayrıca Down sendromu ve Trizomi 18 riski pozitif bulunan 113 gebenin 60'ı 35 yaş üzerinde (%53,10), 53'ü 35 yaş altında (%46,09) bulundu. Test uygulanan gebelerin 106'sında Down sendromu (%5,75), yedisinde Trizomi 18 (%0,38) riski pozitif tesbit edildi. Down sendromu ve trisomi 18 riski pozitif olan gebelerden 44'ü amniyosentez veya kordosentezi kabul etti ve sitogenetik olarak değerlendirildi (%38,94). Amniyosentez veya kordosentez yapılan ve triple test sonucu pozitif olan 35 yaş altındaki gebe sayısı 21 (%47,73) 35 yaş ve üzerinde ise 23 (%52,27) olarak bulundu. Genel gebe popülasyonda invazif girişim oranı %2,39 olarak bulundu.

Amniyosentez/kordosentez sonrası, karyotip analizi sonucu iki gebede Down sendromu, bir gebede trizomi 18 tespit edildi. Ayrıca Down sendromu riski pozitif bulunan bir gebe karyotip analizi sonucunda 47,XXX tanısı aldı. Down sendromu tespit edilen fetüslerden birinde ultrasonografi ile nukal kalınlığının artmış olduğu, Trizomi 18 saptanan fetüste ise tüm ekstremitelerde kısalık olduğu belirlendi (Tablo 2).

Daha önceki gebeliğinde Down sendromu saptanmış diğer bir olgunun mevcut gebeliğinin 19. haftasında uygulanan triple testte 1/105 risk değeri bulundu ve günümüzde normal bir kromozom varyasyonu olarak kabul edilen kromozom 9 perisentrik inversiyonu tespit edildi. Beş olguda amniyosentez sonrası yapılan genetik araştırmada sonuç alınamadı. Bunlardan birisinde triple test pozitifliği yanında anne translokasyon taşıyıcısı olarak tespit edildi. Otuz dört hasta amniyosentez sonrası yapılan genetik inceleme sonucunda normal bulundu. Triple test yerine yaş sınırı dikkate alınması durumunda, 324 invazif girişim önerilmesi gerekebileceği bulundu.

TARTIŞMA

Gebelik esnasında kromozom anomalileri, maternal serumda çeşitli belirteç seviyelerinin ölçülmesi ve sonrasında yapılan invazif testler ile saptanabilmektedir. Bu amaçla plasentadan üretilen HCG, fetal karaciğerden üretilen AFP, fetal adrenal, fetal karaciğer ve plasentadan üretilen estriol değerleri kullanılır (9). AFP, Down sendromu için çok sensitif veya spesifik bir belirteç değildir ve genellikle çoklu belirteçli testlerde kullanılır. Ancak AFP analiz ölçümünden çıkartılırsa diğerleri ek bilgi sağlayamaz (10). Down sendromlu ve Trizomi 18' li fetuse sahip annelerin yaklaşık %30' unda AFP değeri düşük bulunmuştur (11). Triple test ölçümünde daha sık kullanılan AFP, HCG ve estriol ile Down sendromunun tespit oranı %60-65 oranında bulunmuştur (10,12).

Triple test ölçümlerinin yaklaşık %5'inde Down sendromu test pozitifliği (yanlış pozitiflik) bildirilmiştir (13). Bir çalışmada 35 yaş altı gebe-

Tablo 2. Kromozom anomalisi tespit edilen olgular

	Yaş	Gebelik haftası	Eşik değeri	USG bulguları	Girişim	Karyotip	Gebelik akıbeti
1. olgu	30	16	1 / 150	Nukal kalınlık artışı	Amniyosentez	Down sendromu	Tahliye
2. olgu	38	18	1 / 185	Normal	Amniyosentez	Down sendromu	Tahliye
3. olgu	39	15	1 / 84	Kısa ekstremiteler	Amniyosentez	Trizomi 18	Tahliye
4. olgu	25	19	1 / 141	Normal	Amniyosentez-Kordosentez	47 XXX	Tahliye

lerde Down sendromu yanlış pozitiflik oranı %3,7, 35 yaş ve üzerindeki gebelerde ise %19 olarak bulunmuştur (14). Önderoğlu ve ark ise (15) eşik sınırı 1/250 olarak kabul ettikleri çalışmalarında bu oranları %11 ve %29 olarak vermişler, genel pozitiflik oranlarını %15,7 olarak bildirmişlerdir. Bal ve ark'nın (16) kısıtlı serilerinde aynı eşik değer için verdikleri pozitiflik oranı ise %29,5'tir. Bizim çalışmamızda yanlış pozitiflik 35 yaş altındakilerde % 3,1 , 35 yaş ve üzerindekielerde %18, genelde ise %5,75 olarak bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada Triple testte eşik sınırı 1/270 kabul edildiğinde sensitivite %50, yanlış pozitiflik oranı %7 bulunmuştur (17). Önderoğlu ve Bal'ın serilerinde sensitivite %100 olarak bildirilmiştir (15,16). Biz çalışma grubumuzdaki gebelerin hepsinin akıbetini tesbit edemediğimiz için testimizin sensitivitesini verememekteyiz.

İnvaziv girişimler sonucunda ortalama olarak her 100 pozitif testten ikisinde (1/50) kromozom anomalisi saptanmaktadır (18). Yapılmış olan çalışmalarda her 17-58 amniyosentezden birinde Down sendromu yakalanabildiği bildirilmiştir (15). Ülkemizde ise Down sendromu / amniyosentez oranının 1/25 ile 1/63 arasında değiştiği bildirilmiştir (15,16). Serimizde sonuç alınmış olan karyotip verilerine göre (n=39), toplam iki olguda Down sendromu belirlidik (1/20), bu da kromozom anomalisi için pozitif prediktivitenin %5,13 olduğunu göstermektedir. Bu oran Bal ve ark'nın (16) serisinde %3,92, Önderoğlu ve ark'nın (15) serisinde 35 yaş altındakilerde %6,25'tir.

Palomaki ve arkadaşlarının çalışmasında Trizomi 18 pozitif ölçüm oranı yaklaşık %0,5 olarak bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda bu oran benzer olarak % 0,38 bulunmuştur. Trizomi 18 için 35 yaşın altındaki pozitiflik oranımız %0,32, 35 yaş ve üzerindeki oranımız ise %0,62'dir. Bir olguda trizomi 18 bulunmuştur. Nitekim Down sendromu taranırken diğer yapısal ve kromozom anomalilerine rastlanması da beklenen bir durumdur (15). Trizomi 13, triploidi ve seks kromozom anomalilerinde de anormal triple test ölçüm sonuçları bulunabilir (20). Nedeni açıkça belli olmamakla birlikte, bu durumu kromozom anormalliğine bağlı olarak fetus ve plasentada geçikmiş matürasyonla açıklamak mümkündür (21). Ayrıca, triple test sonucu pozitif olan diğer bir vakamızda genetik inceleme sonucu 47, XXX

tespit edilmiştir. Serimizdeki gebelerde genetik ve ultrasonografik bazı risk faktörlerinin de birlikte bulunmasının, diğer iki kromozom anomalisinin bulunmasını kolaylaştırmış olabileceğini düşündük.

Down sendromu için yanlış pozitif test bulgularına sahip gebelerde riskli gebelik oranı artmış olarak izlenmiştir (22). Nitekim neonatal ölüm, düşük doğum ağırlığı, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsi olgularında AFP ve/veya HCG yüksekliği görülebilir (13,23,24).

Ülkemizde doğurganlık düzeyleri bölgeye ve eğitim düzeyine göre belirgin farklılık göstermektedir. Doğurganlık oranı bir çalışmada doğu bölgelerinde 4,19'iken batıda 2,03 olarak tespit edilmiştir (25). Bölgemizde yapılan bir çalışmada tüm doğumlar içerisinde 35 yaş ve üzerindeki gebelikler %7,55 oranında bulunurken 40 yaş üzerindeki gebeliklerde bu oran %2,64 olarak bulunmuştur (26). Yücesoy ve arkadaşlarının batı bölgelerimizde yaptığı bir çalışmada 35 yaş üzerindeki gebelik oranı %3,03 olarak bulunmuştur (27). Lehmann ve arkadaşlarının çalışmasında ise 40 yaş ve üzerindeki gebelik oranı %1,87 olarak bulunmuştur (28).

