

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Cilt 13 / Supplement 1 / 2005

Türk Perinatoloji Derneği Yayın Organıdır



Konuşmalar ve Özetler
Program Kitabı

10.

Ulusal

Perinatoloji

Kongresi

& International Workshop

on Multiple Pregnancy

10-13 Nisan/April 2005



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Cilt 13 / Supplement 1 / 2005

Türk Perinatoloji Derneği Yayın Organıdır

Türk Perinatoloji Derneği Adına Sahibi: Murat Yayla

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

ve

EDİTÖR

Cihat Şen

YARDIMCI EDİTÖR

Murat Yayla

DANIŞMA KURULU

Arif Akşit
Figen Aksoy
Tayfun Alper
Hediye Arslan
Sebahat Atar Gürel
Tahsin Ayanoğlu
Nazif Bağrıaçık
Gökhan Bayhan
Yeşim Baytur
Tugan Beşe
Faruk Buyru
Fatma Nur Çakmak
Ebru Çelik
Nur Danışmend
Fuat Demirkıran
Özgür Deren
Melahat Dönmez

Yakup Erata
Ali Ergün
Kubilay Ertan
Eflatun Gökşin
Bilgin Gürateş
Melih Güven
Ümit S. Inceboz
Ayşe Kafkaslı
Ömer Kandemir
Hakan Kanıt
Ömer Kılavuz
Nilgün Kültürsay
Arda Lembet
Ercüment Müngen
Engin Oral
Lütfü Önderoğlu
Soner Öner

Semih Özeren
Yıldız Perk
Haluk Sayman
Yunus Söylet
Mekin Sezik
Turgay Şener
Cüneyt Taner
Zeki Taner
Mete Tanır
Alper Tanrıverdi
Aydın Tekay
Başar Tekin
Neslihan Tekin
Beyhan Tüysüz
Ahmet Yalınkaya
Murat Yurdakök

3 ayda bir yayımlanmaktadır • Yaygın süreli yayın

Yazışma Adresi: Rumeli Caddesi 47/606, Nişantaşı 80220 İstanbul

Tel: (0212) 224 68 49 • **Faks:** (0212) 633 46 85

e-posta: journal@perinatology.org.tr

Perinatoloji Dergisi elektronik versiyonu (eISSN: 1303-3132) www.perinatology.org.tr adresinde yayımlanmaktadır.

İçerik / Contents

Davet Yazısı/ Welcome Address	02
Kurullar/ Committees	03
Sponsorlar/ Acknowledgements	04
Genel Bilgiler/ General Information	05
Bilimsel Bilgiler/ Scientific Information	06
Kayıt Bilgileri/ Registration	07
Salon Planı/ Hall Plan	08
Salon Dağılımı/ Location of Activities	09
Bilimsel Program/ Scientific Information	10-14
Konuşma Metinleri Sıralaması/ Lectures Index	15-16
Poster Bildiriler/ Poster Abstracts	317
Yazar İndeksi/ Author Index	362

Bilimsel Program / Scientific Programme

10 Nisan/April 2005, Pazar/Sunday

Certification Course

- 09:00-13:00 Birinci Trimester Tarama Kursu/ First Trimester Scanning** **Salon/Hall2**
09:00-11:00 **Oturum Başkanları/Chairpersons:** Kypros Nicolaides (UK), Cihat Şen (Türkiye)
Doğum öncesi bakım ve danışma/ Antenatal care and counseling
Biyokimyasal tarama/ Biochemical screening
Nukhal tarama/ Nuchal screening
Genetik sendromlar ve NT/ Genetic syndromes and NT
- 11:00-11:30 **Kahve Molası/Coffee Break**
- 11:30-13:00 **Anomalilerin erken tanısı/ Early diagnosis of anomalies**
Nazal kemik: 1. ve 2. üç ay/ Nasal bone: 1st and 2nd trimester
Korionik villüs örneklemesi / Amniosentez / Fetal kan örneklemesi/ CVS/AS/FBS
13:00-13:30 **Çoktan seçmeli sınav / MCQ Evaluation**
- 14:30-14:40 Kongre Açılış/Opening Ceremony** **Salon/Hall1**
Turgay Şener-Congress President (Türkiye)
Kypros Nicolaides-President of FMF (UK)
Aris Antsaklis-President of EAPM (Greece)
Asim Kurjak-President of WAPM (Croatia)
Cihat Şen-President of Turkish Perinatology Society (Türkiye)
- 14:40-14:50 Açılış Konuşmaları/Introductions** **Salon/Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Gian Carlo Di Renzo, Turgay Şener
Konuşmacılar/Speakers: Louis Keith (USA), Isaac Blickstein (Israel)
- 14:50-15:10 Konferans/Keynote Lecture** Kypros Nicolaides (UK)
Çoğul gebeliklerde doğumöncesi tanı/ Prenatal diagnosis in multiple pregnancies
- 15:10-15:30 Konferans/Keynote Lecture** Asim Kurjak (Croatia)
Çoğul gebeliklerin 3 ve 4 boyutlu değerlendirilmesi/ 3D and 4D sonographic assessment of multiples
- 15:30-16:45 Çoğul Gebelikler/Multiple Pregnancies** **Oturum/Session 01-Salon/Hall1**
15:30-15:50 **TTTS yönetimi/Management of TTTS** Yves Ville (France)
15:50-16:10 **Zigozitenin saptanması/ Determination of zygosity** Louis Keith (USA)
16:10-16:30 **Çoğul gebeliklerde kromozomal anomali taraması/ Screening for chromosomal abnormalities in multiple pregnancies** Kypros Nicolaides (UK)
- 16:30-16:45 **Tartışma/Discussion**
- 16:45-17:15 Kahve Molası/Coffee Break**
- 17:15-19:00 Çoğul Gebelikler/Multiple Pregnancies** **Oturum /Session 02-Salon/Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Asim Kurjak, Zehra Neşe Kavak
Çoğul gebeliklerde büyüme kısıtlılığı/ Growth restriction in multiple pregnancies Isaac Blickstein (Israel)
- 17:15-17:35 **Çoğul gebeliklerde peripartum değerlendirme/ Peripartum assessment of multiple pregnancies** Gian Carlo Di Renzo (Italy)
- 17:35-17:55 **Çoğul gebeliklerde peripartum değerlendirme/ Peripartum assessment of multiple pregnancies** Isaac Blickstein (Israel)
- 17:55-18:15 **Çoğul gebeliklerde miadöncesi doğum eylemi: gerekeni yapıyor muyuz?/ Preterm labor in multiples: Are we doing enough?** Isaac Blickstein (Israel)
- 18:15-19:00 **Tartışma/Discussion**
- 19:30-21:30 Açılış Kokteyli/Welcome Cocktail**

11 Nisan/April 2005, Pazartesi/Monday

- 09:00-09:30 Konferans/Keynote Lecture** Cihat Şen (Türkiye)
Çoğul gebeliklerde intrauterin tedavi/ Intrauterin treatment in multiple pregnancies
- 09:30-10:30 Çoğul Gebelikler/Multiple Pregnancies** **Oturum/Session 03-Salon/Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Isaac Blickstein, Murat Yayla
Çoğul gebeliklerin yönetiminde duktus venozus/ Ductus venosus in the management of multiple pregnancies Alexandra Matias (Portugal)
- 09:45-10:00 **Çoğul gebeliklerde fetal eko/ Fetal echo in multiples** Julene Carvalho (UK)
- 10:00-10:15 **TRAP (İkiz Ters Arteriyel Perfüzyon) sekansı: biyoloji ve yaklaşım/ TRAP (Twin Reversed Arterial Perfusion) sequence: biology and management** Isaac Blickstein (Israel)
- 10:15-10:30 **Tartışma/Discussion**

Bilimsel Program / Scientific Programme

- 10:30-11:00** **Kahve Molası/Coffee Break**
- 11:00-12:30** **Çoğul Gebelikler/Multiple Pregnancies** **Oturum/Session 04-Salon/Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Kypros Nicolaides, Lütfü Önderoğlu
- 11:00-11:20 **Çoğul gebeliklerde anöploidinin doğum öncesi sonografik tanısı/ Prenatal sonographic diagnosis of aneuploidies in multiple pregnancies** Alexandra Matias (Portugal)
- 11:20-11:40 **Tek fetüsün öldüğü monokorionik ikizlerde diğer fetüsün intrauterin yaşatılması/ Intrauterine resuscitation of the survivors in single fetal deaths in monochorionic twins** Yves Ville (France)
- 11:40-12:00 **40 yaş üzerinde çoğul gebelik, yeni bir obstetrik durum mu?/ Are mothers of multiples over 40 a new obstetrical entity** Louis Keith (USA)
- 12:00-12:30 **Tartışma/Discussion**
- 12:30-13:30** **Öğle Yemeği/Lunch**
- 12:30-13:30** **Türk Perinatoloji Derneği Genel Kurulu/ Salon/Hall2**
General Assembly of The Turkish Perinatology Society
- 13:30-15:00** **Çoğul Gebelikler/Multiple Pregnancies** **Oturum/Session 05-Salon/Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Alexandra Matias, Mehmet İdil
- 13:30-13:50 **İatrojenik ikizlerin sayısını nasıl azaltabiliriz?/ How can we prevent the iatrogenic twins in ART?** Ramon Aurell (Spain)
- 13:50-14:10 **Monozigotik ikiz oluşumunda yardımcı üreme tekniklerinin etkisi/ The effects of ART on MZ twinning: micromanipulation and the risk of multiple pregnancy** Ramon Aurell (Spain)
- 14:10-14:30 **Monozigotik ikizler neden birbirlerinin aynısı değildir?/ How monozygotic twins are not identical?** Giovanni Monni (Italy)
- 14:30-15:00 **Tartışma/Discussion**
- 15:00-16:15** **Çoğul Gebelikler/Multiple Pregnancies** **Oturum/Session 06-Salon/Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Ramon Aurell, Hikmet Hassa
- 15:00-15:15 **Yardımla üreme teknik uygulamalarının fetal gelişime etkileri/ The effect of ART on fetal growth** Başar Tekin (Türkiye)
- 15:15-15:30 **Tek gen hastalıklarında preimplantasyon genetik tanı/ Preimplantation genetic diagnosis in single gene diseases** Semra Kahraman (Türkiye)
- 15:30-15:45 **IVF gebeliklerinin prognozu/ Prognosis of IVF pregnancies** Engin Oral (Türkiye)
- 15:45-16:00 **Çoğul gebeliklerde ovaryan hiperstimülasyon sendromu/ Ovarian hyperstimulation syndrome in multiple pregnancies** Kutay Biberöglü (Türkiye)
- 16:00-16:15 **Tartışma/Discussion**
- 16:15-16:30** **Kahve Molası/Coffee Break**
- 16:30-18:00** **Çoğul Gebelikler/Multiple Pregnancies** **Oturum/Session 07-Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Mülazım Yıldırım, Mustafa Bahçeci
- 16:30-16:50 **Çoğul gebeliklerde doğum aralığının uzatılması/ Delayed interval delivery in multiple pregnancies** Birgit Arabin (The Netherlands)
- 16:50-17:10 **Çoğul gebeliklerde doğum yöntemi/ Method of delivery of multiple pregnancies** Sabaratnam Arulkumaran (UK)
- 17:10-17:30 **Çoğul gebeliklerde seçici indirgeme/ Selective reduction in multiple pregnancies** Aris Antsaklis (Greece)
- 17:30-18:00 **Tartışma/Discussion**
- 18:00-19:45** **Çoğul Gebelikler/Multiple Pregnancies** **Oturum/Session 08-Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Eflatun Gökşin, İnci Davas
- 18:00-18:20 **Çoğul gebeliklerin doğum öncesi tanısında girişimsel yöntemler/ Invasive procedures in prenatal diagnosis in multiple pregnancies** Aris Antsaklis (Greece)
- 18:20-18:40 **Çoğul gebeliklerde miad öncesi eylemin öngörülmesi/ Prediction of preterm labour in multiple pregnancies** Birgit Arabin (The Netherlands)
- 18:40-19:25 **Ne kadarı çok fazla?/ How many is too many?** Mark I. Evans (USA)
- 19:25-19:45 **Tartışma/Discussion**

Bilimsel Program / Scientific Programme

12 Nisan/April 2005, Salı/Tuesday

- 08:30-15:30** **Avrupa Perinatoloji Derneği Yönetim Kurulu Toplantısı / European Association of Perinatal Medicine Executive Board Meeting** **Barbaros Salonu/Hall**
- 09:00-09:30** **Konferans/Keynote Lecture** **Kypros Nicolaidis (UK)**
- 09:30-10:30** **Preterm Eylem/ Preterm Labor** **Oturum/Session 09-Salon/Hall1**
- 09:30-09:45** **Preterm doğum ve progesteron/ Preterm birth and progesterone** **Yeşim Baytur (Türkiye)**
- 09:45-10:00** **Doğum öncesi kortikosteroid kullanımı/ Antenatal corticosteroids** **Zehra Neşe Kavak (Türkiye)**
- 10:00-10:15** **Tokoliz: Ne kadar faydalı?/ Tocolysis: How useful is it?** **Ali Ergün (Türkiye)**
- 10:15-10:30** **Tartışma/Discussion**
- 10:30-11:00** **Kahve Molası/Coffee Break**
- 11:00-13:00** **İntrapartum Yönetim/ Intrapartum management** **Oturum/Session 10-Salon/Hall1**
- 11:00-11:15** **Fetal beyin hasarı / Fetal brain injury** **Sabaratanam Arulkumaran (UK)**
- 11:15-11:30** **Fetal SSS fonksiyonunun değerlendirilmesinde 4 boyutlu sonografi/ 4D sonography in the study of fetal CNS function** **Asim Kurjak (Croatia)**
- 11:30-11:45** **Yenidoğan solutulmasında gelişmeler/ Advances in neonatal ventilation** **Anne Greenough (UK)**
- 11:45-12:00** **İntrapartum ultrasonografi/ Intrapartum ultrasonography** **Hakan Kavit (Türkiye)**
- 12:00-12:15** **Doğumda sıvı ve kalori yönetimi/ Fluid and calory regimen in delivery** **Ahmet Yalınkaya (Türkiye)**
- 12:15-12:30** **Doğum asfiksisinin global yönleri/ Global aspects of asphyxia** **Ola Saugstad (Norway)**
- 12:30-12:45** **Sezaryan ve yenidoğanlarda sonuçlar/ C/S and neonatal outcome** **Ola Saugstad (Norway)**
- 12:45-13:00** **Tartışma/Discussion**
- 11:00-13:00** **Perinatal Patoloji ve Genetik/ Perinatal Pathology & Genetics** **Oturum/Session 11-Salon/Hall2**
- 11:00-11:30** **İleri anne yaşı kavramı geçerli mi?/ The demise of advanced maternal age** **Mark I. Evans (USA)**
- 11:30-11:45** **Mikrodelasyon sendromlar/ Microdeletion syndromes** **Beyhan Tüysüz (Türkiye)**
- 11:45-12:30** **Mendel neden yanıldı?/ Why Mendel was wrong?** **Mark I. Evans (USA)**
- 12:30-12:45** **Karyotiplemede tuzaklar ve yanlış tanılar/ Pitfalls and misdiagnoses in karyotyping** **Davut Gül (Türkiye)**
- 12:45-13:00** **Tartışma/Discussion**
- 13:00-14:00** **Öğle Yemeği/Lunch**
- 14:00-15:45** **Intrauterin Büyüme Kısıtlanması/ Intrauterine Growth Restriction** **Oturum/Session 12-Salon/Hall1**
- 14:00-14:15** **Intrauterin büyüme kısıtlılığında atardamar doppleri/ Arteriel doppler in IUGR** **Lütfü Önderoğlu (Türkiye)**
- 14:15-14:30** **İntrauterin büyüme kısıtlılığında toplardamar doppleri/ Venous doppler in IUGR** **Özgür Deren (Türkiye)**
- 14:30-14:45** **İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetüste yönetim/ Management of IUGR fetus** **Yves Ville (France)**
- 14:45-15:00** **Ultrasonda kalite kontrolü/ Quality control in ultrasound** **Yves Ville (France)**
- 15:00-15:45** **Tartışma/Discussion**
- 14:00-15:45** **Perinatolojide Sorumluluklar ve Etik/ Responsibilities in Perinatology & Ethics** **Oturum/Session 13-Salon/Hall2**
- 14:00-14:15** **Mediko-legal sorunlardan nasıl korunmalı?/ How to avoid a medicolegal conflict?** **Arif Akşit (Türkiye)**
- 14:15-14:30** **Fetüs hakları/ The rights of the fetus** **Murat Yayla (Türkiye)**
- 14:30-14:45** **Yeni Türk Ceza Kanunu ve doğum hekimi/ The new Turkish Penal Code and obstetricians** **Adem Sözüer (Türkiye)**
- 14:45-15:00** **Hekim hakları/ Rights of physicians** **Sabaratanam Arulkumaran (UK)**
- 15:00-15:15** **Adli Tıp'tan neler öğrendik?/ What have we learned from forensic medicine?** **Nur Birgen (Türkiye)**
- 15:15-15:45** **Tartışma/Discussion**
- 15:45-16:15** **Kahve Molası/Coffee Break**