Bizim çalışmamızda 35 yaş ve üzerindeki gebe oranımızın %17,60 olduğu göz önüne alındığında, bu oranın genel ve bölgesel oranlardan çok daha yüksek olduğu fark edilmektedir. Serimizde aslında daha düşük oranlarda bulunması beklenen ileri yaş popülasyonunun daha yüksek bulunmasının olası nedeni, bölgemizdeki 35 yaş altındaki gebelerin bu teste daha az yönlendirilmiş olmaları ile açıklanabilir.

Diğer taraftan daha önceki yıllarda yapıldığı gibi belirli bir yaş sınırının üzerindeki gebelere invazif girişim önerilmiş olsaydı, biz 324 gebeye amniyosentez önermek ve bir kısmına girişim yapmak durumunda kalacaktık. Halbuki girişim önerimiz 113, yaptığımız amniyosentez sayımız ise 44'tür. Diğer bir deyişle karyotipleme önerisi %65 oranında azaltılmıştır.

Sonuç olarak doğurganlık oranının ve ileri yaş gebeliklerinin ülke ortalamasından yüksek olduğu bölgemizde, ekonomik şartlar da göz önüne alındığında, invazif girişim sayısını azaltmak amacı ile, güvenilir, ucuz ve noninvazif tarama yöntemlerine önem verilmesi gerekmektedir. Ayrıca bölgemizde 35 yaşından önceki gebelere de tarama testlerinin istisnasız olarak önerilmesi yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-feto protein in the antenatal diagnosis of anencephaly and Spina bifida. *Lancet* 1972; 2: 197-9
2. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7: 623-30
3. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, et al. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 330-3
4. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha fetoprotein measurement: A screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984; 7: 926-9
5. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94
6. Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* 1999; 1744-57
7. Carter PE, Pearn JH, Bell J et al. Survival in trisomy 18 life tables for use in genetic counselling and clinical pediatrics. *Clin Genet* 1985; 27: 59-61
8. Akbas SH, Ozben T, Alper O et al. Maternal serum screening for Down's syndrome, open neural tube defects and trisomy 18. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 487-90
9. Wenstrom KD, Owen J, Chu DC, Boots L. Alpha fetoprotein, free beta-human chorionic gonadotropin, and dimeric inhibin A produce the best results in a three-analyte, multiple marker screening test for fetal Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 987-91
10. Wenstrom KD, Desai R, Owen J, DuBard MB, Boots L. Comparison of multiple marker screening with amniocentesis for the detection of fetal aneuploidy in women >35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1287-92
11. Ashwood ER, Cheng E, Luthy DA. Maternal serum alpha fetoprotein and fetal trisomy 21 in women 35 years and older: Implications for alpha fetoprotein screening programs. *Am J Med Genet* 1987; 26: 531-9
12. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297: 883-7
13. Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down's syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000; 20: 652-6
14. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *The New England Journal of Medicine* 1999; 7: 461-7
15. Önderoğlu L, Kabukçu A, Aktaş D, Kaşifoğlu MA, Balcı S, Gökşin E. İkinci trimester anne serumunda alfa-fetoprotein, koryonik gonadotropin, ve ankonjuge östriol düzeylerinin Down sendromu taramasında etkinliği. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4: 117-20
16. Bal F, Yıldız A, Yirmibeş M, Taner Z, Eskandari R, Mevşe S. Üçlü test ile fetal Down sendromu tanısında ilk sonuçlarımız. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4: 197-9
17. Bahado-Singh RO, Oz AU, Kovanci E, Deren O, Copel J, Baumgarten A. New Down syndrome screening algorithm: Ultrasonographic biometry and multiple serum markers combined with maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1627-31
18. Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy JE, Haddow JE, Donohue JM. Maternal serum screening for Down syndrome in the United States: a 1995 survey. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1046-51
19. Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ. Risk based prenatal screening for trisomy 18 using alpha fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn* 1995; 15: 713-23
20. Wenstrom KD, Williamson RA, Grant SS. Detection of fetal Turner syndrome with multiple marker screening. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 570-3
21. Wenstrom KD, Chu DC, Owen J, Boots L. Maternal serum alpha fetoprotein and dimeric inhibin A detect aneuploidies other than Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179 : 966-70
22. Pergament E, Estein AK, Fiddler M, Cho NK, Kupfermanc MJ. Adverse pregnancy outcome after a false-positive screening for Down syndrome using multiple markers. *Obstet Gynecol* 1995; 13: 58-62
23. Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J, Tumbull AC. Maternal serum α fetoprotein and birth weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 860-3
24. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, et al. Second trimester maternal serum marker screening: maternal serum α fetoprotein, β human chorionic gonadotropin, estriol and their various combination as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 968-74
25. Toros A. Doğurganlık. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1998 Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Türkiye s:35-44; 1999
26. Yalınkaya A, Bayhan G, Demir B, Yalınkaya Ö, Yayla M. İleri yaş gebeliklerin retrospektif analizi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2002; 16: 155-9
27. Yücesoy İ, Türe D, Yenigüç C, Karaosmanoğlu S, Köse D. 16 yaş altı ve 35 yaş üstündeki olgularda gebelik ve doğum yöntemi. *Zeynep- Kamil Bülteni* 1993; 25: 27
28. Lehmann DK, Chism J. Pregnancy outcome in medically complicated and uncomplicated patients aged 40 years or older. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 738-42

Olgu Sunumu

Derin Ven Trombozu ve Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Faktör V Leiden ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyonları: İki Olgu Sunumu

Başak BAKSU, İnci DAVAS, Belgin EROĞLU KESİM, Bilgen DÖLEK, Atıf AKYOL, Sultan ÇINAR
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği - İSTANBUL

ÖZET

DERİN VEN TROMBOZU VE TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA FAKTÖR V LEİDEN VE METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ C677T MUTASYONLARI: İKİ OLGU SUNUMU

Amaç: Faktör V Leiden ve termolabil metilentetrahidrofolat redüktaz, vasküler tromboz ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu öne sürülen fonksiyonel genetik polimorfizmlerdir.

Olgular: Bu çalışmada, tekrarlayan gebelik kayıpları ve tekrarlayan derin ven trombozu olan bir olgu ile son gebeliğinde derin ven trombozu gelişen ve bir gebelik kaybı hikayesi olan diğer olguda Faktör V Leiden ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen mutasyonlarının heterozigot varlığını sunulmuştur.

Sonuç: Bu iki klinik tabloya yaklaşımda genetik incelemenin tedavi edici ve profilaktik önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Faktör V Leiden mutasyonu, Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu, Venöz tromboz, Tekrarlayan gebelik kaybı

SUMMARY

FACTOR V LEIDEN AND METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE C677T MUTATIONS IN DEEP VENOUS THROMBOSIS AND RECURRENT PREGNANCY LOSS: TWO CASE REPORTS

Background: Factor V Leiden and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations are considered among the genetic etiologic factors for venous thromboembolism and recurrent pregnancy loss.

Cases: Two heterozygote carriers of Factor V Leiden and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations were presented in this report. One of the cases, G2P0A1, developed deep venous thromboembolism during pregnancy. The other case, G6P3A3, had three early recurrent abortions and three deep venous thromboembolism attacks and she was planning another pregnancy.

Conclusion: When evaluating patients with venous thromboembolism and recurrent pregnancy loss, it is important to identify which subjects should be searched for FV Leiden ve MTHFR-C677T mutations, which laboratory method should be used and to determine therapeutic and prophylactic measurements for effected persons and their family members.

Key words: Factor V Leiden mutation, Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, Venous thromboembolism, Recurrent pregnancy loss.

F aktör V (FV) Leiden ve termolabil metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), vasküler

tromboz ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu öne sürülen fonksiyonel genetik polimorfizmlerdir (1). Tekrarlayan gebelik kayıpları üreme çağındaki kadınların %2'sini etkilemesine rağmen önemli bir obstetrik sorun olmaya devam etmektedir (2). Ancak %50'den azında et-

Yazışma Adresi: Başak Baksu

Nato Yolu Caddesi A9 Blok Daire:9, Çengelköy / İstanbul

* Çalışmamız IX. Ulusal Perinatoloji Kongresi, 26-30 Ekim 2003, Ankara'da poster olarak sunulmuştur.

yolojik bir faktör ortaya konabilmektedir (3). Venöz tromboembolizm ise 1/1500 oranda görülmele birlikte, gebelik ve puerperal dönemde mortalite ve morbitidenin en önemli nedenlerinden biridir (4,5). Venöz tromboemboli, hemostazda rol alan düzenleyici proteinlerdeki edinsel veya kalıtsal değişimler sonucu gelişir (5). Trombofilik olarak adlandırılan kalıtsal nedenler arasında protein S, protein C ve antitrombin III eksikliği; aktive protein C rezistansı; FV Leiden, metilentetrahidrofaolat redüktaz (MTHFR) C677T gen mutasyonları sayılmaktadır (6). Faktör V Leiden ve MTHFR mutasyonları gibi trombofilik durumların ciddi ve tekrarlayan gebelik komplikasyonlarına artmış bir eğilim oluşturmaları olasıdır (7).

Bu çalışmada, tekrarlayan gebelik kayıpları ve tekrarlayan derin ven trombozu olan bir olgu ile son gebeliğinde derin ven trombozu derin ven trombozu gelişen ve bir gebelik kaybı hikayesi olan diğer olguda FV Leiden ve MTHFR-C677T gen mutasyonlarının heterozigot varlığını sunulmaktadır.

OLGU 1

32 yaşında, G2P0A1, 33 haftalık gebeliği olan hasta, 15 gün önce başlayan sol bacakta ağrı ve şişlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Derin ven trombozu ve tromboflebit ön tanısıyla hospitalize edilen hastanın özgeçmişinde, 8 haftalık gebelik kaybı dışında bir özellik yoktu. Obstetrik ultrason muayenesinde son adet tarihi ile uyumlu, anomalisi olmayan, canlı, tekiz fetus izlendi. Bacak venöz Doppler ultrason incelemesinde, sol bacakta femoral vene kadar uzanan trombus saptandı. Seftriakson 1 gr.2x1 i.v ve natroparine kalsiyum 0.3 ml. 2x1 s.c. tedavi başlandı.

Otuzsekinci gebelik haftasında, primipar makat gelişi nedeniyle sezaryan uygulanan hastada canlı, 48 cm., 3650 gr. erkek bebek doğurtuldu. Postpartum 1 ay natroparine kalsiyum 0.6 ml. 1x1 s.c alan hastanın tedavi sonrası kontrol Doppler ultrasonunda yüzeysel ve derin femoral venlerin lümenleri açık olarak izlenmiştir.

OLGU 2

38 yaşında, G6P3A3 olan ve tekrar gebelik planlayan olgumuzun obstetrik anamnezinde üç yıl içinde üç düşük sonrası üç doğum yaptığı saptanmıştır. Sekiz yıl önce ikinci gebeliği sıra-

Tablo 1. Olguların laboratuvar sonuçları

Çalışılan Parametre	Olgu 1	Olgu 2	Normal
Antitrombin III	%88	%75	%70-125
Antikardiolipin Antikor	(-)	(-)	(-)
Antinükleer Antikor	(-)	(-)	(-)
Protein S	%83	%60	%55-160
Protein C	%90	%81	%70-140
APTT	32.5 sn.	27.8 sn.	26-40 sn.
PT	12.2 sn.	10.8 sn.	10-15 sn.
INR	1.1	0.9	0.8-1.5

sında ve dört yıl önce üçüncü doğum sonrası postpartum beşinci günde sol bacağına iki defa derin ven trombozu gelişen hastanın bundan 4 ay önce sol kolunda derin ven trombozu saptanmıştır. Tekrar gebelik planlayan olgumuz şu anda günde tek doz aspirin kullanmaktadır.

Olguların koagülasyon profillerinin incelemesinde, herhangi bir sorun saptanmamıştır (Tablo 1). Her iki olgumuzda da FV Leiden ve MTHFR-C677T gen mutasyonları araştırıldı. Periferik venöz kandan NaCl yöntemi ile DNA izolasyonları yapıldı. Faktör V gen bölgesi için Primer 1 (**TGC CCA GTG CTT AAC AAG ACC AA**) ve Primer 2 (**TGT TAT CAC ACT GGT GCT AA**), MTHFR gen bölgesi için Primer 1 (**TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA**) ve Primer 2 (**AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG**) kullanılarak adı geçen bölgeler polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tekniği ile çoğaltıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerine, FV gen bölgesi için Mnl I ve MTHFR gen bölgesi için Hinf I restriksiyon enzimleri kullanılarak uygun şartlarda kesim uygulandı. Kesim ürünleri, poliakrilamid jele yüklenerek incelendi. Analiz sonucunda olgularımızın FV Leiden ve MTHFR-C677T mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Gebelik, fibrinolitik sistem ve koagülasyon sisteminde bir takım değişikliklere neden olmaktadır. Koagülasyon faktörlerinden faktör I, II, VII, VIII, IX ve XII seviyelerinde artış olurken, protein S ve fibrinolitik kapasitede azalma sözkonusudur (8). Böylece oluşan hiperkoagülasyon, derin ven trombozuna eğilimi arttırmaktadır. Venöz tromboembolinin sık görülen genetik nedenleri arasında aktive protein C rezistansı sayıl-

makta ve bu olguların %95'inden FV Leiden mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (1). Faktör V Leiden mutasyonu, protein C'nin antikoagülan etkisini engeller ve koagülasyon sisteminin prokoagülan yönde değişmesine neden olarak tromboza olan eğilimi artırır (9). Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı aktive protein C rezistansının, gebelikte tromboz riskini arttıran en önemli faktör olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca Faktör V genindeki mutasyonun preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, ikinci ve üçüncü trimester intrauterin fetal kayıp, plasental infarkt, plasenta dekolmanı, tekrarlayan gebelik kayıpları gibi obstetrik patolojilerden de sorumlu olduğu öne sürülmektedir (3,5,10-13).

Faktör V Leiden; FV geninin 10. ekzonundaki 1691. pozisyonundaki guanin (G) yerine adenin (A) geçmesi sonucu meydana gelen, otozomal dominant geçişli bir mutasyondur. Faktör V Leiden genotip prevalansı toplumlar arası değişkenlik göstermektedir (5). En yüksek prevalansın olduğu Avrupa'da sağlıklı kişiler arası oran %2-11 olarak bildirilmiştir (5). Ancak FV Leiden ekspresyonunun en önemli klinik belirleyicisi genotip (homozigot ve heterozigot) ve başka genetik risk faktörleriyle birlikteliktir. Bazı çalışmalarda, FVL mutasyonunu heterozigot taşıyan gebe kadınlardaki venöz tromboemboli riskinin 8 kat, homozigot taşıyıcılarda ise 100 kat arttığı ileri sürülmektedir (14). Heterozigot pozitif ekspresyon saptanmasının tromboz riskini belirgin oranda arttırdığına dair raporlar vardır (15,16).

Metilentetrahidrofolat redüktaz, homosistein metabolizmasında kritik rol oynar (1). Homozigot taşıyıcılarda hiperhomosisteinemi gelişip venöz tromboemboliye ve açıklanamayan erken gebelik kayıplarına eğilim artmıştır (1,2,7). Metilentetrahidrofolat redüktaz-C677T mutasyonu, MTHFR genin 677. pozisyonundaki sitozin (C) bazının, timin (T) bazına transisyonudur.

Faktör V Leiden ve MTHFR mutasyonları ile ilgili çok çeşitli çalışmalar vardır. Faktör V Leiden mutasyonu taşıyıcılığının tromboz gelişme riskinden daha yüksek olması, komplikasyon gelişmesinde diğer risklerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Hem FV Leiden hem de MTHFR mutasyonu sık olduğundan ikisinin birlikteliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. İki mutasyonun birlikteliğinin tromboz riskini ciddi oranda arttırdığı bildirilmiştir (1,17-19). Sunduğumuz olguların, koagülasyon profillerinin nor-

mal olduğu, ancak FV Leiden ve MTHFR-C677T mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı belirlendi.

Venöz tromboembolizm ve tekrarlayan gebelik kayıpları multifaktöriyel ve multigenik durumlardır. Özellikle gebelik gibi birçok risk faktörünün söz konusu olduğu bir durumda daha da önem kazanırlar. Genetik etyolojik faktörler arasında gösterilen FV Leiden ve MTHFR C677T mutasyonları ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Ancak geniş ve prospektif seriler konuyu aydınlatacaktır.