Bilimsel Program / Scientific Programme

- 16:15-18:00 Maternal ve Perinatal Mortalite/ Maternal & Perinatal Mortality**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Giovannia Monni, Sadiye Eren **Oturum /Session 14-Salon/Hall1**
- 16:15-16:30 **Türkiye'de maternal mortalite kayıtları/ Maternal mortality registry in Turkey** Zeki Taner (Türkiye)
- 16:30-16:45 **Türkiye'de perinatal mortalite kayıtları/ Perinatal mortality registry in Turkey** Rifat Köse (Türkiye)
- 16:45-17:00 **Doğumsonrası kanama - Eski soruna yeni öneriler/ Postpartum haemorrhage - New thoughts to an old problem** Sabaratnam Arulkumaran (UK)
- 17:00-17:15 **Operatif doğum: Vakum mu? Forseps mi?/ Operative delivery: Vacuum or forceps?** Yakup Erata (Türkiye)
- 17:15-17:30 **Sezaryenin maternal ve perinatal mortalite ve morbidite üzerinde etkileri/ Influence of C/S on maternal and perinatal mortality and morbidity** Semih Özeren (Türkiye)
- 17:30-17:45 **Türkiye'de doğum öncesi bakımda sorunlar ve çözümleri/ Problems and solutions in antenatal care in Turkey** Sebahat Atar Güler (Türkiye)
- 17:45-18:00 **Tartışma/Discussion**
- 16:15-18:00 Neonatoloji'de Tartışmalı Konular/ Controversies in Neonatology**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Anne Greenough, Arif Akşit **Oturum /Session 15-Salon/Hall 2**
- 16:15-16:30 **Bronkopulmoner displazide yönetim ve sonuçları/ Outcome and management of BPD** Anne Greenough (UK)
- 16:30-16:45 **İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlarda uzun süreli prognoz/ Long-term outcome of IUGR newborns** Neslihan Tekin (Türkiye)
- 16:45-17:00 **Neonatal resüsitasyonda yenilikler/ Advances in neonatal resuscitation** Hülya Bilgen (Türkiye)
- 17:00-17:15 **Yenidoğanda hastane enfeksiyonlarının önlenmesi/ Prevention of nosocomial infections in newborns** Nilgün Kültürsay (Türkiye)
- 17:15-17:30 **Perinatal transport/ Perinatal transport** Arif Akşit (Türkiye)
- 17:30-17:45 **Mekonyum aspirasyon tedavisinde tartışmalar/ Controversies in management of meconium aspiration** Eren Özek (Türkiye)
- 17:45-18:00 **Tartışma/Discussion**

13 Nisan/April 2005, Çarşamba/Wednesday

- 09:00-10:30 Prenatal Tanı/ Prenatal Diagnosis** **Oturum /Session 16-Salon/Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Melahat Kesim, Metin İngeç
- 09:00-09:15 **Çoğul gebeliklerde korionik villüs örnekleme/ CVS in multiple pregnancies** Giovanni Monni (Italy)
- 09:15-09:30 **Çoğul gebeliklerde fetal ense saydamlığı ve burun kemiği taraması/ Fetal nuchal translucency and nasal bone screening in multiple pregnancies** Giovanni Monni (Italy)
- 09:30-09:45 **Amniosentez ne kadar güvenli?/ How safe is amniocentesis?** Turgay Sener (Türkiye)
- 09:45-10:00 **Intrauterin gelişen hidrosefaliye postnatal yaklaşım/ Postnatal management of intrauterine hydrocephalus** Memet Özek (Türkiye)
- 10:00-10:30 **Tartışma/Discussion**
- 09:00-10:30 Onkoloji/ Oncology** **Oturum /Session 17-Salon/Hall2**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Sakıp Pekin, Tanju Pekin
- 09:00-09:15 **Gebelikte adneksiyal kitlelere güncel yaklaşım/ Current approach to adnexial masses in pregnancy** Ergin Bengisu (Türkiye)
- 09:15-09:30 **GTH sonrası gelişen gebeliklerin prognozu/ Prognosis in pregnancies conceived after GTN** Sinan Özalp (Türkiye)
- 09:30-09:45 **Gebelikte servikal neoplazilerin yönetimi/ Management of cervical neoplasia in pregnancy** Fuat Demirkıran (Türkiye)
- 09:45-10:00 **Gebelikte vulvar hastalıklara yaklaşım/ Clinical approach to vulvar diseases in pregnancy** Selçuk Tuncer (Türkiye)
- 10:00-10:15 **Genital kanserlerde organ koruyucu cerrahi/ Organ preserving surgery in genital malignancies** Ali Ayhan (Türkiye)
- 10:15-10:30 **Tartışma/Discussion**
- 10:30-11:00 Kahve Molası/Coffee Break**

Bilimsel Program / Scientific Programme

- 11:00-13:00** **Fetal Kalp/ Fetal Heart** **Oturum/Session 18-Salon/Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Ali Ergün, Kumral Kepkek
- 11:00-11:15 **Fetal kalp taraması: 4 odacık/ Fetal heart screening: 4 chamber** Fehmi Yazıcıoğlu (Türkiye)
- 11:15-11:30 **Fetal kalp taraması: büyük damarlar/ Fetal heart screening: great vessels** Melih A. Güven (Türkiye)
- 11:30-11:45 **Kalbin önemli anomalileri/ Major heart anomalies** Funda Öztunç (Türkiye)
- 11:45-12:00 **Fetal aritmiler/ Fetal arrhythmias** Julene Carvalho (UK)
- 12:00-12:15 **Ense saydamlığı ve kalbin oluşum hataları/ Nuchal translucency and cardiac defects** Julene Carvalho (UK)
- 12:15-13:00 **Tartışma/Discussion**
- 11:00-12:30** **Çocuk Cerrahisi ve Patoloji/ Neonatal Surgery and Pathology** **Oturum/Session 19-Salon/Hall 2**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Anne Greenough, Nur Danismend
- 11:00-11:15 **Fetal hidronefroz ve hidrotoraksta prenatal girişimler/ Prenatal interventions in fetal hydronephrosis and hydrothorax** Abdurrahman Önen (Türkiye)
- 11:15-11:30 **Intrauterin üriner dilatasyonlara yaklaşım/ Management of intrauterine urinary dilatations** Harika Alpay (Türkiye)
- 11:30-11:45 **Karın duvarı oluşum hataları/ Abdominal wall defects** Hüseyin İlhan (Türkiye)
- 11:45-12:00 **Üriner sistem tıkanıklıkları/ Urinary tract obstructions** Yunus Söylet (Türkiye)
- 12:00-12:15 **Perinatal otopsi/ Perinatal autopsy** Esin Kotiloğlu (Türkiye)
- 12:15-12:30 **Perinatal patolojide tanısal uyumluluk/ Diagnostic concordance in perinatal pathology** Figen Aksoy (Türkiye)
- 12:30-13:00 **Tartışma/Discussion**
- 13:00-14:00** **Öğle Yemeği/Lunch**
- 14:00-15:00** **Perinatal Enfeksiyonlar/ Perinatal Infections** **Oturum/Session 20-Salon/Hall1**
Oturum Başkanları/Chairpersons: Yakup Erata, Semih Özeren
- 14:00-14:15 **Toksoplazma: Taramalı mıyız?/ Toxoplasmosis: Should we screen?** Ruşen Atmaca (Türkiye)
- 14:15-14:30 **Hepatit: Tanı ve yönetim/ Hepatitis: Diagnosis and treatment** Ercüment Müngen (Türkiye)
- 14:30-14:45 **Suçiçeği: Tanı ve yönetim/ Varicella: Diagnosis and treatment** Ömer Kandemir (Türkiye)
- 14:45-15:00 **Tartışma/Discussion**
- 15:00-15:30** **Poster Prezantasyonlar/ Poster Presentations** **Salon/Hall 1**
Oturum Başkanları: Tahsin Ayanoğlu, Alin Başgül
- 15:30-16:00** **Kapanış ve Dilekler/ Closing and Conclusion**

Konuşma Metinleri Sıralaması / Lectures Index

1. Asim Kurjak - 3D and 4D Sonographic Assessment of Multiples
2. Louis Keith - The Determination of Zygosity
3. Isaac Blickstein - Growth Restriction in Multiple Pregnancies
4. GC Di Renzo - Peripartum Assessment of Multiple Pregnancies
5. Isaac Blickstein - Preterm Labor in Multiples: Are We Doing Enough?
6. Alexandra Matias - Ductus Venosus in The Management of Multiple Pregnancies
7. Julene S. Carvalho - Fetal Echo in Multiple Pregnancies
8. Isaac Blickstein - Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence: Biology and Management
9. Alexandra Matias - Prenatal Sonographic Diagnosis of Aneuploidies in Multiple
10. Louis Keith - Are Mothers of Multiples Over 40 a New Obstetric Entity ?
11. Ramon Aurell - How Can We Prevent Iatrogenic Twins in ART ?
12. Ramon Aurell - The Effect of ART on MZ Twinning: Micromanipulation & The Risk of Multiple Pregnancy
13. Başar Tekin - Yardımla Üreme Teknik Uygulamalarının Fetal Gelişime Etkileri
14. Semra Kahraman - Tek Gen Hastalıklarında Preimplantasyon Genetik Tanı
15. Engin Oral - Yardımla Üreme Yöntemleri ile Oluşan Çoğul Gebeliklerin Prognozu
16. Kutay Biberöğlü - Çoğul Gebelik ve Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon
17. Birgit Arabin - Delayed Interval Delivery of Multiple Pregnancies
18. Sabaratnam Arulkumaran - Method of Delivery of Multiple Pregnancies
19. Aris Antsaklis - Selective Reduction in Multiple Pregnancy
20. Aris Antsaklis - Invasive Procedures in Twins for Prenatal Diagnosis
21. Birgit Arabin - Prediction of Preterm Labor in Multiples
22. Mark I. Evans - How Many is Too Many ?
23. Yeşim Baytur - Preterm Doğum ve Progesteron
24. Zehra Neşe Kavak - New Aspects of Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation; Which Steroids to Give and Repeat Course Validity: Review
25. Ali Ergün - Tokoliz: Ne Kadar Faydalı?
26. Sabaratnam Arulkumaran - Fetal Brain Injury
27. Asim Kurjak - 4D Sonography in The Study of Fetal CNS Function
28. Anne Greenough - Recent Advances in Neonatal Mechanical Ventilation?
29. Hakan Kani - Intrapartum Ultrasonografi
30. Ahmet Yalınkaya - Doğumda Sıvı ve Kalori Yönetimi
31. Ola Didrik Saugstad - Global Aspects of Birth Asphyxia
32. Ola Didrik Saugstad - C/S and Neonatal Outcome
33. Mark I. Evans - The Demise of Advanced Maternal Age
34. Beyhan Tüysüz - Mikrodelesyon Sendromları
35. Mark I. Evans - Why Mendel Was Wrong?
36. Arif Akşit - Mediko-Legal Sorunlardan Nasıl Korunmalı?
37. Murat Yayla - Fetus Hakları
38. Sabaratnam Arulkumaran - Rights a Physician
39. Nur Birgen - Adli Tıp'tan Neler Öğrendik ?
40. Mehmet Zeki Taner - Maternal Mortalite

Konuşma Metinleri Sıralaması / Lectures Index

41. M. Rifat Köse - Perinatal Mortalite Kayıtları
42. Sabaratnam Arulkumaran - Postpartum Haemorrhage - New Thoughts to an Old Problem
43. Yakup Erkan Erata - Operatif Doğum - Vakum mu ? Forseps mi?
44. Sebahat Atar Gürel - Doğum Öncesi Bakım Alamada Türkiye'deki Sorunlar ve Çözümleri
45. Anne Greenough - Long Term Respiratory Sequelae of Premature Birth
46. Neslihan Tekin - İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı Olan Yenidoğanlarda Uzun Süreli Prognoz
47. Hülya Bilgen - Neonatal Resusitasyonda Yenilikler
48. Nilgün Kültürsay - Yenidoğanda Hastane İnfeksiyonlarının Önlenmesi
49. Arif Akşit - Perinatal Transport
50. Giovanni Monni - CVS in Multiple Pregnancies
51. Giovanni Monni - Fetal Nuchal Translucency and Nasal Bone Screening in Multiple Pregnancies
52. K. Turgay Şener - Amniosentez Ne Kadar Güvenlidir?
53. M. Memet Özek - İntrauterin Gelişen Hidrosefaliye Postnatal Yaklaşım
54. Sinan Özalp - Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar (GTH) Sonrası Gelişen Gebeliklerde Prognoz
55. Fuat Demirkıran - Gebelikte Servikal Patolojilerin Değerlendirilmesi
56. Funda Öztunç - Kalbin Önemli Anomalileri
57. Julene S. Carvalho - Nuchal Translucency and Cardiac Defects
58. Abdurrahman Önen - Fetal Hidrotoraks ve Hidronefroz: Prenatal Girişim
59. Harika Alpay - Ultrasonografi ile İntrauterin Dönemde Tanı Konulan Pelvikalisyel Dilatasyonların Postnatal Hayatta İzlenmesi
60. Hüseyin İlhan - Konjkarın Duvarı Oluşum Hataları
61. Yunus Söylet - Üriner Sistem Tıkanıklıkları
62. Esin Kotiloğlu - Perinatal Otopsi
63. Ruşen Atmaca - Toksoplazma: Taramalı Mıyız?
64. Ercüment Müngen - Hepatit: Tanı ve Yönetim
65. Ömer Kandemir - Gebelikte Suçiçeği: Tanı ve Yönetimi

3D AND 4D SONOGRAPHIC ASSESSMENT OF MULTIPLES

Asim Kurjak, Wiku Andonotopo¹, Nenad Vecek

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School University of Zagreb, Sveti Duh Hospital, Zagreb, Croatia ¹Department of Health, Ministry of Health, Republic of Indonesia, Jakarta, Indonesia

asim.kurjak@public.srce.hr

INTRODUCTION

Three-dimensional sonography (3D US) provides completely new modalities of sonographic scanning including coronar section imaging, three-dimensional reconstruction, volumetric calculations and angio-mode. Improved visualization rate, depiction of spatial relationship, "sculpture like" plastic imaging and volume measurement are the main benefits of new technology. Acceleration in scanning and rendering capabilities of the last generation of three-dimensional machines provided three-dimensional imaging almost in real-time. Stated another way/ surface rendered and multi-planar images can be observed in near real-time. This imaging technique is characterized as four-dimensional sonography (4D US). If one performs 4D US, accomplishing of three-dimensional image reconstruction is less time consuming because simultaneous with probe movement adequate image is displayed. Therefore, 4D US is more suitable and acceptable for routine prenatal care than 3D US.

3-D MULTIPLANAR IMAGING

Multiplanar imaging offers an option of synchronous scanning in three orthogonal sections, including even coronal section. Computer data processing provides numerous sections unobtainable by 2D US. Multiplanar view will result in simultaneous depiction of three sections orthogonal one to the others. Two of them (transverse and longitudinal) are dependent on angle of insonation, whereas the third one (coronal) is not. This section is orthogonal to the insonation beam.

Because of limitations regarding probe manipulations due to the anatomy of female reproductive tract and contemporary probe design some sections are unobtainable by 2D US. Using this method, the examiner should be aware that sometimes all gestational sacs are impossible to visualize in sections referent for counting of the gestational sac, measurement of the gestational sac diameter and confirmation of the presence of embryo within each gestational sac. Furthermore, poor visualization rate of desired sections for evaluation of anatomy of each fetus and placental junction are the main limitations of two-dimensional sonography in the second trimester. Because significant amount of referent sections are unachievable in multiple gestation by two-dimensional sonography, this method is not completely suitable.

The ideal visualization rate of a desired structure regardless of its anatomical limitations is the major advance of 3D US. This advantage can be used when the finding of 2D sonography is incomplete in terms of either number and quality of gestational sac in the first trimester, fetal anatomy or placentation in the second trimester, due to inconvenient anatomical relations (Table 1).

Pregnancy number before the 6th week is determined by counting the number of gestational sacs (Figure 1.).

Using this method, the examiner must be aware of what has been characterized as the late-appearing twin phenomenon "undercounting". The late appearance of twins is recognized on the basis of the discrepancy between two sonograms, in which comparison of an initial sonogram, usually obtained at 5.0-5.9 weeks, and a subsequent sonogram 6 or more weeks demonstrates more embryos or fetuses than the previously counted gestational sacs.

Table 1. Advantages of multi-planar imaging in management of multiple pregnancy.

First trimester:

1. ELIMINATION OF UNDERCOUNTING PHENOMENON
2. IMPROVED PREDICTION OF SPONTANEOUS ABORTION

Second trimester:

3. IMPROVED DIAGNOSIS OF VANISHING PHENOMENON
4. EARLY DETECTION OF FETAL ANOMALIES
5. IMPROVED EVALUATION OF FETAL MALFORMATION
6. IMPROVED DETERMINATION OF PLACENTATION



Figure 1. Transvaginal ultrasound of triplets at 6 weeks of gestation: There is a high probability for triplets as each gestational sac contains a single yolk sac. However, quadruplets can not be excluded from this static sonogram.

Three-dimensional volume acquisition provides the possibility of simultaneous depiction of three orthogonal planes of examinations. Moreover, it is possible to perform systematic examinations of acquired volumes with three different directions of scanning. For example, frontal (coronal) plane enables examination of the uterine cavity in sections which are unobtainable with conventional 2D sonography (Figure 2).

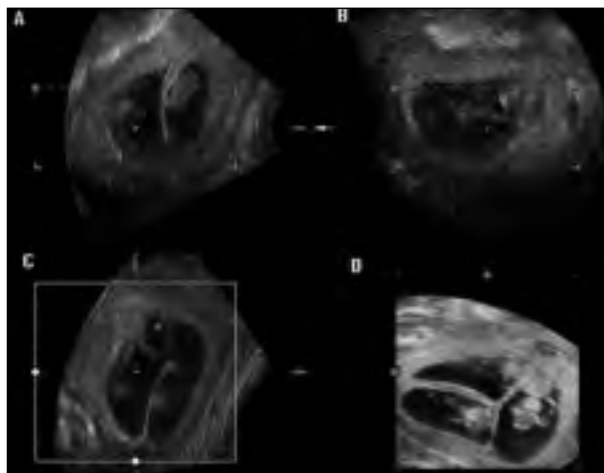


Figure 2. Three-dimensional multiplanar view in determination of accurate number of gestational sac. Transvaginal multiplanar view of triplet pregnancy at 12 weeks. An example to illustrate possible pitfall regarding undercounting of the gestational sacs. The advantages of coronal section are presented (Figure 2C). In transverse section only two gestational sacs are present (Figure 2A), whereas on a sagittal section (Figure 2B) only single gestational sac is seen. On a coronal section, three gestational sacs with Y-sign are seen (Figure 2C). The most informative mode of three-dimensional sonography is its surface rendering mode (Figure 2D). Using this mode, in addition to the correct number of embryos, separation phenomenon can be seen which was unobtainable with conventional sonography. Using conventional 2D sonography, sagittal (Figure 2A) and transverse sections (Figure 2 B) of the

uterus are seen. First two images (Figures 2A,2B) represent the limits of 2D in which twin pregnancy is diagnosed. However, on the third section-coronal plane (Figure 2C) three gestational sacs are clearly seen. This is finally confirmed by 3D reconstruction (Figure 2D).