Derin ven trombozu ve ona bağlı gelişen tromboemboli ile tekrarlayan gebelik kayıplarına yaklaşımda klinik açıdan belirlenmesi gereken, hangi kişilerin FV Leiden ve MTHFR-C677T mutasyonları açısından incelenmesi gerektiği, tanıda kullanılacak metodun tanımlanması, etkilenmiş kişi ve aile üyelerinde tedavi edici ve profilaktik yaklaşımın belirlenmesidir.

KAYNAKLAR

1. Murphy R.P, Donoghue C, Nallen RJ, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in pregnancy. *Athero Throm Vasc Biol* 2000; 20: 266-9
2. Dilley A, Benito C, Hooper WC, Austin H, Miller C, El-Jamil M, et al. Mutations in factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 176-82
3. Cleary-Goldman J, Nakhuda GS, Zimmermann RC, Sauer MV. The role of factor V Leiden mutation in recurrent pregnancy loss. *J Am Med Womens Assoc* 2003; 58: 165-72
4. Lindqvist P. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-9
5. Hooper WC, Evatt BL. The role of protein C resistance in the pathogenesis of venous thrombosis. *Am J Med Sci* 1998; 316: 120-8
6. Goldhaber SZ. Epidemiology of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. In: Bloom AL, Thomas DP (Eds). *Haemostasis and Thrombosis*. Edinburgh, Churchill Livingstone; 1993; p:327-33
7. Abbate R, Sofi F, Gensini F, Fatini C, Sticchi E, Fedi S. Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal damage. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 318-21
8. Andres RL, Miles A. Venous thromboembolism and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 613-30
9. Bertina MR, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7
10. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognised mechanism characterised by a poor anticoagulant response to acti-

- vated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1004-6
11. Yilmazer M, Kurtay G, Sonmezer M, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin 20210 G-A mutations in controls and in patients with thromboembolic events during pregnancy or the puerperium. Arch Gynecol Obstet 2003; 268: 304-8
 12. Pauer HU, Voigt-Tschirschwitz T, Hinney B, Burnfield P, Wolf C, Emons G, et al. Analyzes of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 942-7
 13. Ament L. Factor V Leiden: a review of the literature. J Perinat Neonatal Nurs 2003; 17: 190-5
 14. Lindvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss - a possible evolutionary selection mechanism. Throm Haemost 1998; 79: 69-73
 15. Bremme K, Östund E, Almqvist I, Heinonen K, Blomback M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and puerperium. Obstet Gynecol 1992; 80: 132-7
 16. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Cin S. Effects of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep venous thrombosis patients. Thromb Res 2000; 97: 163-7
 17. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden: effects on thrombosis. N Eng J Med 1996; 763: 334-9
 18. Abbate R, Sofi F, Gensini F, Fatini C, Sticchi E, Fedi S. Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal damage. Pathophysiol Hemost Thromb 2002; 32: 318-21
 19. Federmen DG, Moriarty JP, Kravetz JD, Kirsner RS. Thrombosis: new culprit in an old disorder. Panminerva Med 2002; 44:107-13

Olgu Sunumu

TRAP (Twin Reversed Arterial Perfusion) Sendromu

Demet ETİT *, Filiz DAĞ *, Ümit ZETEROĞLU**, Berna VİDİNLİ***
*İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi (İAEH) Patoloji Bölümü, **İAEH 3. Kadın Doğum Kliniği,
***İAEH Radyoloji Bölümü - İZMİR

ÖZET

TRAP (TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION) SENDROMU (OLGU SUNUMU)

Twin reversed arterial perfusion sendromu akardiyak monster, akardiyak asefalus, akardiyus, psödokardiyak anomali olarak da adlandırılan 35.000 doğumda, 100 monozygot ikizde 1 görülen nadir bir anomalidir.

Olgu: 26 yaşında gravida 2, partum 2; 36 haftalık gebeden ikiz gebelik eşi fetus patoloji laboratuvarına gönderildi. Otopsi için gönderilen fetus 4000 gr. ağırlığında, üst ekstremiteler, baş ve torakal bölge içermemekte idi. Radyolojik, makroskopik ve mikroskopik bulgularla twin reversed arteial perfusion sendromu tanısı konan olgu sunulmuştur.

Sonuç: Twin reversed arterial perfusion sendromu ilginç makromorfolojiye sahip, perinatolojik takiplerle tanısı konabilen nadir görülen bir fetal anomalidir.

Anahtar kelimeler: TRAP sendromu, Akardiyak asefalus

SUMMARY

TRAP - TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION SYNDROME (CASE REPORT)

Twin reversed arterial perfusion syndrome, also known as acardiac monster, acardiac acephalus, acardius and pseudocardiac anomaly, is a rare condition occurring once in 100 monozygotic twins in every 35.000 deliveries.

Case: The patient was gravida 2, partum 2; aged 26 years at 36th gestational week. The autopsy findings revealed that there were no head, thorax and upper extremities and it was diagnosed as twin reversed arterial perfusion syndrome macroscopically, radiologically and microscopically.

Conclusion: The twin reversed arterial perfusion syndrome is a rare condition which has an interesting macro-morphology. Perinatal follow up is important for the diagnosis of this syndrome in utero as early as possible.

Key words: TRAP syndrome, Acardiac acephalus

Twin reversed arteial perfusion (TRAP) sendromu akardiyak monster, akardiyak asefalus, akardiyus, psödokardiyak anomali olarak da adlandırılır. 35 bin doğumda, 100 monozygot ikizde 1 görülme insidansı mevcuttur. İkizler monokoryonik ve monozygotiktir (1). Akardiyak asefaliği ikiz malformasyonu oldukça nadir olup, monokoryonik ikizler arasında umbilikal venen, arter-arter ile kord veya plasental anastomozların olmasıyla koinsidental olarak gelişir (2-4). Normal ikiz, pompa ikiz olarak bilinir ve akardiyak ikizi perfüze eder. İkizler arası bu anastomozlar dolaşım karmaşasına yol açar, oluşan tersine dolaşım morfogenezi duraksatır ve akardiyak ikiz ortaya çıkar. Tanımlanan vasküler

anormallikler ile vücudun alt kısmının oksijenizasyonunun iyi olması alt kısmın iyi gelişmesine, üst kısımda amorfogenezise kadar uzanan anomalilere yol açar (1). Normal ikizde de konjestif kalp yetmezliği, hidramniyoz, preterm doğum riskleri mevcuttur (1,2,5-7).

Değişik tipte akardiyak ikizler söz konusudur: Akardiyak asefalus: En yaygın görülen tiptir, kranium yokluğu ile karakterizedir, üst ekstremiteler yoktur, sıklıkla intratorasik ve intraabdominal organlar rudimenterdir. Akardiyak anseps: Bu olgularda baş ve beyin kısmen gelişir. Vücut ve ekstremiteler de gelişebilir. Akardiyak amorföz: Burada ikiz amorf kitle görünümünde olup organlar seçilememektedir. Akardiyak akormus: Bu olgularda baş vardır. Başın umbilikal kord veya plasenta ile direkt bağlantısı vardır.

OLGU: İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma

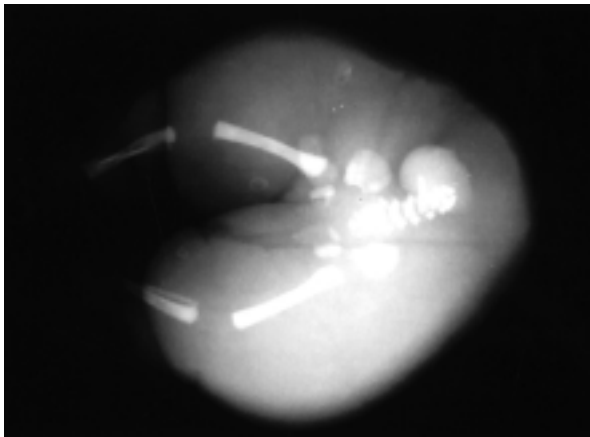
Yazışma Adresi: Dr. Filiz Dağ

Adres: 2913. sokak Palmiye sitesi No:46 Daire:9 Bozyaka - İzmir Tel: 0536 4646378

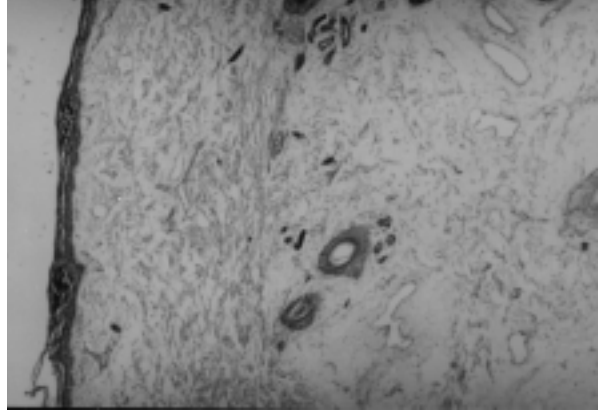


Resim 1. Olgunun makroskopik görünümü.