Further, 3D sonography enables the appropriate counting of gestational sacs without risk of undercounting even for less experienced ultrasonographers. Therefore, inter-observer variability in detecting the number of gestational sacs is significantly lower. Even quadruplets and quintuplets are recognizable without much difficulties. This advantage strongly suggests that 3D US should become the new standard in the early management of high order multiple pregnancies (Figure 3).. Before introduction of 3D ultrasound, 11% of bichorionic twins were initially undercounted as singletons, and 16% of high order multiple gestation were also undercounted.¹

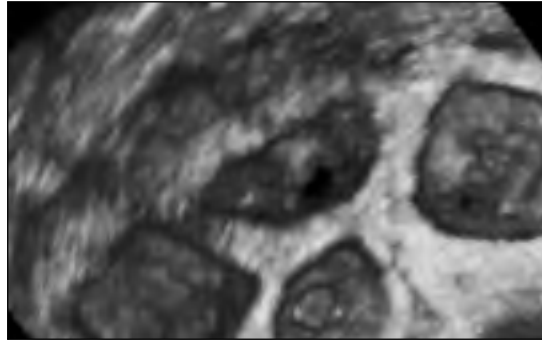


Figure 3. Three-dimensional diagnosis of an accurate number of gestational sac. Final diagnosis of quadruplets with 3D surface rendering mode. In contrast to 2D manual slicing, an analysis of 3D volumes reveals the accurate number of gestational sacs.

The quality of gestational sac is an important parameter for management of multiple gestation and includes: gestational sac diameter, the ratio of mean sac to crown-rump length, presence or absence of embryo within the gestational sac.

First-trimester spontaneous abortions can be predicted from alterations in the gestational sac size. For this purpose nomograms relating the ratio of mean sac diameter to crown-rump length (S/CR) to the gestational age (last menstrual period [LMP]) were constructed.² Using this method a sensitivity of 78.3%, a specificity of 97.8% and a false-positive rate of 2.2% can be achieved. Therefore, S/CR measurement in early pregnancy is a simple and reliable method of predicting first-trimester abortions.

Embryo is recognizable sonographically at 7th weeks of gestation (Figure 4). Therefore, reliable confirmation of the presence or absence embryo or embryos within each gestational sac should be then performed. An empty gestational sac in high-order pregnancy should be recognized as vanishing phenomenon (Figure 5). The viability of each embryo can be confirmed using color Doppler imaging of circulation (Figure 6).



Figure 4. Transvaginal ultrasound of triplets at 8 weeks of gestation: 3 embryos in three gestational sac (TCTA-trichorionic-triamniotic triplets)

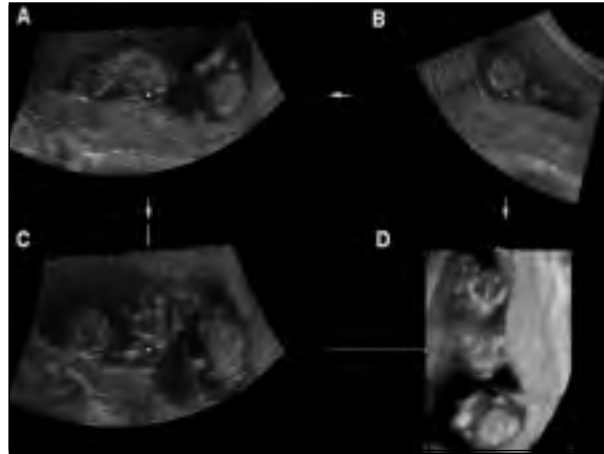


Figure 5. Transvaginal multiplanar view of missed triplet pregnancy at 12 weeks of gestation. An example to illustrate possible pitfall regarding missed triplet. The superiority of surface rendering mode over multiplanar view is presented (Figure 5 C). In transverse section two fetuses within gestational sac are present, where as the third gestational has triangular shape and seems empty (Figure 5 A). On sagittal section only single fetus within gestational sac (Figure 5 B) is seen. On coronal section, three gestational sacs with Y-sign are seen. According to images in transverse and coronal sections there is suspicion for missed triplet. The surface rendering mode confirmed definitively that the gestational sac is empty and the diagnosis of missed triplet.



Figure 6. Diagnosis of the viability of each triplet: color Doppler reveals three viable embryos

A recent meta-analysis showed that more than 50% pregnancies with 3 or more gestational sacs have spontaneous reduction before 12 weeks. The surviving fetuses weigh less and are born earlier than unreduced pregnancies with the same initial number of fetuses.³

When spontaneous reduction is suspected in high-order multiple pregnancy on conventional sonographic exam, the additional use of surface rendering mode is recommended. If one uses surface rendering mode, distinguishing between the spontaneous reduction and normal pregnancy in high-order pregnancy can be easily done (Figure 5).

Genetic defects in multiples

Congenital defects are classified into two main groups:

1. Those unique to twinning such as twin to twin transfusion syndrome, conjoined twins, acardia and fetus in fetu.
2. Those not unique to twinning but more common in twins, such as anencephalus, hydrocephalus and congenital heart disease

The knowledge of sonoembryology enables diagnosis of fetal anomalies in the first trimester.

Three-dimensional sonography is useful to recognize the surface morphology of embryos and early fetuses⁴ (Figure 7).

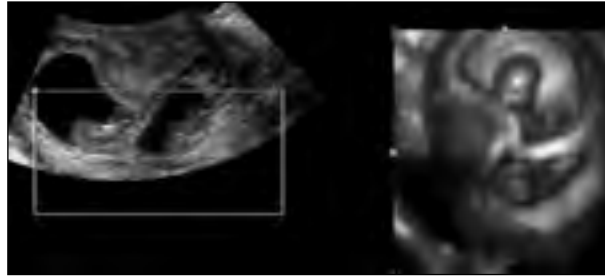


Figure 7. Comparison between 2D (left) and 3D sonography (right). Both modalities provides an examiner with essential information concerning the management of twin pregnancy including number of fetuses and chorionic status. The advantages of spatial visualization in early pregnancy include improved visualization of both fetuses and their gestational sacs. The relationship between the size of fetus and gestational sacs can be assessed on single.

Maggio and colleagues reported in 1985 about the first-trimester ultrasonic diagnosis of conjoined twins.⁵ Since then several cases confirmed the use of proposed diagnostic criteria.^{6,7,8} The great progress concerning the time of diagnosis-embryonic and early fetal period is achieved, however it seems that delineating of organ sharing can not be properly done before the second trimester. Moreover, examiner must be aware that following criteria proposed by Maggio is sometimes problematic because two cases false positive diagnosis of conjoined twins are reported.^{9,10}

Unfortunately, two-dimensional transvaginal sonography limits the number of examination planes to sagittal and transverse. Because the uterus can only be examined in these two planes, it is possible that examiner fails to visualize the coronar section through fetus. Stated another way, a conjoined twin are overlooked.

This problem can be solved using both modalities of the three-dimensional sonography, multiplanar view and surface rendering view. Using the multiplanar imaging the visualization rate of coronar section through fetus is 100%, due to unlimited number of section which can be generated by data manipulation.

Maymon and colleagues reported that in a case of conjoined twins at 10 weeks of pregnancy, the exact area could be successfully identified by transvaginal three-dimensional ultrasound.¹¹ We diagnosed this anomaly at 11 weeks of amenorrhea in a fetus of 27 mm in maximum length, showing two separated heads with twins joined at level of the thorax (Figure 8). The fetal orientation remained unchanged despite manipulation with transvaginal probe and prolonged scanning by sonographers.

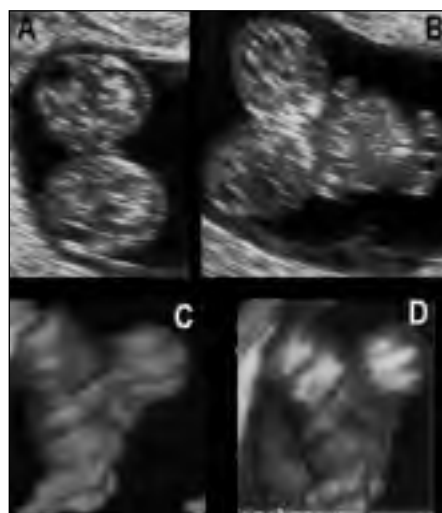


Figure 8. Conjoined twins at 12 weeks of gestation by 2D and 3D transvaginal sonography. Figure 8A and 8B shows transverse sections through fetal heads which reveals two normal heads adjacent each other. Figure 8C and 8D shows surface rendered reconstruction of conjoined twins is useful for classification of malformation-thoracophagus.

The morphological anomalies of acrania and anencephalia could be confirmed even before 10 weeks of pregnancy. Bonilla-Musoles and colleagues reported two-dimensional diagnosis of two cases of anencephaly at 10 weeks of gestation.¹²

In a singleton pregnancy, the empiric risk for major fetal malformations is approximately 3%. In trichorionic triplets the empiric risk for major fetal malformations within each fetus is independent of the others, so that probability of having at least one malformed fetus is approximately 9% (59). According to the Eurofetus study sensitivity of a routine 2D sonography for detecting malformation is 61.4%.¹³ The sensitivity is lower in multiple pregnancy as a consequence of overcrowding. As 3D US offers an ideal visualization rate of the desired structure, achieved by the manipulation within the volumogram data, it is reasonable to expect that usage of this technology will increase sensitivity of the detection of malformations in multifetal pregnancies.

There are variety of anomalies involving the multifetal pregnancy. They can be divided in those unique to twins, especially monochorionic twins, such as conjoined twins or acardiac twins, and those not unique to twins such as neural tube defects, teratomas and congenital heart defects.

Three-dimensional sonography improves the diagnostic capability by offering more diagnostic information in evaluating fetal malformation, particularly in displaying the fetal malformations of the cranium, face, spine and extremities and body surface.¹⁴

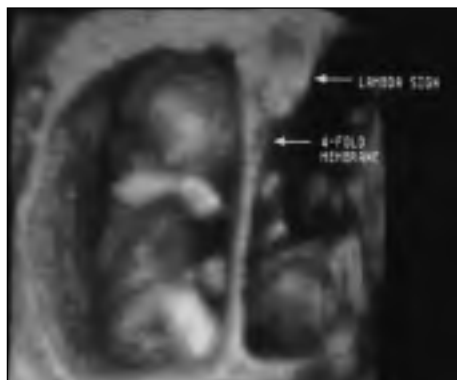


Figure 9. Three-dimensional lambda sign and intertwin membrane. Spatial reconstruction of membrane take-off site provides easier differentiation between di-chorionic and mono-chorionic placentation.



Figure 11. 3D scan of bichorionic-biamniotic twins in the second trimester of gestation. Figure 11 shows that on single image choriocity and external frontal anatomy can be evaluated.

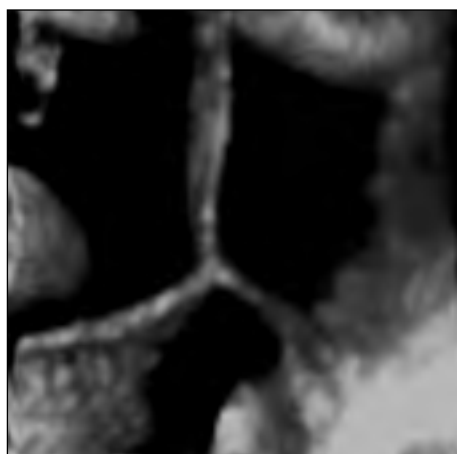


Figure 10. 3D ultrasound determination of the chorionicity in the late second trimester. "Mercedes" sign represents the junction of fetal membranes.

Using 2D ultrasound, membranes can be evaluated, counted and measured only when they are at 90°. In other words, the orientation of the membranes studied should be positioned parallel with the transducer crystal array. Clearly, 3D ultrasound enables us to achieve a "perfectly" oriented picture. The rate of appropriate chorionicity determinations should be ideal (100%) in the second and third trimester (Figure 9 and 10). The most revealing area in which to study the chorionicity and amnionicity of the multifetal pregnancy is the location within the uterine cavity in which the membranes change the orientation of their surfaces from covering the placenta(s) or the uterine wall to meet each other and to form the inter-fetal or inter-twin membrane. Using 2D ultrasound this area should be studied by placing the scanning plane at 90° to the plane of the inter-twin membrane. This fact explains the potential role of 3D ultrasound in the examination of the origin of the inter-twin membranes. The most important step in management of the triplet pregnancy is determination of the number of placentas. When placentas are separate, this is not a problem. Unfortunately, the placentas are usually fused (Figure 11).

3D SPATIAL RECONSTRUCTION

Integration of data obtained by volume scanning can be used to depict 3D plastic sculpture-like reconstruction of the region of interest (ROI). Three-dimensional reconstruction can be presented in surface mode. In the surface mode, only the signals from the surface of ROI are extracted and displayed in plastic appearance. Surface rendering provides an examiner with additional information confirming the normal anatomy either evaluation of the extent of lesion (Figure 8). Surface rendering provides spatial reconstruction of inter-twin area, which may be useful in distinguishing between conjoined twins from monoamniotic twins positioned next to each other. At present, it is the safest means to accomplish this distinction.

With 3D ultrasound conjoined twins can be demonstrated in three perpendicular two-dimensional planes (i.e. sagittal, coronal and transverse) which are simultaneously displayed on the monitor, allowing access to an almost infinite array of sections in any desired plane. On the other hand, surface rendering enables assessment of their topographic orientation to each other. From these acquired 3D volumes, the exact area of conjunction can be analyzed to assist in planning the postnatal management (Figure 8).

VOLUMETRIC CALCULATIONS

Three-dimensional measurement of the organ volume (volumetry) is obtainable using sequential slice-stepping measurements of areas through the volugram of the targeted organ. The volume assessment by 2D sonography includes the approximation of volume based on assumption that fetal organs have an ideal geometric shape, however it could be erroneous.

Two-dimensional volumetry of gestational sac volume (GSV) is performed using the ellipsoid formula, whereas the 3D volumetry is carried out in all three planes using the contour mode and the volume from the measured circumferences and the distances between them were computed by a software. 3D volumetry of first trimester GSV is superior to 2D volumetry in its estimation, but seems to be without a prognostic significance for gestational outcome in singleton pregnancy.¹⁵ However our group consider that the comparison between volume of each gestational sac in multiple pregnancy could be an important parameter for confirmation of early concordant growth.

The prognostic meaning of early discordant growth in multiple pregnancy is still matter of scientific controversy. Some authors report about association of early discordant growth with major anomalies and poor pregnancy outcome.^{16,17} In contrast, early discordant growth with normal pregnancy outcomes was reported.¹⁸ All cases were after IVF ET was performed.

Gassner et al. proposed the role of sonographic placental volumetry as a mean of early detection of chromosomal anomaly in multiple pregnancy.¹⁹ They described a bichorionic twin pregnancy discordant in growth with distinctly small placental volume of a growth restricted fetus at 12 weeks of gestation. These two markers were present before a severe heart defect and bilateral cleft lip and palate were sonographically recognizable. Placental volume should be recommended criterion for distinguishing between pregnancy at risk and without risk for major anomalies and poor outcome in multiple pregnancy.¹⁹ Small placental volume in addition to growth restriction of one fetus early in the course of a twin pregnancy could be an important early marker influencing the decision for chorionic villous sampling at 12 weeks instead of amniocentesis at 16 weeks and it could lead to an earlier selective pregnancy termination of a triploid twin.

Placental volumetry is easy to perform when the placentas are separated. Unfortunately, in multichorionic pregnancies fusion of different placentas occurs during the second trimester. Therefore, volumetry should be performed at the end of the first trimester or at the beginning of the second trimester.

3-D ANGIO MODE

Three-dimensional angio-mode operates on technological basis of high-energy powered Doppler. Its greater sensitivity is related to direction independent scanning and better detection of smaller vessels. This mode provides optimal visualization and selective 3D reconstruction even of tortuous parts of vessels and blood flow arborization. More recently, 3D reconstruction of the vascular channels has been accomplished utilizing the Doppler amplitude mode.^{20,21} The implementation of 3D power Doppler imaging permits the physician to investigate the anatomy and topography of hemodynamics within the particular organ or ROI.

The diagnosis of cord entanglement with 2D real-time sonography usually requires long examination period. Due to limitations of sectional imaging, examination is informative only to the quality and number of loops and final diagnosis is postponed. The main problem is distinguishing between adjacent and entangled cord. Cords positioned close to each other without torsion around one over the other umbilical cord is defined as adjacent umbilical cords, whereas, cords torqued one over other is called cord entanglement.

Much more information about umbilical cord can be obtained by 3D sonography. Three-dimensional power Doppler permits imaging of curvatures of the umbilical cord and the number of involved loops in entanglement can be easily determined. Counting the number of the loops involved in entanglement is useful method for longitudinal evaluation of entanglement.

There are two types of the umbilical cord knots: true and false. A focal redundancy of the vessels, which sonographically appear as a vascular protuberance that does not persist in all scanning planes is called false umbilical cord knot.²² This condition should be differentiated between true umbilical cord knot which is a life threatening condition (Figure 12).



Figure 12. 3D power Doppler reconstruction of umbilical cord

FOUR DIMENSIONAL SONOGRAPHY IN MULTIPLE PREGNANCY

Real-time 2D sonography enabled visualization of the spontaneous motor activity in singleton pregnancy. Reinold was one of the first to describe fetal activity using ultrasound, and he stressed the spontaneous character of early prenatal movements.²³ There are two types of motor activity in multiple gestation: spontaneous and stimulated. Spontaneous motoric activity is defined as each embryonic or fetal activity which not evoked by internal or external stimuli. On the other hand, activity evoked by inter-twin contacts is called stimulated activity. Spontaneous motoric precedes to the stimulated motoric. The effect of prenatal reactions evoked by internal stimuli in twinning phenomenon due to inter-twin contacts on the neurologic maturation was in the focus of interest of the systematic research initiated by the group Arabin et al.²⁴ They used real-time 2D sonography for detection and evaluation of the inter-twin contacts. Due to sectional imaging simultaneous visualization of both fetuses and assessment of their motor activity was impossible.

Therefore, motor activity of a single fetus was possible to assess and unfortunately only to a limited extent. Similarly the inter-twin area is tomographically visualized and some of inter-twin contacts are overlooked.

Therefore, using this method distinguishing between spontaneous and stimulated motor activity is very difficult and sometimes impossible. If one performs 3D sonography, complete anatomy of more fetuses and embryos can be visualized simultaneously. In spite of achieved progress, this technology is not suitable for behavioral research because the images are static. Moreover, fetal movements which are in the focus of interest for behavioral studies cause significant artifacts in visualization.

Four-dimensional sonography (4D US) provides spatial visualization of the fetal anatomy and movements almost simultaneous with their appearance. Simultaneous visualization of the entire anatomy (head, body and extremities) of two or more fetuses with their movements can be achieved by 4D US. Therefore, the type of movements, isolated movement of each twin or high order multiple, inter-twin contacts and interactions can be recognized without difficulties (Figure 13-16). We found that movement activity of each fetus in twin or multiple pregnancy can be easily determined by 4D US in the first and early second trimester.²⁵ For the first time we can see that one twin is active whereas co-twin or co-triplets are active or not. Simultaneous visualization of motoric activity of each fetus enables study of their isolated motoric activity (Figure 13).



Figure 13. Comparison between two techniques for evaluation of fetal behavior. Using 2D real-time sonography (upper) hand to head contact together with head inter-twin contact can be recognized. 3D image sequence (below) shows advantages of spatial visualization. Hand to head movement can be differentiated to the hand to ear contact with following the movement of the right hand forward.

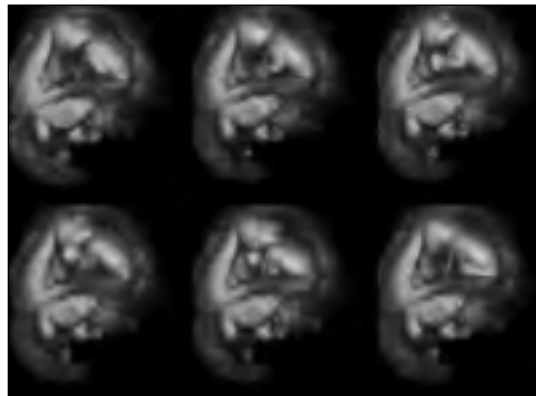


Figure 14. 4D image sequence illustrates reconstruction of fetal motoric activity in twins at 13 weeks of pregnancy.

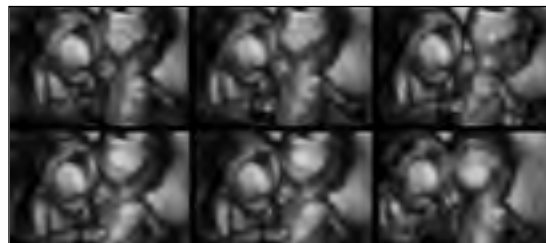


Figure 15. 4D sequence demonstrated intertwin contact. Note lateral head rotation from the second twin (right) when the first twin seems to touch the second twin's back



Figure 16. 4D sequence demonstrated separated evaluation of fetal activity of each twin in triplet pregnancy

Arabin et al. defined for the first time inter-twin contacts.²⁰ Among them complex interactions can be recognized but complete definition of this phenomenon could not be achieved due to limitations of real-time 2D sonography. According to this group those movement patterns are consisted of initiations and reactions of both twins which are sometimes difficult to distinguish and last longer than a few seconds. Using 4D US complex parts of these interactions could be analyzed for the first time. Furthermore, 4D US could be useful in evaluation of the altered motoric development such as in pathologic pregnancy.¹⁴ The delay in activity pattern is described in twins with triploidy XXX, and some activities such as yawning and stretching are even not present.¹⁴ This is particularly important in dizygotic twinning. Sadovsky stated " The possibility that movements of one twin stimulate the other to move was rejected by the fact that in no instant did one fetus move immediately after the second started to move".²⁶ Ferrari et al. also came to different conclusion. According to their observations inter-twin contacts have been supposed to cause increased rates of simultaneous twin activities in early pregnancy.²⁷ Finally, Arabin et al. used video documentation for continuous observation of inter-twin activity.²⁰ The first inter-human contacts were determined (action and reaction within a second of interaction). Using the speed of initiations this group found slow initiations followed by slow or fast reactions and fast initiations followed by slow or fast reactions.²⁰ 4D US could be used for further analysis of the quality of inter-human contacts. The initiation and reaction movements are visualized in three dimensions allowing more detailed study of this subject.

CONCLUSION

Despite the great progress achieved in management of multiple pregnancy, due to limitations of two-dimensional sonography an additional three-dimensional scan is recommended, because it provides more reliable or additional information important for management of multiple pregnancy. Four-dimensional sonography has several advantages over three-dimensional sonography which include more economic concerning time consuming, elimination of movement artifacts and visualization of fetal movement in three dimension. Degradation in image quality of surface rendered or multi-planar view is compensated with mentioned advantages. Four-dimensional sonography is undoubtedly new powerful imaging tool whose total scientific and clinic potential should be established in the coming decade.

References

1. Doubilet PM, Benson CB. "Appearing twin": undercounting of multiple gestations on early first trimester sonograms. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1998;7:199-203.
2. Tadmor OP, Achiron R, Rabinowiz R, Aboulafia Y, Mashiach S, Diamant YZ. Predicting first-trimester spontaneous abortion. Ratio of mean sac diameter to crown-rump length compared to embryonic heart rate. *J Reprod Med*. 1994 ;39:459-62.
3. Dickey R, Taylor S, Peter YL, Sartor B, Storment JM, Rye PH, Pelletier WD, Zender JL, Matulich EM. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: Incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:77-83.
4. Yonemoto H, Yoshida K, Kinoshita K, Takeuchi H. Embryological evaluation of surface features of human embryos and early fetuses by 3-D ultrasound. *J Obstet Gynaecol Res*. 2002;28:211-6.
5. Maggio M, Callan NA, Hamod KA, Sanders RC. The first-trimester ultrasonographic diagnosis of conjoined twins. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152:833-5.

6. Lam YH, Sin SY, Lam C, Lee CP, Tang MH, Tse HY. Prenatal sonographic diagnosis of conjoined twins in the first trimester: two case reports. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:289-91.
7. Meizner I, Levy A, Katz M, Glezerman M. Early ultrasonic diagnosis of conjoined twins. *Harefuah* 1993;124:741-4, 796.
8. Tongsong T, Chanprapaph P, Pongsatha S. First-trimester diagnosis of conjoined twins: a report of three cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:434-7.
9. Usta IM, Awwad JT. A false positive diagnosis of conjoined twins in a triplet pregnancy: pitfalls of first trimester ultrasonographic prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 2000 ;20:169-70.
10. Weiss JL, Devine PC. False positive diagnosis of conjoined twins in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20:516-8.
11. Maymon R, Halperin R, Weinraub Z, Herman A, Schneider D. Three-dimensional transvaginal sonography of conjoined twins at 10 weeks: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 ;11:292-4.
12. Bonilla-Musoles FM, Raga F, Ballester MJ, Serra V. Early detection of embryonic malformations by transvaginal and color Doppler sonography. *J Ultrasound Med*. 1994;13:347-55.
13. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ;181:446-54.
14. Xu HX, Zhang QP, Lu MD, Xiao XT. Comparison of two-dimensional and three-dimensional sonography in evaluating fetal malformations. *J Clin Ultrasound*. 2002 ;30:515-25.
15. Muller T, Sutterlin M, Pohls U, Dietl J. Transvaginal volumetry of first trimester gestational sac: a comparison of conventional with three-dimensional ultrasound. *J Perinat Med*. 2000;28:214-20.
16. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Matulich EM, Dickey MH. Incidence and significance of unequal gestational sac diameter or embryo crown-rump length in twin pregnancy. *Hum Reprod* 1992;7:1170-2.
17. Weissman A, Achiron R, Lipitz S, Blickstein I, Mashlach S. The first-trimester growth-discordant twin: an ominous prenatal finding. *Obstet Gynecol* 1994;84:110-4.
18. Kurjak A, Kos M, Veccek N. Pitfalls and caveats in ultrasound assessment of triplet pregnancies. In Keith LG, Blickstein L eds. *Triplet pregnancies and their consequences*. Canforth, UK: Parthenon Publishing 2002:85-105.
19. Gassner R, Metznerbauer M, Hafner E, Vallazza U, Philipp K. Triploidy in a twin pregnancy: small placenta volume as an early sonographical marker. *Prenat Diagn*. 2003;23:16-20.
20. Downey DB, Fenster A, Williams JC. Clinical utility of three-dimensional US. *Radiographics* 2000;20:559-71
21. Downey DB, Fenster A. Vascular imaging with a three-dimensional power Doppler system. *Am J Roentgenol* 1995;165:665-8.
22. Dudiak CM, Salomon CG, Posniak HV et al. Sonography of the umbilical cord . *Radiographist*. 1995;15:1035-1042.
23. Reinold E. Clinical value of fetal spontaneous movements in early pregnancy. *J Perinat Med* 1973;1:65-72.
24. Arabin B, Bos R, Rijarsdam R, et al. The onset of inter-human contacts. Longitudinal ultrasound observation in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:166-73.
25. Veccek N, Solak M, Erceg-Ivkosic I. Cetvero-dimenzionalni ultrazvuk u viseplodnoj trudnoci. *Gynecologia et perinatologia*.
26. Sadovsky E, Ohel G, Simon A. Ultrasonographical evaluation of the incidence of simultaneous and independent movements of twin fetuses. *Gynecol Obstet Invest* 1987;23:5-9.
27. Ferrari F, Cioni G, Prechtl HFR. Quantitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Early Hum Dev* 1990;23:193-7.

THE DETERMINATION OF ZYGOSITY

Louis Keith, M.D., PhD^{1,2}, Mahantesh Karoshi, M.D.^{2,3}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, The Feinberg School of Medicine Northwestern University, Chicago, Illinois, ²The Center for Study of Multiple Birth, Chicago, Illinois,

³North Middlesex University Hospital London, England
lgk395@northwestern.edu

Monozygotic (MZ) twins occur when one oocyte is fertilized by one spermatozoon and at some later time divides to form two embryos. The causes of this split are uncertain. Dizygotic (DZ) twins occur when two oocytes are fertilized by two spermatozoa. The frequency of MZ twinning probably is constant throughout the world, whereas DZ twinning is racially mediated with the highest rate occurring in Africans and the lowest in Asians.

When unlike sex twins are born, no question exists regarding their zygosity. They are by definition DZ. In contrast, when like-sexed twins are born, the question of zygosity arises. Unless chorionicity has been demonstrated accurately in the antenatal period and correctly interpreted at the time of delivery, it is possible to err in zygosity assignment based on placentation and membranes. In this error, it is commonly assumed that like-sexed twins are DZ, because it is determined that they are dichorionic (DC) at birth. The genesis of this error is the widespread recognition that like-sexed DC twins (with fused or separate placental discs) may be DZ or MZ (approximately 25% are MZ).

The term "identical" is commonly used as a shortcut for MZ, but this is a serious misnomer. Rarely if ever are MZ twins "identical" in their phenotypic appearance even if they carry the same genetic patrimony.

WHEN TO TEST FOR ZYGOSITY

The optimal time to determine zygosity is at delivery. The obstetrician can do the assessment easily, either alone or in consultation with the pathologist. The benefits of such an assessment include: first, the ability to state with certainty that MC twins are MZ; and second, the institution of formal zygosity testing, using placental tissue, in all like-sexed DC twins, recognizing that 25% of such twins are MZ and the remainder DZ.

AVAILABLE METHODS OF ZYGOSITY DETERMINATION

Historical: In 1874, the French mathematician, Bertillon, assumed that the sex of each zygote of a pair of DZ twins would be determined independently, postulating that the number of DZ pairs was equal to twice the number of unlike-sex pairs, with the remainder of the like-sexed pairs presumably MZ. Restated in 1902 by Weinberg, this concept was criticized almost from its inception and is still subject to intense negative interpretation, as its usefulness is purely confined to statistical samples.

Physical Characteristics Assessment: Over the years, the following characteristics have been studied: biometric parameters, skeletal structures, skin, hair and dermatoglyphics, ocular and orbital anatomy, nasal and dental characteristics, and specularity (mirrored or reversed asymmetry). Many such physical characteristics are poorly developed in newborns, and, later in life, comparisons are often not sufficiently robust to determine a definitive diagnosis of zygosity. Additional characteristics used, albeit with varying degrees of efficacy,

include: ear forms, patterns of ridging on the tongue and dental eruption patterns, as well as tooth morphology. Fingerprints are never completely identical, neither are the patterns in the iris of the eye. Indeed, the probability of two different irises agreeing by chance in more than 70% of their phase sequences is one in seven billion.

COMMONLY USED METHODS

Blood Groups: A commonly used and relatively inexpensive method of zygosity determination is the use of blood groups and human leukocyte antigens (HLA). Zygosity can be determined from blood by studying common population variants known as polymorphisms. These include the common blood groups, HLA types, serum proteins, enzyme polymorphisms and, most recently, DNA variations.

Using the ABO blood groups as an example, if the father of the twins is blood group AB and the mother is group O, the offspring may be either group A or group B. If one twin is group A and the other is group B, the pair is clearly DZ. If both are A or B, however, zygosity is unproven. The process can then be repeated for many other sets of polymorphisms, with the intent of establishing differences (diagnostic of DZ) or, alternatively, a high statistical probability of MZ on the basis of failing to detect differences. The higher the statistical probability desired, the more difficult it is to achieve.

DNA: DNA is undoubtedly the most sophisticated form of zygosity detection using blood and other bodily tissues as the substrate. It is commonly characterized as 'DNA fingerprinting'. Although many authorities describe it as being most accurate, it can also be most confusing because, as of this writing, there is no gold standard for the analytic procedure. DNA testing analyzes genes rather than their protein products. As such, several genetic loci are tested simultaneously, and a pattern unique to the individual is quickly determined. Using this technology, MZ twins share identical genomic patterns in some studies. The likelihood that a DZ pair would also exhibit superimposable patterns is exceedingly low (3×10^{-14}).

The major problem in DNA analysis for determination of zygosity relates to the existence of small-scale mutations. This is the process by which DNA changes in specific zones, e.g. point mutations, deletions and insertions, trinucleotide repeat sequences, and tandem repeat sequences.

INCREASING POSTNATAL DISCORDANCE

The phenomenon of increasing post-natal discordance supports the concept that MZ twins are not truly "identical". A number of post-zygotic phenomena begin at birth and affect the respective genotypes of MZ pairs. The extent to which these changes are visible depends to a great degree on the method used to analyze the DNA components. One method uses a number of microsatellite probes, also called variable number of tandem repeat markers (VNTR). The other uses restriction fragment polymorphism (RFLP). The former methodology examines DNA under a high-power microscope, as it were, whereas the latter examines segments of DNA at "lesser magnification" and provides a "broad brush stroke" diagnosis of monozygosity by failing to pick up the inevitable smaller, post-zygotic mutational differences that are now thought to be present in most, if not all, MZ twin pairs.

Case Study: The senior author (LK) and his identical twin brother (Donald Keith) exemplify some of the difficulties in accurate zygosity determination. Both are male and there were two placental discs and membranous sacs at the time of their birth in 1935. They were classified as DZ on the basis of the placentation alone by no less an authority than Dr. Irving Stein of Stein-Leventhal fame. Their childhood phenotypic appearances were remarkably similar, so much so that the diagnosis of DZ became questionable in their minds. At the age of 41, they were examined by Professors Luigi Gedda, Robert Deron and Walter Nance who requested blood samples and finger print analyses. Based on the results of these examinations, they were declared to be MZ with the probability of 99.6%.

When DNA analyses first became available, a mouthwash sample of both twins was obtained for an absorption spectrum. Based on a difference in one DNA zone where multiple repeat sequences were present they were reclassified as DZ by Dr. Andreas Busjahn of the Franz Volhard Clinic and the Max Delbrück Center for

Molecular Medicine of the Humboldt University in Berlin. When RFLP technology was used shortly thereafter in two different reference laboratories (Fiona Bamforth in Canada, and Catherine Derom in Belgium), they were once again classified as MZ.

Further Considerations: Because of the uncertainties just described, the use of combinations of tests has been proposed. A logical supplement to any of the standard tests is a self-or parent administered questionnaire. This concept is not new, but its use in combination with other tests is more recent. Accuracy of most reported tests is 90% or more.

IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE

The following implications for practice derive from the recognition of the complex nature of zygosity testing, its long and continuing evolution and recent advances in ultrasound and molecular genetics.