Hastanesi (İAEH) 3. Kadın Doğum servisine başvuran rutin gebelik takipleri yapılmamış 26 yaşında olguda 36 haftalık çoğul gebelik saptanmıştır. Gravida 2, partum 1 olan olgunun birinci gebeliğinde özellik olmadığı belirtilmektedir. Yapılan ultrasonografide birisi canlı, diğeri amorf görünümde vücudun üst yarısı seçilemeyen ikiz gebelik izlenmiş, ilerlemeyen travay nedeni ile sezaryen ile 4000g ağırlığında vücudun üst yarısı olmayan bir bebek ve 2500g ağırlığında anomalisiz canlı kız bebek doğurtularak, 4000 g ağırlığında olan fetus patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Makroskopik olarak; 27x22x7cm boyutta, üzerinde 0,8x0,5cm göbük kordonu izlenen fetusta alt ekstremiteler mevcut olup baş, göğüs, üst ekstremiteler izlenmemektedir (Resim 1). Gluteal kıvrımdan itibaren 9cm bacak boyu ölçülmüştür. Sağ ayakta 4. ve 5. parmaklarda sindaktili, sol ayakta güdük tarzı baş parmak mevcut olup her iki ayakta 3'er parmak izlenmiştir. Orta hatta distalde skrotal kese üze-



Resim 2. 10 adet vertebra ve yalnız alt ekstremiteler izlenen olgunun radyolojik görünümü.



Resim 3. Orta hattaki yumuşak dokuda olağan sınırlarda cilt-cilt altına ait histolojik görünüm (HEx110).

rinde 4x1,2 cm penis, proksimalde kıllı deri ile örtülü 4x3.5x3 cm yumuşak doku mevcuttur.

Materyalin radyolojik incelemesinde; pelvis kemik yapıları, femur, tibia ve fibulalar olağan, 10 adet vertebra korpusu mevcut olup en üst vertebra displazik görünümündedir (Resim 2). Üstten 6. vertebrada sola ve inferiora doğru uzanan rudimenter kemik yapısı mevcuttur. Ekstremiteleri çevreleyen yumuşak doku ileri derecede kalın ve ödemlidir. Üst orta hatta izlenen sferik yumuşak doku kitlesinde amorf kalsifikasyon alanları dikkati çekmiştir. Her iki ayakta 3'er metatars, sağda 2, solda 1 tarsal kemik seçilmektedir.

Materyale yapılan otopside; orta hatta izlenen yumuşak dokuya yapılan kesitlerde üzeri kıllı deriyle örtülü kesit yüzü solid, cilt-cilt altı yumuşak doku mevcut olup beyin dokusuna ait alan izlenmemektedir (Resim 3). Abdominopelvik alanda 2x1.5x1cm boyutlarda sol böbrek, 1.5x1x1cm boyutlarda sağ böbrek mevcuttur. Her ikisinin kesitlerinde de pelvikalisiyel sistem olağan görünümündedir. Bilateral üreterler 4x0.2cm, mesane 1.5x1x0.6cm boyutlarda olup özellik yoktur. Ayrıca 25cm uzunluğunda, en geniş yerinde 0.6cm, en dar yerinde 0.4cm çap gösteren olağan barsak segmenti; her iki inguinal kanalda bilateral 0.5cm çapta testis dikkati çekmiştir. Makroskopik olarak tanımlanan organlar dışında; beyin, kalp, akciğer, sürrenal, dalak, karaciğer, pankreas, mide izlenmemiştir. Materyalde izlenen organların mikroskopisinde özellik saptanmamıştır. Göbük kordonunda 2 adet damar yapısı mevcuttur.

Olgu tanımlanan radyolojik bulgular, makroskopik bulgular ve klinik öykü ile TRAP sendromu olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

TRAP Sendromu, etyolojisi bilinmemekle birlikte "vasküler tersine perfüzyon teorisi" en çok kabul gören hipotez ile açıklanmaktadır. Erken embriyogenez esnasında büyük vasküler anastomozlar gelişir ki bu da iki dolaşım arasında rekabete yol açar. Arteriyel basınç birinde diğerine oranla yükseldiğinde, birindeki tersine dolaşım ikincil hasara yol açarak morfogenezinin duraklamasına, bu da akardiak anomali gelişmesine sebep olur. Perfüze ikizde kan tek umbilikal ven ile gelip tek umbilikal arter ile çıkmaktadır. Vücudun alt kısmının hipogastrik arter aracılığı ile venöz kan oksijenizasyonu daha iyidir ve sıklıkla vücudun üst kısmında ağır anomaliler mevcuttur. Baş gelişmemekle birlikte rudimenter yapılar olabilir ve kalp ya gelişmemiş ya da rudimenterdir (1,4).

Bizim olgumuz en sık görülen tip olan akardiak asefalus tipindedir. Kranium ve intratorasik organlar yok, intraabdominal organlar karaciğer, mide, sürrenaller, dalak, pankreas mevcut olmayıp her iki böbrek, ureterler, mesane, testisler, barsak rudimenterdir.

Simpson ve arkadaşları 28 haftalık bir gebede ultrasonografi ile biri 34 haftalık cesamette, kardiyak atımı alınmayan 1810g ağırlığında, oldukça ödemli, baş ve üst ekstremiteleri izlenmeyen ikiz eşi bir olgu tanımlamışlardır. Diğer ikizde kardiyak yetmezlik saptanmış ve olgu dijitalize edilmiştir. Anomalili olan erkek olguda her iki alt ekstremitte mevcut olup, kolumna vertebralis rudimenter olarak bildirilmektedir (2). Kalp, akciğer, dalak, karaciğer, pankreas, sürrenaller, üst gastrointestinal sistem izlenmemiştir. Tanımlanan bu olgu akardiak asefali olarak rapor edilmiştir. Bizim olgumuzda da baş ve üst ekstremiteler izlenmemiştir. Aynı şekilde kalp, beyin, akciğerler, dalak, karaciğer yanısıra üst gastrointestinal trakt mevcut değildir. Pompa ikizde malformasyon insidansı %10'dur. TRAP sendromunda akardiak ikizde mortalite %100, pompa ikizde %50'dir. Pompa ikizin mortalitesi polihidroamniyosa bağlı erken doğum ve kalp yetmezliği nedeniyle. TRAP sendromunda pompa ikizin mortalitesini azaltmak için maternal digoksin, indometasin, prostoglandin inhibitörleri kullanılmaktadır (1,5,6). Bizim olgumuzun ikizi 2500g ağırlığında kız fetus olup klinik ve radyolojik olarak anomali izlenmemiştir. Prenatal dönemde pompa ikizin kardiovasküler durumu ve gelişimi ta-

kip edilmelidir. Pompa ikizde konjestif kalp yetmezliği kötü prognoz işaretidir. En önemli prognostik faktör ikizlerin kilo oranıdır. Kilo oranı %70'in üzerinde ise erken doğum oranı daha fazladır (1,5). Bizim olgumuzda kilo oranı %62.5'dur.

TRAP sendromunda makroskopik bakıda umbilikal kord ile vasküler anastomozlar mevcuttur. Mikroskopik incelemesinde akardiak fetusun umbilikal damarların her ikisinde de yoğun tromboz görülmektedir (5). Bizim olgumuzda plasenta laboratuvarımıza gönderilmediğinden gerekli inceleme yapılamamıştır.