1. All MC twins are MZ, but they may be discordant for genetic disease, malformations, etc.
2. Unlike sexed twins are DZ.
3. Not all like-sexed DC twins are DZ.
4. Not all like-sexed twins conceived using ART are DZ.
5. Not all twins who are discordant for genetic disease, chromosome constitution or a major malformation are DZ.
6. All like sex twins have the right to know their zygosity.
7. Correct terminology, i.e., MZ/DZ, should always be used rather than misleading and inaccurate terms such as identical/fraternal.

Reference

1. Blickstein I and Keith L, Multiple Pregnancy; Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcome (Second Edition) 2005, Taylor and Francis, London, Chapter 94, pp776-784.

GROWTH RESTRICTION IN MULTIPLE PREGNANCIES

Isaac Blickstein

Dept. of Obstetrics and Gynecology, Kaplan Medical Center, Rehovot, and the Hadassah-Hebrew University School of Medicine, Jerusalem, Israel

blick@netvision.net.il

Summary

The frequently of small-for gestational-age (SGA) infants among multiples is unquestionably increased when defined by singleton standards. These SGA infants probably include genuine cases of intrauterine growth restriction (IUGR), however, these are less likely when SGA infants are defined by birth weight percentiles of twins or triplets. The inordinately high frequency of SGA infants and the characteristics of the growth discordance phenomenon both support the supposition of a physiological restriction of multiples and an adaptive pattern of the uterine environment to promote an advanced gestational age. Pathological growth restriction associated with adverse outcome may therefore be seen when adaptation fails. It is concluded that most SGA multiples are not a result of pathological IUGR but rather a consequence of a physiological adaptation of the uterus to the multiple pregnancy.

Introduction

The distinction between SGA and IUGR relates to the difference between cross-sectional and longitudinal observations, respectively. Nonetheless, it is believed that there is a cutoff level of birth weight percentiles below which the likelihood of an SGA fetus to be IUGR is most significant. The cross-sectional designation of SGA is based on birth weights by gestational age ("growth") curves. Ultrasonography and longitudinal studies led to better understanding IUGR and to defining the growth-restricted fetus as one whose intrauterine growth exhibited a decelerating pattern, i.e., the one whose growth potential is not maintained *in utero*.

It is self-evident that multiple gestations are frequently associated with IUGR. This statement, however, has not been scrutinized in depth because of three limitations. First, one should define IUGR by the growth curves of fetuses with comparable growth potentials. At present, it is believed that multiples do not have the same growth potential as singletons and, in fact, there are serious doubts concerning the appropriateness of singleton standards for multiples. Second, the growth patterns of late pregnancy are practically unknown merely because pre-term birth (by singleton standards) is the rule rather than the exception in multiple gestations. Finally, there are few longitudinal studies and most of our knowledge is derived from birth weight by gestational age relationships – the so-called "growth curves".

When is the average twin or triplet considered SGA?

Because of the increased likelihood of IUGR among SGA infants, it is customarily to designate a neonate as IUGR when its birth weight is less than an arbitrary birth weight percentile of the same gestational age. Alexander et al¹ used singleton standards to show that SGA twins and triplets occur from 10 to 15% until 30 weeks, and are much increased thereafter. By singleton standards, more than 50% of triplets are considered SGA at 35 weeks and more than 50% of twins are considered SGA at 38 weeks. One may be hesitant to

consider a biological phenomenon with a frequency of over 50% as a pathological event; nonetheless, these frequencies did not deter authors to classify twin infants as IUGR by using a gender-, and gestational age-specific birth weight at or below the 10th percentile.²⁻³ It is interesting to note that the conclusions of these studies were quite different, in accord with the questionable validity related to the definition of IUGR in multiples based on singleton SGA standards.

In re-evaluation of the data published by Alexander et al [1], the median birth weight percentile of twins and triplets was compared with the 10th percentile for singletons. It could be shown that the average multiple is not "SGA" until well after the mean gestational age (i.e., 32 and 37 weeks for triplets and twins, respectively) and weighs more than the 10th birth weight percentile for singletons until 35 weeks in triplets and 38 weeks in twins.

The relationship between the average multiple and singleton pregnancies

The common growth curves show that deviations from singleton standards appear to be a third trimester (i.e., after 28 weeks) event.⁴ It has been conceptualized that the uterine milieu, comprising utero-placental, maternal, and fetal components, limits the growth potential of the *individual* fetus in a multiple pregnancy. The concept implies that most multiples delivered after 28 weeks are *growth restricted* compared with singletons.⁴⁻⁶ The overwhelmed uterine milieu, however, exhibits remarkable adaptation. Data derived from the 1995-7 Matched Multiple Birth Data Set compiled by the National Center for Health Statistics and comprising 147,575 twin pairs and 5,172 triplet sets show that the total twin and total triplet birth weights exceed that of the 90th birth weight percentile for singletons as early as 25 week's gestation. The uterine potential adaptation to a multiple pregnancy is also appreciated by realizing that the average singleton birth weight at 40 weeks' gestation is reached as early as 32 weeks in twins and as early as 29 weeks in triplets. Put differently, the total twin birth weight at 36 weeks and the total triplet birth weight at 33 weeks by far exceed the 90th birth weight percentile of singletons at term.

It follows that at the same time that the individual multiple is relatively *growth restricted* compared to singletons, the entire pregnancy is *growth promoted*. It is hypothesized that only a *physiological* restriction enables concomitant growth of more than one fetus for as long as possible. In this case, the uterus should overcome the tremendous increase in volume, which leads to uterine overdistension and pre-term birth in multiple pregnancies. One way to decrease overdistension is to reduce fetal size. It was hypothesized that the adaptation is primarily directed to promote a more advanced gestational age⁴⁻⁵ and hence, an adaptation in the form of *physiological growth restriction* is frequently seen.

The adaptation of the uterus changes throughout gestation. By calculating the ratio between the median birth weights of twins and triplets to that of singletons, four distinct phases can be observed.⁴⁻⁶ In phase A, a ratio of 0.9 - 1.0 (i.e., birth weights are quite similar to those of singletons) is maintained until 28 and 30 weeks' gestation for triplets and twins, respectively. In this phase the uterine environment sustains the growth potential of the individual multiple to the same extent as is the case for singletons, but for some reason (i.e., cervical incompetence) is unable to promote an advanced gestational age. Multiples delivered during this phase are not likely to demonstrate growth restriction, albeit they are extremely low birth weight infants. Phase B is characterized by a steady decrease in birth weight of the individual multiple relative to singletons. In this phase, the uterine environment fails to maintain continued optimal growth, and if delivered during this phase, the multiples are smaller by 15 to 20% relative to singletons. At the same time, however, reduction in birth weight is associated with a 'compensatory' gain in gestational age. In phase C, the ratio does not change substantially over time. This phase, which in twins is longer than in triplets, continues until 40 weeks in twins and 36 weeks in triplets. During this phase, the uterus exhibits remarkable adaptation to the presence of twins, which cannot be maintained for a long period in the case of triplets. Phase C deliveries demonstrate the adaptive ability of the uterus to promote maturity in expense of maintaining growth of the already size-restricted individual multiples. Phase D, observed only in triplets, represents failure of the overwhelmed uterine environment to further adapt, and results in a striking decrease in triplet birth weight relative to singletons. Triplets delivered during phase D exhibit the most significant age promoting effect despite marked growth restriction.

Taken together, two distinct factors operating in parallel appears to operate - one promoting gestational age and maintaining size (phases A and C) and the other promoting age and restricting size (phase B and D).

What is the relationship between discordant growth and IUGR?

Discordant growth is another potential way to reduce uterine volume in order to promote an advanced gestational age. The problem was always to distinguish between natural variation and pathological growth restriction as the reason for inter-sib size differences. Differences as large as 15% may be a normal variation and by large have no clinical consequences, whereas 15-25% discordance may denote adaptation, and differences of more than 25% represent the inability to maintain growth.⁷⁻⁸ The observed patterns of birth weight discordance did not substantiate a normal variation that might explain why the frequency of discordant pairs decrease as the total twin birth weight increases. The data suggest that the more favorable the uterine milieu for carrying twins, the smaller the likelihood of discordant twin growth. Indeed, higher birth weight discordance correlates with neonatal morbidities, including fetal abnormalities, low birth weight, intensive care admission, and respiratory distress, being associated with higher birth weight discordance.^{9,10}

It is well known that even severely discordant pairs are not always associated with adverse outcome. This could be explained by the fact that not all severely discordant pairs include an SGA (and an IUGR) infant. Until recently, the frequency of SGA infants among growth discordant pairs was fairly unknown. By using data from the 1995-7 Matched Multiple Birth Data Set, we established the 10th and 50th birth weight percentiles among 259,036 individual twins delivered between 28 and 40 weeks' gestation.¹¹ We then classified 10,683 discordant (>25%) pairs (8.2% of the entire twin population) according to the birth weight of the smaller twin as being less than 10th %tile, between 11 to 50th %tile, or greater than 50th %tile. These subgroups correspond to severely discordant pairs who are growth restricted, growth adapted, or growth promoted, respectively. The frequencies of the 6668 (62.4%), 3514 (32.9%), and 501 (4.7%) severely discordant sets in the respective subgroups remained unchanged throughout the third trimester. There were significantly more nulliparas and fewer unlike-sex pairs in the growth restricted discordant pairs compared with the other subgroups. We found 368 (34.4%) neonatal deaths in the smaller twin and 110 (10.3%) in the larger twin (P<0.0001, OR 3.4, 95% CI 2.7, 4.3). Neonatal mortality rate was significantly higher (29.1%) when the smaller twin weighs less than the 10th birth weight percentile compared with the other subgroups (11.2 and 11%). The data proves that even among severely discordant pairs – that could traditionally be termed as IUGR multiples – there are 40% appropriately grown twins, of which 6% are, in fact, growth promoted.

References

1. Alexander Gr, Kogan M, Martin J, Papiernik E, What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 41:114-25, 1998.
2. Luke B, Minogue J, Witter FR. The role of fetal growth restriction and gestational age on length of hospital stay in twin infants. *Obstet Gynecol* 81:949-53,1993.
3. Fraser D, Picard R, Picard E, Leiberman JR. Birth weight discordance, intrauterine growth retardation and perinatal outcomes in twins. *J Reprod Med* 39:504-8,1994.
4. Blickstein I. Normal and abnormal fetal growth in multiple pregnancies. In: Chervenak FA, Kurjak A, Papp Z (eds). *Current perspective on the fetus as a patient*. Parthenon Publishing Group, London, 2002.
5. Blickstein I. Normal and abnormal growth of multiples. *Semin Neonatol*, in press, 1994.
6. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 18:613-23, 2004.
7. Blickstein I, Goldman RD, Smith-Levitin M, Greenberg M, Sherman D, Rydhstroem H. The relation between inter-twin birth weight discordance and total twin birth weight. *Obstet Gynecol* 93:113-6, 1999.
8. Blickstein I, Goldman RD, Mazkeret R. Adaptive growth restriction as a pattern of birth weight discordance in twin gestations. *Obstet Gynecol* 96:986-90,2000.
9. Hollier LM, Mcinire DD, Leveno KJ. Outcome of twin pregnancies according to intrapair birth weight differences. *Obstet Gynecol* 94:1006-10, 1999.
10. Blickstein I, Kalish RB. Birthweight discordance in multiple pregnancy. *Twin Rees* 6:526-31, 2003.
11. Blickstein I, Keith LG. Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin. *Am J Obstet Gynecol* 190:170-4, 2004.

PERIPARTUM ASSESSMENT OF MULTIPLE PREGNANCIES

GC DI Renzo, R Luzietti, G Clerici, A Mattei

Centre of Perinatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy
direnzo@unipg.it

Many biophysical techniques are used to assess fetal well being in multiple pregnancy, including ultrasonography, Doppler velocimetry and cardiotocography. Considering the specific characteristics of multiple pregnancies in terms, higher rate of preterm delivery, higher incidence of fetal growth restriction and higher rates of obstetric complications as compared to singleton gestation, as well as specific problems also related to chorionicity and to the number of fetuses, it is difficult to summarize in general terms the usefulness and role of each technique or to provide a general standard of management. Rather it is advisable to individually assess and manage each case on the basis of the presence of recognized risk factors, making use of each technique or of a combination of different techniques according to the specific information desired. These complexities also demand that the information obtained need to be interpreted on the basis of a thorough understanding of the pathophysiological basis involved.

In twin pregnancy the development of chronic and acute hypoxemia is a main contributor to morbidity and mortality.

Aim of this presentation is to summarize the current evidence related to the role of the fetal Doppler velocimetry, biophysical profile and cardiotocographic evaluation in the diagnosis of fetal oxygen deficiency in twin pregnancy, focusing also on the description of the role of modern techniques for intrapartum fetal monitoring as represented by the analysis of fetal electrocardiogram.

Doppler evaluation of fetal hemodynamic adaptation

Considering the processes which lead to the manifest utero-placental vascular insufficiency the fetal hemodynamic profile might remain "normal" even for a long period of time. In such circumstances the umbilical artery velocity waveform would show a positive blood-flow pattern throughout the whole cardiac cycle and the impedance to flow values expressed as pulsatility index (PI) would be normal with a non significant increase. The Doppler velocimetry of the remaining main fetal vessels and districts (particularly aorta, renal artery, femoral artery, cerebral vessels, etc.) would also be in the range of normality with non significant alterations. Under these so called "normal" conditions, the mean PI of the middle cerebral arteries (MCA) would be higher than that of either the internal carotid (ICA) or the anterior cerebral arteries (ACA), while that of the posterior cerebral artery (PCA) would be lower than that of MCA and ACA and higher than that of the umbilical artery (UA).

In the early stage of fetal blood flow redistribution Fetal Doppler velocimetry shows an increase in the impedance to flow values as expressed by an increase of pulsatility index of the umbilical artery but also of the aorta and the renal artery. The increase of the vascular resistance of the aorta is probably related to different factors, including the increase in vascular impedance in the umbilico-placental vessels and arterial vasoconstriction of peripheral vessels due to progressive hypoxemia. During this phase, it is possible to observe some hemodynamic modifications which involve the whole fetal organism. These are related to the substantial redistribution of the cardiac output that goes in the direction of the tissues which are important for fetal

survival. The inversion of cerebro-placental ratio, called "brain sparing", is the most evident hemodynamic effect. In this stage a statistically significant increase of the blood flow and a decrease of the resistance in all the cerebral vessels examined can be documented. At the same time, due to the hemodynamic redistribution, a decrease of the peripheral flow in the umbilical artery, abdominal aorta, renal artery, femoral artery and other vessels, along with high impedance to flow values can be observed.

During this stage, the pulsatility index of the umbilical artery and of the fetal aorta is elevated but Doppler velocimetry frequency values continue to be positive throughout the whole cardiac cycle, even in the end-diastolic phase. On the other hand, it is possible to find high velocity frequencies during diastole in all cerebral vessels, suggesting an increase of the fetal cerebral blood flow.

The following phase, the so called advanced stage of fetal hemodynamic redistribution, is essentially characterized by a further increase in the impedance to flow in the umbilical artery, the fetal aorta and the renal artery. Looking at the umbilical artery flow velocity profile, a decrease of the diastolic frequencies is observed progressing towards the absence of diastolic flow. End-diastolic frequency disappears first, but subsequently the lack of blood flow is evident in the whole diastolic phase. Usually this occurs when 80% of villi arterioles are occluded.

In the decompensatory phase the cardiac output and the peak velocity of the main arterial trunks gradually decline and, as a consequence, cardiac filling is impaired, suggesting a progressive deterioration of cardiac function. Therefore, these factors cause changes that induce hemodynamic alterations in all cardio-vascular districts (intracardiac, arterial and venous districts). The incipient heart failure produces a decrease cardiac output which causes a decrease in the peak velocity of the outflow tracts leading to the reverse flow in the aorta, in the umbilical artery and, finally, as a terminal sign, in many other arterial vessels such as the cerebral vessels. During this phase, the increased viscosity of the fetal blood, the decrease in cardiac output and, probably the cerebral edema all tend to produce a decrease of brain perfusion, as shown by the decrease of blood velocity especially during diastole and, thus, the disappearance of the "brain sparing effect".

The biophysical profile in multiple pregnancy

The number of reports on the usefulness of the fetal biophysical profile in multiple pregnancy are few. Medina demonstrated that the use of Manning's sonographic criteria to predict still birth had a sensitivity of 66.7%, a specificity of 98.8%, a positive predictive value of 50% and a negative predictive value of 99.4%.

The biophysical profile has been recommended in high-order multiple gestations when cardiotocography is technically difficult to perform. However, the biophysical profile can be difficult too, because of difficult assessment of the amniotic fluid volume. The presence of synchronous patterns of fetal activity might also interfere in interpretation, because gross body movements, breathing movements and accelerations of the fetal heart independent of chorionocoty may be synchronous in 25, 50 and 50-60% respectively.

One of the more difficult variables to assess in multiple pregnancies is the amniotic fluid volume, because abnormalities occur more frequently than in singletons secondary to placental insufficiency, placental vascular anastomoses and maternal hemodynamic alterations. No agreement exists on the optimal sonographic method of evaluating amniotic fluid volume in multiple pregnancies, and no method has been validated for predicting perinatal outcome in multiple gestation. Chau and colleagues found that the AFI, the vertical depths and the two diameter pockets measured at 2 week interval were not significantly different between dichorionic and monochorionic pregnancies. Furthermore, the intraobserver variation in evaluating the amniotic fluid volume in diamniotic twin pregnancy was about 2-3%, approximately the figure cited for singleton pregnancies. The accuracy of the 2 by 2 cm pocket as a cut off value for low amniotic fluid volume in twin pregnancies was studied by Magann and associates. The sensitivity was 6.1%, the specificity 98.8%, the positive predictive value 66.6% and the negative predictive value 73.5%.

Techniques of intrapartum fetal surveillance

Cardiotocography

Continuous fetal heart rate (FHR) and uterine contraction recording (cardiotocography or CTG) is widely used to assess fetal well being during labour. This method has, however, certain limitations. A normal CTG trace reflects optimal fetal oxygenation and is of reassurance regarding fetal conditions. In contrast the significance

of FHR changes is often unclear and therefore difficult to interpret. In the clinical scenario, this can result in unnecessary interventions for suspected fetal hypoxia or inappropriate delay in action with potentially disastrous consequences for the fetus. Some of these difficulties can be overcome by a better training of medical and midwifery staff. Evidence also suggests that the use of expert systems for decision making would provide a valuable contribution in improving the detection and clinical management of cases with abnormal CTG patterns. However, it is also evident that there are situations in which the CTG changes are not specific enough for the presence of fetal hypoxia and additional information is necessary for appropriate decision making.

Thus the limitations of cardiotocography in the term fetus are mainly linked to the difficulty of interpretation of abnormal fetal heart rate patterns and to the poor specificity of the technique in identifying threatening hypoxia. Furthermore, twin pregnancy are often complicated by prematurity. Assessment of fetal well being in the preterm fetus by analysis of the fetal heart rate presents, in addition to the limitations described, further and specific difficulties. The antepartum non-stress test, of recognised value in the term fetuses, is of less well defined value in the preterm fetus, due to greater uncertainty in the relationship between baseline heart rate, reactivity and fetal conditions.

The interpretation of fetal heart rate patterns of the preterm fetus, is also complicated by the impact of specific drugs more frequently used in women with threatened or actual preterm labour. It is well known, for example, that the administration of steroids or magnesium sulphate exert a negative effect on fetal heart rate variability, and that administration of beta-receptor agonists affects both fetal heart rate variability and baseline heart rate. The assessment of fetal well being in the preterm fetus by electronic fetal monitoring therefore requires further studies to develop specific interpretative criteria considering the specific physiological aspects of the maturing fetus.

Another problem related to cardiotocographic fetal monitoring in twin pregnancy is that linked to the difficulty of obtaining a reliable dual tracing. This difficulty can give rise to errors linked to the double recording of the same heart rate or in the inadvertent recording of maternal heart rate that can be erroneously interpreted as fetal. When possible it is advisable to record the heart rate of the first twin by a scalp clip.

The ST waveform analysis of the fetal electrocardiogram

ST analysis has emerged not as an alternative to cardiotocography but as a support tool to allow more accurate interpretation of intrapartum events. The fetal ECG is readily obtainable during labour from the same scalp electrode used to obtain the fetal heart rate utilizing a dedicated CTG plus fetal ECG monitor (STAN® S 21, Neoventa Medical AB, Gothenburg, Sweden).

Numerous experimental animal studies have clarified the pathophysiology of ST waveform changes of the fetal ECG during hypoxia.

The evidence from experimental work indicate that ST waveform elevation reflects compensated myocardial stress and a switch to anaerobic myocardial metabolism. A progressive rise in T/QRS ratio represents continuing anaerobic metabolism with a risk of eventual decompensation due to depletion of myocardial glycogen stores and a progressive metabolic acidosis. Persistently biphasic and negative waveform changes indicate myocardial decompensation as a result of direct myocardial ischemic hypoxia. Clinical analysis of ST waveform changes is assisted by a specifically developed computerized ST log function that provide direct statements on specific significant ST events, to provide additional user support. This pathophysiological model of interpretation has led to the development of specific clinical action guidelines that have been tested in several observational and randomized control studies. These studies demonstrate the high sensitivity of CTG+ST to predict fetal acidosis, associated with a significant increase in positive predictive values as compared with CTG only.

The results from the recent Swedish randomized trial on CTG alone versus CTG+ST analysis (4495 cases) showed in the CTG+ST arm of the trial a 60% reduction in the number of cases with metabolic acidosis (cord artery pH<7,05 and base deficit >12mmol/l) accompanied by a 25% reduction in operative interventions for fetal distress as compared with the CTG only arm, with no increase in operative deliveries for other reasons. The trial protocol allowed for an interim analysis after 1600 cases. This analysis showed frequent breaches of

protocol as clinical management in the CTG+ST arm was conducted according to the "old" CTG information. The result of this lack of compliance was not only more operative interventions but also babies being exposed to unnecessary intrauterine hypoxia with two babies requiring neonatal intensive care.

After retraining and enhanced experience with ST analysis that allowed a more rigorous application of the CTG+ST clinical action protocol, it was possible to obtain in the second half of the trial an even more pronounced reduction in metabolic acidosis (-75%) with no babies admitted to NICU and a decrease of operative delivery rate for fetal distress of 44%. These results confirm the capacity of ST waveform analysis to provide diagnostic information on developing hypoxia during labour that can lead to a significant improvement in fetal outcome.

Conclusions

The challenge of obstetric surveillance is to identify those fetuses whose physiological defence mechanisms are compromised so that the obstetrician is able to act before decompensation has occurred. During the antenatal period, the evaluation of fetal hemodynamic adaptation to hypoxemia and the assessment of its chronological evolution by Doppler technology is crucial. This assists in planning appropriate obstetrical management and in reducing the risks of fetal damage.

Inadequate data exists to establish the value of the biophysical profile in multiple gestations. It appears that the biophysical score cannot differentiate between distressed and non-distressed fetuses in the same pregnancy. Therefore, an equivocal biophysical profile has limited value in predicting fetal distress in multiple pregnancies despite a high negative predictive value. Accordingly serial assessment of fetal well being should include all methods available: the non-stress test, the biophysical profile and Doppler velocimetry.

During intrapartum period, the relative inaccessibility of the fetus and the complexity of the pathophysiology of fetal oxygenation make it difficult to obtain and interpret information on fetal response to the stress of labor. Due to the limitations of cardiotocography, additional information is required for an appropriate decision making during labor. The results of clinical randomized studies show the capacity of modern technology applied to fetal surveillance, and in particular the analysis of fetal electrocardiogram in term fetuses, to provide useful additional information that can improve our ability to interpret fetal reactions to labor events.

A significant improvement in fetal surveillance, particularly in multiple pregnancies, is related not only to the availability of more specific information but also on the capacity of making the better use of the information available. This requires clinical skills, knowledge of fetal physiology and understanding of the technical basis and limitations of the methodologies of monitoring used.

References

1. Greene KR, Rosén KG. Intrapartum asphyxia. In: Fetal and neonatal neurology and neurosurgery. Levene and Lilford ed. Churchill Livingstone, 1995.
2. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-59.
3. Rosén KG, Murphy K. How to assess fetal metabolic acidosis from cord samples. *J Perinat Med* 1991; 19: 221-226.
4. Jauniaux E., Jurkovic D., Campbell S., Hustin J. Doppler ultrasonographic features of the developing placental circulation: correlation with anatomic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:585-7.
5. Warwick B.G., Trudinger B.J., Baird P.J. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:31-38.
6. Nordenvall M., Ullberg U., Laurin J., Lingman G., Sandstedt B., Ulmsten U. Placental morphology in relation to umbilical artery blood velocity waveforms. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1991; 40:179-190.
7. Trudinger B.J., Warwick B.G., Colleen M.C. Utero-placental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:39-45.
8. Trudinger B.J., Warwick B.G., Colleen M.C. Flow velocity waveforms in maternal utero placental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:155-63.
9. Trudinger B.J., Warwick B.G., Colleen M.C., Bombardieri J., Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:23-30.
10. Trudinger B.J., Stevens D., Connelly A., Hales J.R.S., Alexander G., Bradley L., et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of the embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1443-8.
11. Mari G., Deter R.L. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1262-70.

12. Veille J.C., Penry M. Effect of maternal administration of 3% carbon dioxide on umbilical artery and fetal renal and middle cerebral artery Doppler waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1668-71.
13. Luzi G., Coata G., Caserta G., Cosmi E.V., Di Renzo G.C. Doppler velocimetry of different section of the fetal umbilical artery in relation to perinatal outcome. *J Perinat Med* 1996; 24:327-34.
14. Clerici G., Luzi G., Di Renzo G.C. Cerebral circulation from healthy to IUGR and distressed fetus: what happens and how we can explain it. In Kurjak A., Di Renzo G.C. *Modern methods of the assessment of fetal and neonatal brain* CIC Int eds. 1996: 36-50.
15. Bilardo C.M., Snijders R.M., Campbell S., Nicolaides K.H. Doppler study of fetal circulation during long-term maternal hyperoxygenation for severe early onset intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 250-57.
16. Scherjon S.A., Smolders-DeHaas H., Kok J.H., Zonderwan H.A. The "brain sparing" effect: Antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:169-75.
17. Weiner Z., Farmakides G., Schulman H., Penny B. Central peripheral hemodynamic changes in fetuses with absent end-diastolic velocity in umbilical artery: Correlation with computerized fetal heart rate pattern. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 509-15.
18. Van Den Wijngaard, Groenenberg I.A.L., Wladimiroff J.W., Hop W.C.J. Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:845-49.
19. Sepulveda W., Shennan A.H., Peek M.J. Reverse end-diastolic flow in the middle cerebral artery: an agonal pattern in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1645-7.
20. Greene KR. Intrapartum fetal monitoring: CTG, ECG and fetal blood sampling. In *Fetal Medicine: basic science and clinical practice*. Rodeck and Whittle ed. Churchill Livingstone, 2000.
21. Cohn HE, Sachs EJ, Heymann MA, Rudolph AM. Cardiovascular responses to hypoxaemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynaecol* 1974, 120: 817-824.
22. Rurak DW, Richardson BS, Patrick JE, Carmichael L Homan J. Oxygen consumption in the fetal lamb during sustained hypoxaemia with progressive acidemia. *Am J Physiol* 1990; 258: 1108-15.
23. Dawes GS, Mott JC, Shelley HJ. The importance of cardiac glycogen for the maintenance of life in foetal lambs and newborn animals during anoxia. *J Physiol* 1959; 146: 516-538.
24. FIGO guidelines for the use of fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet* 1987; 25: 159-167.
25. Larsen JF. Why has conventional intrapartum cardiotocography not given the expected results? *J Perinat Med* 1996; 24: 15-23.
26. Greene KR. Intelligent fetal heart rate computer systems in intrapartum surveillance. *Current Opinion in Obstetrics & Gynaecology* 1996; 8: 123-127.
27. Lindecrantz K, Lilja H, Widmark C, Rosén KG: The fetal ECG during labour. A suggested standard. *J Biomed Eng* 1988; 10: 351-353.
28. Rosén KG, Isaksson O. Alterations in fetal heart rate and ECG correlated to glycogen, creatine phosphate and ATP levels during graded hypoxia. *Biol Neonate* 1976; 30: 17-24.
29. Rosén KG, Dagbjartsson A, Henriksson BA, Lagercrantz H, Kjellmer I. The relationship between circulating catecholamines and ST waveform in the fetal lamb electrocardiogram during hypoxia. *Am J Obstet Gynaecol* 1984; 149:190-195.
30. Widmark C, Jansson T, Lindecrantz K, Rosén KG. ECG waveform, short term heart rate variability and plasma catecholamine concentrations in response to hypoxia in intrauterine growth retarded guinea pig fetuses. *J Develop Physiol* 1991; 15: 161-168.
31. Rosén KG, Luzietti R. Intrapartum fetal monitoring: its basis and current developments. *Prenat Neonat Med* 2000;5:1-14
32. Arulkumaran S, Lilja H, Lindecrantz K, Ratnam SS, Thavarasah AS, Rosén KG Fetal ECG waveform analysis should improve fetal surveillance in labour. *J Perinat Med* 1990; 18: 13-22.
33. Luzietti R, Erkkola R, Hasbargen U, Mattsson L, Thoulon J-M, Rosén KG. European community multi-center trial "Fetal ECG analysis during labour": ST plus CTG analysis. *J Perinat Med* 1999; 27: 431-440.
34. Luzietti R, Rosén KG. ST waveform analysis of the fetal ECG and intrapartum hypoxia. XVII European Congress of Perinatal Medicine. *Prenat Neonat Med*. 2000;5 (2):30.
35. Westgate J, Harris M, Curnow JSH, Greene KR. Plymouth randomised trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring: 2,400 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1151-1160.
36. Amer-Wählin I, Norén H, Hellsten C et al. Randomised controlled trial of CTG versus CTG+ST analysis of the fetal ECG. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 35.
37. Lodeiro JG, Vintzileos AM, Feinstein SJ, Campbell WA, Nochimson DJ. Fetal biophysical profile in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1986;67:824-7.
38. Medina D, Vargas N, Bustos JC, Cadima R, Lavarello C. Biophysical profile in twin pregnancy: prospective study. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994;59:343-8.
39. Zimmer EZ, Goldstein I, Alglay S. Simultaneous recording of fetal breathing movements and body movements in twin pregnancy. *J Perinat Med* 1988;16:109-12.
40. Elliot JP, Finberg HJ. Biophysical profile testing as an indicator of fetal well-being in high-order multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:508-12.
41. Chau AC, Kjos SL, Kovacs BW. Ultrasonographic measurement of amniotic fluid volume in normal diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1003-7
42. Magann EF, Nevils BG, Chauhan SP, Whitworth NS, Klausen JH, Morrison JC. Low amniotic fluid volume is poorly identified in singleton and twin pregnancies using the 2 x 2w cm pocket technique of the biophysical profile. South

PRETERM LABOR IN MULTIPLES: ARE WE DOING ENOUGH?

Isaac Blickstein, MD

Dept. of Obstetrics and Gynecology, Kaplan Medical Center, Rehovot, Israel

blick@netvision.net.il

All mothers of multiples are at considerably greater risk of preterm labor and delivery, and, quite often, preterm contractions with or without cervical changes necessitate tocolytic treatment. Many prophylactic measures, including progestatives, cervical sutures (cerclage), beta-sympathomimetics, forced bed rest, and hospitalization, were proposed to reduce the preterm birth rates. Regrettably, all *prophylactic* measures failed to significantly reduce this common complication of multiple pregnancy. Nevertheless, expecting mothers of multiples are frequently asked to leave work and to conduct a more sedentary lifestyle.

The population-based analysis of Alexander et al,¹ the more recent data of Ventura et al,² and the Matched Multiple Birth Files derived by National Center for Health Statistics³ demonstrate the axiomatic concept that triplets fare worse than twins, both in terms of gestational duration and birth weight.³ In particular, triplets are over-representation among extremely LBW (less than 1000 g, ELBW) infants, whereby the risk is 10 times higher than that in the general population.^{4,5} We calculated the odds of delivering one, two, or three ELBW triplet infants by parity. The odds of having at least one ELBW triplet were 1: 9, with significantly higher odds among nulliparas (1:8) than among multiparas (1:14).⁶ The odds of having at least two ELBW triplets were 1:20, with significantly higher odds among nulliparas (1:16) compared to multiparas (1:31). In 100 sets, all three infants were ELBW, without significant difference between nulliparas and multiparas (3.4 vs. 2.5%).⁶ A similar study was carried out in twins, but at this time the risk was assessed for having one or two very LBW (<1500 g, VLBW) twins.⁷ The overall risk of having at least one VLBW twin is almost the same as having one ELBW triplet (1:9). However, the difference between being very and extremely LBW is that the latter is associated with significant morbidity, namely 24 to 25 % major neurological abnormalities, 37 to 42 % subnormal (<70) Bayley Mental Developmental Index, and 29 % of subnormal (<70) Psychomotor Developmental Index among ELBW infants.^{5,8}

At the same time that that prophylactic measures to reduce prematurity among multiples seem futile, modern neonatal intensive care units have almost 100% survival rates for infants delivered at more than 28 weeks. This fact makes this gestational age a clinical target in the management of multiples. As a result, it was proposed that one should aim for a realistic gestational age at which neonatal mortality is lowest, rather than postponing triplet births until "term" or until the average gestational age. [Papiernik E, The 13th Workshop on Multiple Pregnancy, Porto, Portugal, June 2000, unpublished].

It is unknown to which extent are we able to change the natural distribution of gestational ages or birth weight in triplets. A recent study by the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) found, surprisingly, that triplets born to older mothers actually fare better than triplets born to younger mothers, a pattern that was not recognized in singletons and twins⁹ Of importance, however, is the observation that this trend was found primarily in women who are more likely to conceive using assisted reproduction, and as the authors note, these women are likely to receive better prenatal care, and their infants are likely to receive a high

9. Zhang J, Meikle S, Grainger DA, Trumble A. Multifetal pregnancy in older women and perinatal outcome. *Fertility and Sterility* 2002; 78:562-8.
10. Blickstein I, Keith LG. Aging, twinning, and perinatal outcome. *Fertility and Sterility* 2003; 79:661.
11. Blickstein I, Jacques DL. The Maria triplet database: 1988-2000. In: Keith LG, Blickstein I. *Triplet pregnancies and their consequences*. New York: The Parthenon Publishing Group; 2002. pp.267-291.
12. Keith LG, Goldman RD, Breborowicz G, Blickstein I. Triplet pregnancies in mothers age 40 or older: A matched control study, *J Reprod Med* 2004; 49:683-688.
13. Luke B, Bryan E, Sweetland C, Leurgans S, Keith L. Prenatal weight gain and the birth weight of triplets. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 1995; 44:81-91.
14. Luke B, Nugent, van de Van C, Martin D, O'Sullivan MJ, Eardley S, Witter F, Maudli J, Newman RB. The association between maternal factors and perinatal outcomes in triplet pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; 187: 752-7.
15. Luke B. Maternal Nutrition. In: Newman RB, Luke B (eds) *Multifetal pregnancy*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. pp. 192-219.
16. Blickstein I, Rhea DJ, Keith LG. The likelihood of adverse outcomes in triplet pregnancies estimated by pregravid maternal characteristics. *Fertil Steril* 2004;81:1079-82.

standard of care as newborns.⁹ Consequently, it appears that the special attention, which all multiples deserve, may be the prerogative of mothers of the affluent social class.¹⁰ The finding of Zhang et al⁹ supports previous findings from an extensive study of more than 3200 triplet sets.^{11,12} The comparison of Matria triplet pregnancies – a company that specializes in providing outpatient surveillance to privately insured women with high-risk pregnancies – with the United States data from the NCHS Matched Multiple Data File revealed 50% fewer extremely premature triplets (<28 weeks) and 17.7% more deliveries at 28-32 and 33-36 weeks in the former group.¹¹

Another potential way to reduce prematurity, comes from the study of Luke et al who reported that maternal weight gain early during pregnancy may improve outcomes of triplets.¹³⁻¹⁴ When the greater nutritional requirements due to greater need and metabolism are appropriately met, improved outcomes have been seen in prolonging length of gestation and in larger birth weights.¹³⁻¹⁴ The recommended daily calories intake for a pregnant woman carrying triplets is more than twice than that for the non-pregnant state, 80% that of a singleton pregnancy, and 30% more than during a twin gestation.¹⁵ Moreover, it has been emphasized that early weight gain is more important because there is not enough time to gain weight during the shorter triplet gestation. One must realize, however, that nausea and vomiting are more frequent during early stages of triplet gestations, and therefore, adequate maternal weight gain is even more difficult. Since the desired weight gain seems difficult to attain, we looked at the real weight gain of more than 3200 mothers of triplets, and showed 40% of normally built women gained less than the average mother of triplets that irrespective of parity and timing of referral to special care. [Sharma G, Kalish RB, Rhea DJ, Keith LG, Blickstein I; unpublished]. Regardless, mothers of triplets who gained weight gain more than the average had significantly lower frequencies of VLBW of infants.