TRAP sendromu tanısı perinatal dönemde ultrasonografi ile konur. Ultrasonografi ile kardiyak aktivitesinin olmayışı, amorf görünümde, kötü gelişmiş gövde ile ekstremiteler dikkati çeker ve missed abort ile karışabilir (1,4). Bizim olgumuz 36 haftaya kadar takip olmamış, 36 haftadaki incelemelerinde birisi amorf kitle olarak algılanan ikiz gebelik saptanmıştır.

Fetustan çok yumuşak doku kitlesini anımsatan nadir görülen olgumuz perinatal gebelik takiplerinin ve erken tanının önemini bize bir kez daha anımsatmaktadır. Özellikle erken gebelikte yapılan ultrasonografinin önemi, bu olgu nedeni ile daha da belirginleşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Smith A.P.M, Abnormalities of twin pregnancies in Twinning P, Hugo J, Pilling P.W (ed), Textbook of Fetal Abnormalities, Churchill Livingstone. London 2000, pp:404-5
2. Simpson PC, Trudinger BJ, Walker A, Baird PJ: The intrauterine treatment of cardiac failure in twin pregnancy with an a cardiac, acephalic monster. Am J Obstet Gynecol. 1983;147: 842-4
3. S Beksaç, N Demir, A Koç, A Yüksel. Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji. M N Medikal, Nobel, 2001
4. Cameron A.H. Pathology of multiple pregnancy in Fox H (ed) Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology, Third edition. Churchill Livingstone, Edinburgh 1987, pp:1005-6
5. Platt LD, DeVore GR, Bienicz A, Benner PR, Rao R: Antenatal diagnosis of acephalus acardiac; a proposed management scheme. Am J Obstet Gynecol. 1983; 146: 857-9
6. Ash K, Harman CR, Gritter H: TRAP Sequence: successful outcome with indomethacin treatment Obstet Gynecol 1990; 76: 960-2
7. Richard PP, Scott M.Barton, Albert D. Haverkomp: Qcclosure of umbilical artery in acardiac, acephalic twin. Lancet 1991; 337: 326-7

Olgu Sunumu

Yardımla Üreme Teknikleri ve Heterotopik Gebelik; Bilateral Tubal ve İntrauterin Gebelik

İsmail ÇEPNİ, Pelin ÖÇAL, Ali BENİAN, Mehmet İDİL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - İSTANBUL

ÖZET**YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ VE HETEROTOPIK GEBELİK; BİLATERAL TUBAL VE İNTRAUTERİN GEBELİK**

Giriş: Heterotopik gebelik aynı anda intrauterin ve ekstra uterin gebeliğin birlikte bulunduğu oldukça nadir rastlanan bir durumdur. Bununla birlikte yardımla üreme tekniklerindeki artış, heterotopik gebelik insidansını artırmaktadır. Heterotopik gebeliklerin erken teşhisi, mortalite ve morbidite açısından özellikle de gelecekteki fertilité açısından önemlidir.

Olgu : Yardımla üreme tekniği sonucu oluşan gebelik, altı haftalık iken missed abortus endikasyonu ile bir başka merkezde kürete edilmiş. Kasık ağrılarının devam etmesi ve vajinal kanama şikayetlerinin eklenmesi nedeni ile yapılan muayene ve transvajinal ultrasonografide her iki adneksiyel bölgede kitlelerle uyumlu bulgular saptandı . Akut batin endikasyonu ile yapılan eksplorasyonda, bilateral ektopik gebelik düşünüldü ve bilateral salpingotomi yapıp, tubalardan gebelik materyalleri çıkartıldı. Patolojik inceleme bilateral ektopik gebeliği göstermekteydi.

Sonuç: Yardımla üreme teknikleri gebeliklerinde, ilk 12 gebelik haftasında kanama ve ağrı ile başvuran hastalarda, heterotopik gebelik akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Heterotopik gebelik, Yardımla üreme teknikleri

SUMMARY**HETEROTOPIK PREGNANCY AND ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES : BILATERAL ECTOPIC PREGNANCY AND INTRAUTERIN PREGNANCY : A CASE REPORT**

Background : Heterotopic pregnancies, simultaneous presence of intrauterine and extrauterine pregnancies is a relatively rare condition.

However, treatment for assisted reproductive technologies has dramatically increased the incidence of this condition. Early diagnosis of heterotopic pregnancy is important to decrease mortality and morbidity and to preserve future fertility.

Case: A six weeks pregnancy obtained with ART had been evacuated at another institution with dilatation and curettage due to missed abortion .Bilateral adnexial masses were detected with gynecologic examination and transvaginal ultrasonography, which were done due to persisting lower abdominal pain and vaginal bleeding. Explorative laparotomy was done due to acute abdomen and intraoperative findings were correlated with bilateral ectopic pregnancy. Bilateral salpingotomy was done and pathologic examination revealed bilateral ectopic pregnancy.

Conclusion: In pregnancies less than 12 weeks gestation, complicated with abdominal pain and vaginal bleeding, if it was obtained with assisted reproductive technologies, heterotopic pregnancy should be discarded.

Key words: Heterotopic pregnancy, Assisted reproductive technologies

Heterotopik gebelik, intrauterin ve ektopik gestasyonun aynı zamanda oluşmasıdır. 1948 'de De voe ve Pratt'in çalışmasında bu oran 1/30000 olarak bildirilmiştir (1). Yardımla üreme tekniklerinin (YÜT) uygulanması ile birlikte bu oran artmıştır (2). Biz bu yazımızda yardımla

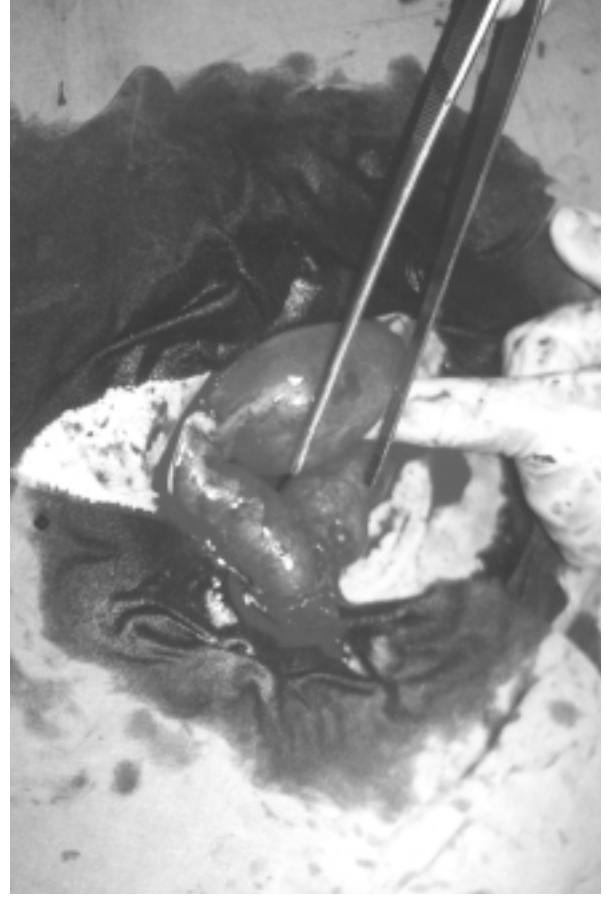
üreme teknikleri sonrası gelişen, sık rastlanılmayan bir bilateral tubal ve intrauterin heterotopik gebelik olgusunu literatürü gözden geçirerek sunmak istedik.

OLGU

Bayan S.A, 29y, (gravida: 2, parite: 0), 2 yıllık çocuk isteği ile yardımla üreme teknikleri uygulanan özel bir merkeze başvurmuştur. Muayene

ve laboratuvar tetkikleri sonrası açıklanamayan infertilite tanısı ile Mayıs 2000'de hastaya uzun protokol ile kontrollü over hiperstimülasyonu uygulanmıştır. Transvajinal ultrasonografi ve östradiol değerleri ile monitorize edilen hastanın hCG günü östradiol değeri 6190 pg/ml olarak ölçülmüş ve yirmi folikülünün olduğu belirlenmiştir. Ultrasonografi eşliğinde, hCG uygulanmasından 36 saat sonra genel anestezi altında 18 oosit elde edilmiştir. 7 oosite konvansiyonel IVF, 11 oosite ise ICSI yöntemi uygulanmıştır. Toplam 11 yumurta döllenmiş (4 IVF+ 7 ICSI) ve hastaya 5 embryo transfer edilmiştir. Luteal faz desteği için vajinal yoldan günlük 300 mg progesteron verilmiştir.