Finally, numerous studies described an "ideal" female phenotype selected by Nature to have twins, and characterized by being older, parous, heavily built, and with a familial or racial predisposition. Because triplets are very rare in spontaneous conceptions, it is unknown if the same phenotype also describes mothers of triplets. It goes without saying that iatrogenic pregnancies – which cause the majority of triplets – occur in women who are less "ideal" to carry twins, and surely less "ideal" to carry triplets. We recently estimated the likelihood of adverse outcomes in 2,887 triplet sets by a score comprising pregravid maternal characteristics.¹⁶ A scoring system was constructed, assigning 1 point for the presence of a risk factor (nulliparity, stature <165 cm, and age <35 years) and 0 for the absence of a risk factor. We identified 18% of triplets' mothers (score 3) in whom the likelihood for adverse results (total triplet birth weight <4,500 and delivery at 27-32 weeks) is 50%-90% higher and the likelihood for optimal results (total triplet birth weight >6,000 g and delivery at >32 weeks) is 40% to 70% lower than background rates. It could be envisioned that a pregravid maternal profile could estimate the likelihood of adverse outcomes and be used for consulting patients at risk of having or carrying a triplet pregnancy.

References

1. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clinical Obstetric and Gynecology* 1998;41:114-25.
2. Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ, Park MM. Births: final data for 1998. *National Vital Statistics Report* 2000;28:1-100.
3. Martin JA, Curtin SA, Saulnier ML, Mousavi J. The Matched Multiple Birth File. CD-ROM Series 21, No. 12. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2000.
4. Keith LG, Oleszczuk JJ. Triplet births in the United States. An epidemic of high-risk pregnancies. *Journal of Reproductive Medicine* 2002; 47:259-265.
5. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*, 2000; 105:1216-26.
6. Blickstein I, Jacques DL, Keith LG. The odds of delivering one, two or three extremely low birth weight (<1000 g) triplet infants. *Journal of Perinatal Medicine* 2002; 30: 359-63.
7. Blickstein I, Goldman RD, Mazkereth R. Risk for one or two very low birth weight twins: A population study. *Obstetrics and Gynecology* 2000; 96:400-2.
8. Hack M, Willson-Costello D, Friedman H, et al. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g. *Archives of Pediatric and Adolescence Medicine* 2000; 154:725-31.

DUCTUS VENOSUS IN THE MANAGEMENT OF MULTIPLE PREGNANCIES

Alexandra Matias, MD PhD, Nuno Montenegro MD PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, S. João Hospital, Medicine Faculty of Porto, Porto, Portugal
almatias@mail.telepac.pt

While accounting for only 2.5% of the population, twins are responsible for 12.6% of the perinatal mortality. In the particular case of monochorionic twinning the fetal loss rate is even more relevant and there is an increased risk of adverse perinatal outcome. Therefore targeted surveillance of monochorionic twins at earlier stages of gestation could anticipate and provide timely management of the pregnancies at risk of one of the most devastating type-specific complications: twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS).

Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) is the most common complication of monochorionic twin pregnancies, affecting approximately 10% of all such pregnancies (Cincotta and Fisk, 1997). With an estimated 18.000 monochorionic births per year in the United States, roughly 2000 of these patients will be affected with TTTS. By way of intertwin vascular connections, blood is transfused from the donor, who becomes growth-restricted and develops oligohydramnios, to the recipient, who develops circulatory overload and responds with polyuria resulting in polyhydramnios. Ultimately this reflects a circulatory imbalance.

The consensus is that monochorionic monoamniotic placentas and 95-98% of monochorionic diamniotic placentas have anastomoses. A paucity of vascular anastomoses, especially if the overall flow is unidirectional, increases the risk for the development of TTTS due to uncompensated arteriovenous flow from recipient to donor (Bajoria et al, 1995). Certain vascular patterns may be more common in monochorionic twins developing TTTS but other factors including discordant/asymmetrical chorion development must also be considered.

√ Nuchal Translucency

Data gathered from the literature show that increased nuchal translucency thickness (NT) at 10-14 weeks of gestation was found twice as much as in monochorionic than in singleton pregnancies, and the likelihood ratio of developing twin-to-twin transfusion syndrome in those twins with increased NT was 3.5 (Sebire et al, 1997, 2000). Considering that monochorionic pregnancies do not show a higher prevalence of chromosomal abnormalities, the higher prevalence of increased NT in those twins could be ascribed to cardiac dysfunction. With advancing gestation, this transient heart failure eventually resolves with increased diuresis and ventricular compliance.

It would clearly be a major advance if the sequence of events could be anticipated as early as the first trimester of pregnancy based on indirect signs of haemodynamic compromise (Matias et al, 2000, 2005).

But can the characteristic circulatory imbalance of TTTS, fully expressed later in pregnancy, disclose indirect signs of cardiac dysfunction in early stages of gestation?

√ Ductus Venosus Flowmetry

Ductus venosus (DV) is a fetal structure shunting the blood from the umbilical vein to the inferior vena cava and foramen ovale, bypassing the hepatic circulation (Montenegro et al, 1997a). This structure enables the well-oxygenated blood originating from the placenta to course almost directly to the left atrium, and thence to the left ventricle and ascending aorta, favouring flow to the fetal brain and trunk.

Alterations in the fetal venous return blood flow have been described during the second and third trimesters of pregnancy in association with hemodynamic deterioration, namely in cases of absent or reversed end-diastolic (ARED) flow in the umbilical artery (UA), end-stage fetal hypoxia or increased right ventricular afterload (Kiserud et al, 1994), or in the presence of cardiac anomalies (Kiserud et al, 1993). It is well recognised, however, that in most forms of major structural heart defect, fetal well-being is not markedly affected and overt evidence of cardiac dysfunction is not a usual finding. In hearts with markedly impaired diastolic function, atrial contraction occurs against increased impedance to forward flow. The proportion of blood ejected retrogradely into the great veins is greater than when ventricular filling is unimpaired and this explains the transient flow reversal in the ductus venosus that constitutes the negative A-wave.

The introduction of transvaginal Colour Doppler ultrasound has allowed venous return assessment in early late first- and second-trimesters of human pregnancy. Vascular haemodynamics studies from our group in fetuses with increased NT at 10-14 weeks demonstrated that abnormal flow in DV was more frequently recorded in fetuses with chromosomopathies (Montenegro et al, 1997b, Matias et al, 1998), with or without cardiac defects (Areias et al, 1998, Matias et al, 1999), probably related to heart strain. These findings are in good agreement with the overt haemodynamic alterations found in TTTS later in pregnancy (Matias et al, 2000, 2005). Therefore, strong evidence suggests that increased NT along with abnormal flow in the DV, even in the presence of a normal karyotype, may be early signs of cardiac impairment or defect (Montenegro et al, 1997b, Matias et al, 1998, 1999) (Figures 1 and 2).

During a four-year period 55 mono chorionic diamniotic pregnancies were identified in our Ultrasound Unit during routine ultrasonographic assessment at 11-14 weeks of gestation. Nuchal translucency and Doppler blood flow waveforms in the DV were recorded in both twins between 11-14 weeks of gestation. TTTS was recorded in those fetuses which combined increased NT and abnormal flow in the DV. Until now, in all cases with both discrepant NT and abnormal blood flow in the DV, TTTS eventually developed. Whenever NTs were discrepant but with normal flow in the DV, no cases of TTTS were found (Figures 1 and 2).

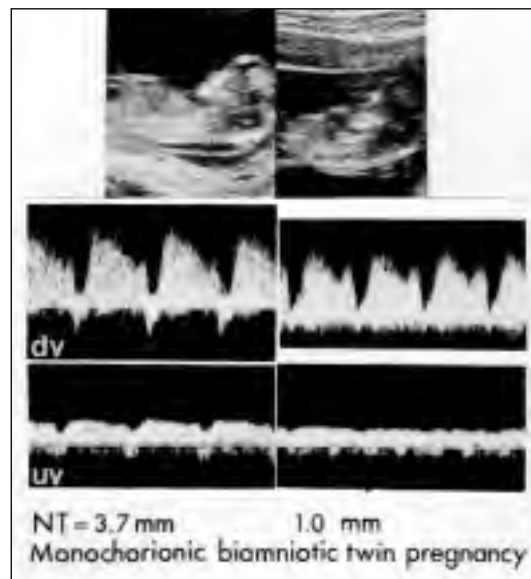


Figure 1. A mono chorionic diamniotic twin pregnancy was established at 12 weeks of gestation (case 3). Doppler blood flow waveforms in both fetuses were obtained in the umbilical vein (UV) and ductus venosus (DV) in the same scan. A nuchal translucency (NT) discrepancy was noted (NT=3.7/1.0 mm). The fetus with increased nuchal translucency shows an inverted A-wave in the DV and dichrotic pulsatility in the UV. TTTS developed at 17 weeks and the patient was referred for laser ablation of anastomosis (with permission from Twin Research).

Acute polyhydramnios/oligohydramnios sequence in the second trimester of pregnancy occurred in four out of 55 cases of mono chorionic twin pregnancies. Three cases shared two characteristics: increased NT thickness in at least one of the fetuses and abnormal DV flow. In the fourth case, though NTs were similar, there was abnormal flow in the ductus venosus of one fetus. In the other 15 cases, in which one of the fetuses presented

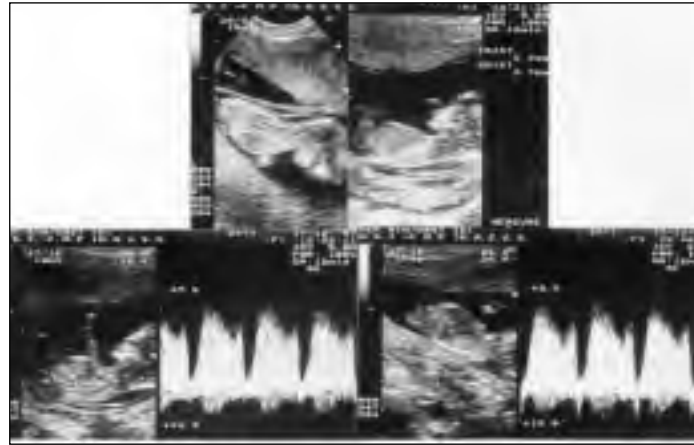


Figure 2. A monozygotic diamniotic twin pregnancy was established at 12 weeks of gestation (case 1). Doppler blood flow waveforms in both fetuses were obtained in the ductus venosus (DV). A discrete nuchal translucency (NT) discrepancy was noted (NT=3.3/3.7 mm). The fetus with the highest nuchal translucency shows an inverted A-wave in the DV and later developed signs of TTTS at 18 weeks of gestation.

increased NT thickness but normal flow in the DV, no signs of TTTS were recorded throughout pregnancy. The remaining cases with normal NT and normal findings in the DV were uneventful. In one case, NTs were discrepant and DV flow was abnormal in one of the fetuses, but only growth discordance >20% was detected at birth.

It is widely accepted that alterations in cardiac hemodynamics leading to cardiac failure are accurately described by alterations in venous blood flow waveform patterns: the abnormal pulsatility pattern consists of increased velocity of blood flow away from the heart during atrial contraction and has been reported in the fetus with heart failure (Montenegro et al, 1997b, Matias et al, 1998, 1999). Further transmission of the venous pulsations into the portal and umbilical circulations correlates with increasing cardiac compromise. The most striking feature is the reduced or reversed velocity during atrial contraction in the DV. In fetuses with congenital heart defects, growth restriction and TTTS as well as in our series this particular haemodynamic alteration seems to reflect impaired cardiac performance and appears as a sign of ominous prognosis.

Hecher and coworkers (1995 a, b) found highly pulsatile venous waveforms in the recipient with fully established TTTS. Umbilical vein pulsations correlated to atrial contraction and absent or reversed flow during atrial contraction in the DV are signs of congestive heart failure due to hypervolemia and increased preload from placental vascular anastomotic transfusion. Zosmer et al proposed that cardiac dysfunction may be induced in utero by sustained strain upon the heart by TTTS, predominantly affecting the right ventricle, and, in fact, some surviving twins of TTTS show a persistent right ventricular tract obstruction (functional pulmonary stenosis) and pulmonary hypertension in the neonatal period, which may be aggravated by systolic right ventricular dysfunction. Diastolic abnormalities were also described in the right ventricle, with abnormal filling patterns, prolonged isovolumic relaxation time and abnormal flow patterns in the inferior vena cava and ductus venosus.

Our results are in good agreement with the evidence that increased NT thickness along with abnormal flow in the DV, even in the presence of a normal karyotype, may be early signs of cardiac impairment or defect. Following the same rationale, the underlying haemodynamic changes associated with TTTS may manifest as increased NT thickness in the recipient between 10 and 14 weeks of gestation (Matias et al, 2000, 2005) as a consequence of heart failure due to hypervolemia. With advancing gestation, this transient heart failure may resolve due to increased diuresis and ventricular compliance. This is not surprising with the sphincter-like ductus venosus being known as a crucial distributor of well-oxygenated umbilical venous blood to the coronary and cerebral circulations. In fact, DV appreciation as a regulatory shunt can add valuable information to fetal venous haemodynamic evaluation. Blood flow in the ductus venosus is characterised by high velocity during ventricular systole (S-wave) and diastole (D-wave) and the presence of forward flow throughout the cardiac cycle. Only in the presence of cardiac failure, with or without cardiac defects, when end-diastolic pressure becomes elevated, does atrial systole produce large atrial pressure waves and cause reversal in the atrial waveform of ductus venosus.^{5,7,9}

The issue of safety at such a vulnerable gestational period as the first trimester of pregnancy should be mentioned. The Pulsed Doppler mode has the highest energy output, but combining it with much lower energy output modes, such as Colour Doppler and Power Doppler, the identification of vascular structures is easier and the time of fetal exposure to the ultrasound beam will be shorter. As bone ossification is incipient at this stage of pregnancy, the danger of aggressive thermal effects is reduced.

Until now we could only be able to diagnose TTTS in monochorionic pregnancies when fully established by identifying the disparity in fetal size and amniotic fluid volume between donor and recipient. However obstetrical management might be more efficacious if TTTS could be screened in earlier stages of pregnancy. It may well be that the combination of discrepant NT and abnormal venous return at 11-14 weeks of gestation in monochorionic twins represents the warning sign predictive of the subsequent development of TTTS. The usefulness of both first trimester clues should be further investigated in a large multicenter collaborative study. Only then, assessment of both NT and DV flow would turn out to be clinically significant and motivate the ultrasonographer to undertake a closer surveillance of these twins highly prone to develop TTTS. Therefore, positive screening could facilitate timely therapeutic strategies and thus improve outcome of these high risk pregnancies.

Acknowledgments: We are indebted to Dr. Matos Cruz and Alexandra Cadilhe (S. Marcos Hospital, Braga) for referring some of the monochorionic twin pregnancies for assessment at 11-14 weeks. Cases 48, 49 and 50 were a courtesy of Dr. Maria Augusta Rebordão from Garcia d'Orta Hospital (Almada). Case 50 was kindly granted by Dr. Carlinda Cruz and Dulcínea Ramada from Vila da Feira Hospital.