Transferin 12.günü β -hCG 79.1 mIU/ml ölçülmüştür. Kontrollerinde intrauterin gebelik tanısı konulmuştur. Beşinci haftada şiddetli kasık ağrıları başlamıştır. Muayene ve vaginal ultrasonografi (USG) ile abortus imminens (kalp atımları pozitif intrauterin 5-6 gebelik haftası) tanısı konulmuştur. β -hCG 4768 mIU/ml bulunmuştur. İstirahat önerilmiştir. Bir hafta sonra kasık ağrılarına ek olarak vajinal kanaması başlayınca kontrol USG'de fetal kalp atımları saptanamamış, missed abortus endikasyonu ile kürete edilmiştir. Kasık ağrılarının devam etmesi ve batına yayılması, halsizlik, baş dönmesi, iştahsızlık, vajinal kanama şikayetlerinin eklenmesi nedeni ile hasta 20/07/2000'de kliniğimize başvurmuştur. Yapılan muayenesinde Tansiyon 95/60 mmHg, nabız 112/dak. soluk cilt, defans, rebound pozitif, kolum kapalı, temiz, uterus yumuşak 6-8 haftalık cesamette, her iki adneksiyel bölgede dolgunluk ve hassasiyet belirlenmiştir. Transvajinal ultrasonografide her iki adneksiyel bölgede hiperekojen koagulumla uyumlu kitleler, endometrium kalın olarak, douglasta yaygın serbest sıvı görülmüştür. Douglas ponksiyonunda pıhtılaşmamış kan tespit edildi. Hct:%22.7, Hb:7.7, β -hCG: >10.000IU/ml idi. Hastaya 3 ünite kan transfüzyonu yapılarak, akut batın endikasyonu ile operasyona alınmıştır. Eksplorasyonda batın içinde bol kan saptandı. Uterus normal cesametten az iri ve yumuşak bulunmuş, her iki tuba ampulla bölgesi ileri derecede ödemli ve şiş olup, fimbriyal bölgelerde taze kanama görülünce, bilateral ektojik gebelik düşünülmüştür (Resim 1), hastaya bilateral salpingotomi yapılarak, tubalardan gebelik materyalleri çıkartılmıştır. Tubalardaki insizyon yerleri 3/0 atravmatik vicryl ile su-



Resim 1. Bilateral tubal gebelik.

türe edilmiştir. Operasyon sonunda ayrıca full küretaj uygulanmıştır. Patoloji raporu bilateral tubal gebelik, full küretaj sonucu ise gestasyonel endometrium ile uyumlu olarak gelmiştir. Postoperatif komplikasyon oluşmayan hasta sağlıklı olarak taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Yardımla üreme teknikleri heterotopik gebelik insidansını önemli ölçüde artırmıştır. Predispozan faktörler ektojik gebelik ile aynıdır bunlar pelvik adezyonlar önceki tuba hasarı veya cerrahisi ve seksüel geçişli hastalıklar olarak sayılabilir (2,3). IVF'in 1976'da başlangıcından itibaren ektojik gebelik problem olmaya başlamıştır. Bu tip gebeliğin yardımla üreme teknikleri içinde Gamet İntrafallopian Transfer de (GIFT), IVF- ET'den daha sık olma nedeni; GIFT'de embriyoların direkt olarak, fallop tüplerine yerleştirilmeleridir. IVF-ET'de oluşmasının nedeni hastaların çoğunlukla mekanik infertilite

olguları olmaları ve yerleştirilen embriyoların uterustan tubalara sürüklenmesidir (2,3). IVF+ET yapılan hastalarda bazen 3'ten fazla örn. beş embriyo uterusu yerleştirilmektedir. Olgumuzda beş embriyo transfer edilmişti. Heterotopik gebelik gelişme nedenleri arasında embriyo transfer edilirken fazla miktarda transfer mediumu kullanılması, transferin USG altında yapılmaması, hidrostatik kuvvetler nedeniyle embriyoların tüplere ulaşmasına yol açabilir ve implantasyon hem tubada hem de kavitede gerçekleşebilir. Transfer edilen embriyo sayısının azaltılması, transfer mediumunun azaltılması, ektopik ve heterotopik gebelik oranını azaltabilir (2-4).

Ektopik gebeliklerde rastlanabilen vajinal kanama bulgusu, heterotopik gebeliklerde nadirdir (4,5). Ancak olgumuzda gelişen abortus imminens ve sonrasındaki missed abortion nedeni ile vaginal kanama şikayeti ortaya çıkmıştır.

Bu gebeliklerin özellikle erken teşhisi hastanın mortalite ve morbiditesi, gelecekteki fertilitesi açısından büyük önem taşımaktadır. Böyle olgularda maternal mortalite %1 ve intrauterin fetusun mortalite oranı %45-65'dir (5).

Heterotopik gebelikte hastaya yaklaşım, her olguya göre değişir. Teşhis ve takipte β -hCG ve progesteron seviyeleri ayrıca USG ile gebelik tayini önemlidir. Seri progesteron tayinleri gebeliğin kötü prognozunu belirtebilir. Ancak seri β -hCG takipleri birlikte olan intrauterin gebelikten dolayı yararlı değildir. USG ile intrauterin gebeliğin teşhisi kolaydır ancak ektopik gebelik için adneksiyel bölgede gestasyonel kese veya fetal kalp atışı görülmesi nadirdir. Ayrıca intrauterin gebeliğin görülmesi, beraberindeki ektopik gebeliği saklayabilir. Bu yüzden YÜT sonrası ilk trimester gebeliklerde ekstrauterin yapıların dikkatli olarak vaginal USG ile incelenmesi gerekmektedir. Ancak YÜT sonrası gelişen heterotopik gebelik olgularının incelenmesinde, olguların yarısından azı USG ile teşhis edilebilmiş; hastaların çoğu semptomatik hale geldiğinde yapılan acil laparotomide teşhis edilmiştir (6). Hastamızda da klinik olarak belirtiler oluştuğunda tanı konulabilmiştir. IVF-GIFT gebeliklerinde, kanama ve ağrı ile başvuran hastalarda ilk 12 GH'da heterotopik gebelik akıldan çıkarılmamalıdır. Operasyon öncesi tanı oranı ancak % 50'dir (7). Genelde teşhiste gecikme olduğundan hastalar, akut batın ile gelirler. IVF ve ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda ektopik gebelik

için cerrahi öncesi TVUSG ile birlikte olan intrauterin gebeliği ayırt etmek gerekir. TVUSG ile gebelik görülmesi bile olası bir intrauterin gebeliğin bozulmaması için D&C yapılmamalıdır (8).

Laparotomi gerektiren akut vakalarda, sağlıklı intrauterin gebeliğin devamı için uterusu minimal travma, minimal anestezi ile operasyon tamamlanmalıdır. Eğer missed abortus mevcutsa, D&C sonrası tubaların değerlendirilmesi için özellikle de pelvik ağrısı ön planda olan hastalarda aynı zamanda laparoskopi yapılmalıdır. Teşhiste yanılma, mortalitenin artmasına, major kan kayıplarına, aynı zamanda konservatif tubal cerrahinin yapılamamasına yol açar. TVUSG teşhisi arttırırken, laparoskopi (LPS) tanının doğrulanmasında en güvenilir metodlardan biridir Semptomatik hastalarda heterotopik gebeliklerde teşhis ve tedavide laparoskopi artık günümüzde laparotominin yerini almıştır (8-10). Ancak olgumuzda akut batın ve hipotansiyon bulguları nedeni ile laparotomi tercih edilmiştir.

Oluşan ektopik gebeliğin kendisi hematoma oluşturarak intrauterin gebeliğin bozulmasına neden olabilir. Hastamız da da intrauterin gebeliğin bu neden ile missed abortus olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde benzer bir olgu GİFT sonrası görülmüş ancak intrauterin gebeliğin devam etmesi ile birlikte bilateral tubal gebelikler regresyona uğramıştır ve 37 gebelik haftasında sağlıklı fetus doğurtulmuştur (11).

Sonuç olarak YÜT gebeliklerinde, kanama ve ağrı ile başvuran hastalarda ilk 12 GH'da heterotopik gebelik akıldan tutulmalıdır. Missed abortus mevcut ise, D&C sonrası özellikle pelvik ağrısı ön planda olan hastalarda fallop tüpleri ve ektopik gebeliğin değerlendirilmesi için TVUSG ve β -HCG sonuçları da göz önüne alınarak aynı zamanda laparoskopi düşünülmelidir. Tanıda gecikme, mortalite riski oluşturur, major kan kayıplarına aynı zamanda konservatif tubal cerrahinin yapılamamasına yol açabilir.

KAYNAKLAR

1. De voe, R.W. and Pratt, J.H. Simultaneous intra- and extra-uterine pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol 1948; 56
2. Klipstein, S. and Oskowitz, S.P. Bilateral ectopic pregnancy after transfer of two embryos. Fertil. Steril 2000;74: 887-8
3. Molloy D, Deambrosis W, Keeping D, Hynes J, Harisson K, Hennessey J. Multiple-sited (heterotopic) pregnancy after in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril 1990; 53:1068-71

4. Jacobson A, Galen D. Heterotopic pregnancies and In Vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54:179-80
5. Schenker J, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 1994;61: 411-22
6. Seidman D S, Levran D, Ben-Rafael Z, Ben-Schlomo I, Mashiach S. The incidence of combined intrauterine and extrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1991; 55: 833-4
7. Soriano D, Shrim A, Seidman DS, Goldenberg M, Mashiach S, Oelsner G. Diagnosis and treatment of heterotopic pregnancy compared with ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 352
8. Aydın Y, Baran C. Spontan heterotopik gebelik: Olgu sunumu. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 2000;9:23-6
9. Pisarska M, Casson P. A woman with a heterotopic abdominal pregnancy after IVF-ET. *Fertil Steril* 1998; 70 : 159-60
10. Richards S, Stempel L. Heterotopic pregnancy : Reappraisal of incidence. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 928-30
11. Wang YI, Yang TS, Chang SP. Heterotopic pregnancy after GIFT managed with expectancy: a case report. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1996;58:218-22

DÜZELTME: Gebelik ve Saç Boyaları adlı yazının kaynakları daha önceki sayıda (Cilt 11, Sayı 1-2/Mart-Haziran 2003) yanlış basılmıştır. Aşağıdaki doğru şeklidir.

Gebelik ve Saç Boyaları

Oluş API, Orhan ÜNAL, Cihat ŞEN

KAYNAKLAR

- DeSerres FJ. The utility of short term tests for mutagenicity. *Mutat Res* 1976; 38:1-2
- Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E. Hair dyes are mutagenic: Identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72(No.6):2423-7
- Venitt S, Searle CE, Harnden DG, Gyde OHB. Carcinogenicity and mutagenicity test on some hair colourants and constituents. *Nature(London)* 1975; 225:506-7
- Kirkland DJ, Venitt S. Cytotoxicity of hair colourant constituents: Chromosome damage induced by two nitrophenylenediamines in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 1976; 40:47-56
- Benedict WF. Morphologic transformation and chromosome aberrations produced by two hair dye components. *Nature (Lond.)* 1976; 260:368-9
- Palmer K, DeNunzio A, Green S. The mutagenic assay of some hair dye components using the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells. Presented at the 15th Annual meeting of the Society of Toxicology, Atlanta, Georgia, March 15,1976
- Burnett C, Loehr R, Corbett J. Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J Toxicol and Environ Health* 1977; 2:657-62
- DiNardo JC, Picciano JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA. Teratologic assessment of five oxidative hair dyes in the rat. *Toxicol and App Pharmacol* 1985; 78:163-6
- Picciano JC, DiNardo JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA. Teratological assessment of 4-methyl-N-ethylaminophenol sulphate. *Drug Chem Toxicol* 1984; 7:397-405
- Picciano JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA, Rodwell DE. Evaluation of the teratogenic potential of the oxidative dye N-phenyl-para-phenylenediamine. *Drug Chem Toxicol* 1984; 7:1677-176
- Kinkel HJ, Holzman S. Study of long term percutaneous toxicity and carcinogenicity of hair dyes (oxidizing dyes) in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1973; 11:641-8
- Wernick T, Lanman B, Fraux JL. Chronic toxicity teratologic, and reproduction studies with hair dyes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 32:450-60
- Burnett CM, Goldenthal EI, Harris SB, Wazeter FX, Strausburg J, Kapp R, Voelker R. Teratology and percutaneous toxicity studies on hair dyes. *J Toxicol Environ Health* 1976; 1: 1027-40
- O'Donoghue MN. Hair cosmetics. *Dermatol Clin* 1978; 5:619-26
- Pang S, Fiume MZ. Final report on the safety assessment of Ammonium, Potassium, and Sodium. *Int J Toxicol* 2001; 20:7-21
- Bindu N. Final Report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. *Int J Toxicol* 2001; 20:23-50
- Rylander L, Axmon A, Toren K, Albin M. Reproductive outcome among female hairdressers. *Occup Environ Med* 2002; 59:517-22
- Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1994; 3:197-204
- Cordier S, Iglesias M-J, Le Goaster C, Guyot M-M, Mandereau L, Hemon D. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *International Journal of Cancer* 1994; 59:776-82
- McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumors in the New South Wales children. *International Journal of Cancer* 1994; 56:6-10
- McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Perinatal and early postnatal risk factors for malignant brain tumors in New South Wales children. *International Journal of Cancer* 1994; 56:11-5
- Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, Henderson BE. Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Research* 1982; 42:5240-5
- Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Holly EA, Lijinsky W. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1996; 5:559-605
- Kujiten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Research* 1990; 50:2608-12
- Gold E, Gordis L, Tonascia J, Szklo M. Risk factors for brain tumors in children. *American Journal of Epidemiology* 1979; 109:309-19
- Kleihues P, Lantos PL, Magee PN. Chemical carcinogenesis in the nervous system. *International Review of Experimental Pathology* 1976; 15:153-232
- Ames BN, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/ mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research* 1975; 31:347-63
- Sontag JM. Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. *Journal of the Natl Cancer Inst* 1981; 66:591-602
- International Agency for Research on Cancer. Occupational Exposures of Hairdressers and Barbers and Personal Use of Hair Colourants, Industrial Dyestuffs and Aromatic Amines. Lyon: International Agency for Research On Cancer, 1993
- La Vecchia C, Tavani A. Epidemiological evidence on

- hair dyes and the risk of cancer in humans. *European Journal of Cancer Prevention* 1995; 4:31-43
31. Holly EA, Lele C, Bracci PM. Hair-color products and risk for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based study in the San Francisco Bay Area. *American Journal of Public Health* 1998; 88:1767-73
 32. Stavray KM, Clarke EA, Donner A. A case-control study of hair-dye use and cancers of various sites. *British Journal of Cancer* 1981; 43:236-9
 33. Thun MJ, Altekruze SF, Namboodiri MM, Calle EE, Myers DG, Heath CW Jr. Hair dye use and risk of fatal cancers in US women. *Journal of the Natl Cancer Inst* 1994; 86:210-5
 34. Kramer S, ward E, Meadows AT, Malone KE. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78:797-804
 35. Holly EA, Bracci PM, Hong M, Mueller BA, Preston-Martin S. West Coast study of childhood brain tumors and maternal use of hair-colouring products. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2002; 16:226-35
 36. Cordier S, Mandereau L, Preston-Martin S, Little J, Mueller B, Holly E et al. Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. *Cancer Causes and Control* 2001; 12:865-74
 37. Daling JR, Starzyk P, Olshan AF, Weiss NS. Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72:1039-41
 38. Stjernfeldt M, Berglund K, Lindstern J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986; 1:1350-2
 39. Bunin GR, Kramer S, Marrero O, Meadows AT. Gestational risk factors for Wilms'tumor: results of a case-control study. *Cancer Res* 1987; 47:2972-7
 40. Olshan AF, Breslow NE, Falletta JM, Grufferman S, Pendergrass T, Robison LL, et al. Risk factors of Wilms tumor. *Cancer* 1993; 72: 938-44