References

1. Cincotta RB, Fisk N. Current thoughts on twin-twin transfusion syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40 (2): 290-302
2. Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 856-63
3. Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 86-9
4. Sebire NJ, Souka A, Skenton H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2008-10
5. Matias A, Montenegro N, Areias J.C. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks? *Twin Res* 2000, 3: 65-70
6. Matias A, Ramalho C, Montenegro N. Search for hemodynamic compromise at 11-14 weeks in monochorionic twin pregnancy: is abnormal flow in the ductus venosus predictive of twin-twin transfusion syndrome? *J Perinatol* 2005 (in publication)
7. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1997a; 23: 171-6
8. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 109-14
9. Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas HG. Ductus venosus blood velocity changes in fetal cardiac diseases. *J Matern Fetal Invest* 1993; 3: 15-20
10. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997b; 10: 265-8
11. Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandão O. Anomalous venous return associated with major chromosomopathies in the late first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998a; 11: 209-13
12. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b; 12: 380-384
13. Areias JC, Matias A, Montenegro N, Brandão O. Early antenatal diagnosis of cardiac defects using transvaginal Doppler ultrasound: new perspectives? *Fetal Diagn Ther* 1998; 13: 111-4
14. Matias A, Huggon I, Areias J.C, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 307-310
15. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K (1995a). Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995; 91: 129-38
16. Hecher K, Ville Y, Snijders R, Nicolaides KH. Doppler studies of the fetal circulation in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995b; 5: 318-24
17. Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk N. Clinical and ecographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin-to-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994; 72: 74-79

FETAL ECHO IN MULTIPLE PREGNANCIES

Julene S Carvalho MD, PhD, FRCPH

Consultant Fetal Cardiologist Brompton Fetal Cardiology, Royal Brompton Hospital

Fetal Medicine Unit, St. George's Hospital, London, UK

j.carvalho@rbh.nthames.nhs.uk

Introduction

Twin gestations account for 1-2% of all pregnancies. Dizygotic twins originate from 2 eggs and are associated with dichorionic, diamniotic pregnancies whereas monozygotic twins originate from mitotic division of one egg and may have monochorionic or dichorionic placentation.¹ Population probabilities are that 30% of twin pregnancies are monozygotic. The type of chorionicity can be determined accurately by ultrasound² while prediction of zygosity is less certain.³ The outcome of multiple pregnancies is greatly affected by chorionicity whereas the effect of zygosity is less clear. Having a shared placenta increases the risk of adverse perinatal outcome thus, efforts should be made to determine chorionicity.¹

Multiple pregnancies and congenital heart disease

In a population based study, twins of the same sex appeared to be at greater risk of congenital anomalies⁴ but it was less clear if this was related to zygosity or chorionicity. More recently, Dube et al showed higher-but no statistical difference in the incidence of major anomalies when comparing monozygotic twins (mono or dichorionic) with dizygotic pairs.¹ Congenital heart defects occur more commonly in monozygotic twins who are monochorionic than in monozygotic dichorionic twins.⁵ In another study a higher incidence of congenital heart disease was shown in twins who are monochorionic diamniotic (~3.8%) compared to that of the general population. In addition, the risk appeared to be higher in those with (6.9%) than in those without (2.3%) associated twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS).⁶ Thus, there is a place to perform detailed fetal echocardiography in monochorionic pregnancies.

Following the diagnosis of a major structural abnormality in a singleton, subsequent pregnancy management may be relatively straightforward. If, however, the pregnancy involves one affected and one unaffected twin, management issues such as termination are more complex.⁷ Counselling is best performed by a combined approach between the fetal cardiologist and most importantly, the obstetric team. Copel et al reviewed their experience of fetal echo in multiple gestations in order to evaluate how the presence of a cardiac defect in one twin affected decision management for the pregnancy.⁸ There were 11 defects in 10 set of twins out of 36 pregnancies studied, 7 of whom were referred because of suspected heart defect. Three fetuses were aneuploid including one set of monozygotic twins with trisomy 18. Three of 8 pregnancies were monochorionic and there were no cases of selective fetocide. The information provided by fetal echocardiography allowed comprehensive family counselling leading to informed decisions regarding intrapartum and neonatal management in a similar fashion to management of a singleton pregnancy given that no termination was performed.

Of growing interest in twins pregnancies however, is the assessment of twin-to-twin transfusion syndrome which is associated with important morbidity and mortality^{9,10} In addition to characterising structural cardiac abnormalities, there also appears to be an important role for fetal echocardiography in assessing cardiac function in these high-risk pregnancies.

Fetal echocardiography and twin-to-twin transfusion syndrome

TTTS is a common, severe complication of monochorionic pregnancies with a quoted incidence that varies from 5-35%^{9;11;12} Its pathophysiology is not fully understood but thought to occur due to vascular connections in the placenta leading to an unbalanced circulation between the twins with shift of blood from one (the donor) to the other (the recipient)^{13;14}

Most dramatic changes occur in the recipient twin and characteristically affect the right ventricle more than the left. Progression of TTTS leads to cardiomegaly, impaired cardiac function and ultimately hydrops. Variable degree of right and left ventricular hypertrophy and dilatation, tricuspid regurgitation and some left ventricular dysfunction have been reported¹ Ventricular dilatation and hypertrophy is thought to be due to increased preload. Some fetuses may show disproportionate degree of hypertrophy. Possible explanations for this may involve the effect of hormones originating in the donor twin that cross the placenta further to affect the recipient twin by increasing its afterload. Examples are the renin-angiotensin system^{16;17} and endothelin-1¹⁸ Angiotensin may also be linked to hypertension seen in the recipient twin¹⁹ which may explain ventricular hypertrophy. Right ventricular outflow tract obstruction is also well documented in the recipient. It can progress during fetal life leading to pulmonary atresia in the most severe cases and may progress further post-natally. The obstruction may be seen at the level of the pulmonary valve and / or muscular subvalvar area.²⁰⁻²²

Characteristically and contrary to the recipient, the donor twin shows no overt cardiac disease^{15;21} More recently however, left ventricular shortening fraction has been shown to be higher in the donor than in the recipient twin, possibly reflecting a response to anemia^{23;24} No intertwin differences in haemodynamic parameters are expected to occur in normal twin pregnancies.²⁵ Raboisson and colleagues have recently shown abnormalities of diastolic function early in the course of TTTS. Myocardial performance indices (MPI, 'Tei index') were shown to be systematically higher in the recipient when compared to the donor twin. The higher MPI values encountered were due to prolongation of the isovolumic relaxation time, in keeping with diastolic abnormalities. At the same time, in the earlier phases of TTTS, indices of systolic function remained normal²⁴ Progressive biventricular hypertrophy (cardiomyopathy) with predominant right ventricular systolic and biventricular diastolic dysfunction have also been shown in the course of TTTS.²⁶ These recent studies may further substantiate the theory of increased afterload being important in the pathophysiology of TTTS.

References

1. Dube J, Dodds L, Armson BA. Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3):579-583.
2. Finberg HJ. The "twin peak" sign: reliable evidence of dichorionic twinning. *J Ultrasound Med* 1992; 11(11):571-577.
3. Scardo JA, Ellings JM, Newman RB. Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5):1376-1380.
4. Layde PM, Erickson JD, Falek A, McCarthy BJ. Congenital malformation in twins. *Am J Hum Genet* 1980; 32(1):69-78.
5. Cameron AH, Edwards JH, Derom R, Thiery M, Boelaert R. The value of twin surveys in the study of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983; 14(5):347-356.
6. Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart* 2002; 88(3):271-277.
7. Blickstein I. Controversial issues in the management of multiple pregnancies. *Twin Res* 2001; 4(3):165-167.
8. Copel JA, Inati M, Green JJ, Hobbins JC, Keinan CS. Fetal echocardiography in multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1(2):111-114.
9. Urig MA, Clewell WH, Elliott JP. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(5 Pt 1):1522-1526.
10. Burke MS. Single fetal demise in twin gestation. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33(1):69-78.
11. Blickstein I. The twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990; 76(4):714-722.
12. Duncan KR, Denbow ML, Fisk NM. The aetiology and management of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17(13):1227-1236.
13. Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(3):856-863.
14. De Lia J, Fisk N, Hecher K, Machin G, Nicolaidis K, Hyett J et al. Twin-to-twin transfusion syndrome--debates on the etiology, natural history and management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(3):210-213.
15. Fesslova V, Villa L, Nava S, Mosca F, Nicolini U. Fetal and neonatal echocardiographic findings in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(4):1056-1062.

16. Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, Lacoste M, Cai Y, Narcy F et al. Twin-to-twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 2000; 156(2):629-636.
17. Mahieu-Caputo D, Muller F, Joly D, Gubler MC, Lebidois J, Fermont L et al. Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: the renin-angiotensin system hypothesis. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(4):241-244.
18. Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14(6):1614-1618.
19. Mahieu-Caputo D, Salomon LJ, Le Bidois J, Fermont L, Brunhes A, Jovet P et al. Fetal hypertension: an insight into the pathogenesis of the twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2003; 23(8):640-645.
20. Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk NM. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994; 72(1):74-79.
21. Lougheed J, Sinclair BG, Fung Kee FK, Bigras JL, Ryan G, Smallhorn JF et al. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1533-1538.
22. Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA, D'Alton ME. Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective, longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 1):557-562.
23. Lachapelle MF, Leduc L, Cote JM, Grignon A, Fouron JC. Potential value of fetal echocardiography in the differential diagnosis of twin pregnancy with presence of polyhydramnios-oligohydramnios syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(2):388-394.
24. Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F et al. Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004; 110(19):3043-3048.
25. Sonesson SE, Fouron JC, Leduc L, Lessard M, Grignon A. Reference values for differences between cardio-circulatory variables of normal twin fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(5):407-412.
26. Barrea C, Alkazaleh F, Ryan G, McCrindle BW, Roberts A, Bigras JL et al. Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 192, 892-902. 2005.

TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION (TRAP) SEQUENCE: BIOLOGY AND MANAGEMENT

Isaac Blickstein, MD

Dept. of Obstetrics and Gynecology, Kaplan Medical Center, Rehovot, Affiliated with the Hadassah-Hebrew University School of Medicine, Jerusalem, Israel

blick@netvision.net.il

Pathophysiology

In the usual setting, blood from the placenta enters the fetal circulation through the umbilical veins and exits via the umbilical artery. Very rarely (1% of MC twins or 1:35,000 births), retrograde or reversed arterial perfusion takes place, from the placenta through the umbilical artery of one of the twins, and the twin with the reversed flow receives all of its blood supply from a normal co-twin who gains circulatory predominance—the so-called "pump" twin. This vascular abnormality is termed the twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence.

Whereas the "pump" twin is usually anatomically normal, the heart of the recipient twin is unable to support perfusion of the upper body. Severe reduction anomalies of the upper part of the fetal body are the usual result. Often, these twins lack a heart (acardiac) and head (acephalic), except for a few cases with a rudimentary heart ("hemicardiac"). This is why the TRAP sequence is also called chorioangiopagus parasiticus, and as acardiac twinning.

The TRAP sequence and the twin-twin transfusion syndrome (TTTS) differ in several important aspects. First, in TTTS the shunt is via an arterio-venous anastomosis whereas in TRAP the shunt is via an arterio-arterial connection. Second, the twins in TTTS are usually anatomically normal, whereas in TRAP, the recipient twin is grossly malformed. Finally, the recipient in TTTS suffers from cardiac overload whereas the heart problem in TRAP is present in the donor, who provides for both twins.

Opinions differ whether the underlying pathology is primary cardiac agenesis or cardiac dysmorphogenesis secondary to the reversed flow.¹ Some authors maintain that a lethal heart malformation in early organogenesis – the so-called "cardiac regression sequence" – seems a likely underlying pathology.² An alternative view holds that inadequate perfusion of the recipient twin is responsible for the development of the characteristic anomalies. Given the availability of first trimester sonography, the last word has not been said regarding the pathogenesis of TRAP.³

In 1981, Bieber and co-workers⁴ identified two maternally derived chromosome sets and both maternal histocompatibility antigen haplotypes in the tissues of an acardiac twin. These findings were explained by proposing independent fertilizations, by two different spermatozoa, of a normal haploid ovum and its diploid first-meiotic-division polar body. More recently, however, Fisk et al performed PCR on DNA extraction from 9 sets with the TRAP sequence and calculated that the chance that all acardiac twins resulted from polar body fertilization is <1:100,000.⁵

Despite being anatomically normal, the imposed cardiac overload is a serious threat to the "pump" twin and, if left untreated, it may die in as many as 50 - 75% of cases.¹

Diagnosis

Sonographic imaging during the first trimester usually depicts MC twins, with absent or vague heartbeat in one. In a typical missed abortion case, the size of the embryo/fetus decreases with time, but the size of presumed

missed twin is increasing in the TRAP sequence. Color Doppler studies on the umbilical vessels show the characteristic reversed flow in the acardiac twin. Later in pregnancy, the phenotypic characteristics of the acardiac twin are easily recognized.

Management

The following information should be known before any management decision is made.

- (1) Monoamniotic (MA) variants of MC twinning occurs in only 25% of cases of TRAP sequence.⁶ When TRAP occurs in MA pregnancies, treatment of the TRAP alone does not reduce the risks associated with MA twinning and umbilical cord occlusion with transection of the cord is necessary to avoid subsequent entanglement and demise of the "pump" twin.⁷
- (2) Because anomalies are reported in the pump twins as well it is necessary to exclude malformations to avoid unnecessary invasive treatments.
- (3) The well being of the "pump" twin, especially adequate cardiac function should be established.
- (4) The size of the acardiac mass and its umbilical cord in relation to the size of the "pump" twin should be established in order to choose the most appropriate mode of therapy.

A. Conservative Management

The target of follow-up is the "pump" twin's congestive heart failure, which may lead to polyhydramnios and preterm birth. In one large series of 49 cases, the overall perinatal mortality was 55%, primarily associated with prematurity.⁹ Follow up is performed by serial echocardiographic assessments, the purpose of which is to determine when cardiac function deteriorates.

Perinatal outcomes were strongly related to the ratio of the acardiac and pump-twin's weight: the higher the weight of the acardiac twin the more likely is the development of cardiac insufficiency in the pump twin, with a risk of congestive heart failure of 94% when the acardiac twin weighs more than half that of the "pump" twin.^[8] In the series described by Moore et al, the mean overall ratio of the acardiac to the normal twin weights was 0.52 ± 0.42 ; however, the ratio for patients delivered <34 weeks was 60 vs. 29% ($p < 0.04$). In one quarter of the cases, the twin-weight ratio was >0.7 and the incidence of preterm births in these cases was 90%. As the fetal indices used for sonographic estimations of fetal weight are not applicable to acardiac twins, the authors proposed the following equation:

$$\text{Weight (g)} = 1.2 L^2 - 1.7L$$

where L = longest dimension of the acardiac mass.⁹ Rough estimation of the weight of the acardiac twin can be done by comparing the abdominal circumferences of the twins, or by applying any formula that estimates the size of an ellipsoid.

When the acardiac to the normal twin weights ratio is low, delivery at term or near term can be expected. However, when the weights ratio is high, the cardiac dysfunction of the "pump" twin may indicate early delivery.

In a recent publication on 10 cases managed expectantly, Sullivan et al⁹ reported on nine women who delivered of healthy "pump" twins (one neonatal death), at a mean gestational age of 34.2 weeks, and mean weights of the "pump" and acardiac twins of 2279 and 1372 g, respectively.

B. Invasive Procedures

In the past, treatment by selective delivery of the acardiac twin via hysterotomy was advocated.¹⁰ This aggressive modality has been replaced by interruption methods of the blood supply to the acardiac twin. Because of the arrio-arterial shunt in TRAP, the artery must be interrupted, as simple thrombosis is quite difficult to achieve and, if the vein is inadvertently thrombosed, the "pump" twin may suffer from embolization related to the procedure.

Umbilical cord ligation was pioneered by Quintero a decade ago,¹¹ by tying a knot around the umbilical cord of the acardiac twin by a working instrument. This procedure is associated with 70-80% success rate but also entails risks of technical failure (7.6%), premature rupture of membranes (10%) and bleeding. An alternative

approach is endoscopic coagulation of the umbilical cord vessels of the acardiac twin using a Nd-YAG laser,¹² which was successful in cases treated at 17 and 20 weeks, but failed in pregnancies treated at 26 and 28 weeks. Arias et al¹³ reviewed 22 cases treated with invasive procedures. "Pump" twin mortality with endoscopic laser coagulation at ≤ 24 weeks and endoscopic or sonographic-guided umbilical cord ligation >24 weeks was 13.6% in comparison with 50% mortality associated with expectant management. A tailored approach was also proposed, whereby conservative treatment was offered to milder cases whereas larger acardiac twin were offered invasive intervention and cord occlusion.¹⁴ Tsao et al¹⁵ proposed radiofrequency ablation of the vessels in the fetal abdomen at the level of the cord insertion site of the acardiac twin. Energy was applied until termination of blood flow to the acardiac fetus was documented by Doppler ultrasound scanning. No major maternal complications were reported in 13 cases, and 12 out of 13 "pump" twins remained alive and well. Recent review of 207 articles published in the English-language literature identified 32 reports involving 74 cases of acardiac twin treated by invasive techniques.¹⁶ The overall median gestational ages at treatment and delivery were 21 and 36 weeks, respectively, with a median treatment-delivery interval of 13 weeks. The overall "pump" twin survival rate was 76%. Intrafetal ablation was associated with increased gestational duration (37 vs. 32 weeks) and longer median treatment-delivery interval (16 vs. 9.5 weeks) compared with cord occlusion techniques. It was also associated with a lower technical failure rate (13 vs. 35%), lower rate of births or rupture of membranes at <32 weeks (23 vs. 58%) and higher rate of clinical success (77 vs. 50%) compared with cord occlusion techniques. This review suggests that intrafetal ablation is the treatment of choice for acardiac twins.

C. Delivery Considerations

The umbilical cord of the acardiac twin is usually very short, and the diameters of this ovoid shaped mass may be larger than the pelvic outlet or even larger than the 10-12 cm uterine incision performed at cesarean section. Accordingly, it seems reasonable to look out for the welfare of normal twin first. This may be accomplished only during a cesarean section.

Summary

Diagnosis and management of the TRAP sequence has changed since the advent of sonography, echography, Doppler flow analysis, and so-called "minimally invasive" instrumentation. It is now possible to tailor the appropriate management by the inter-twin size ratio as well as by direct echographic assessment of the cardiac function of the "pump" twin. Endoscopes, introduced under fetoscopic or sonographic guidance, are currently available for ligation and/or ablation procedures to interrupt the blood flow to the acardiac twin. Expectant management, under close observation, is at present safer than ever before. Consequently, the chance of survival of the "pump" twin has significantly improved with modern perinatal care.

References

1. Coulam CB, Wright G. First trimester diagnosis of acardiac twins. *Early Pregnancy* 2000;4:261-70.
2. Ersch J, Stallmach T. Cardiac regression sequence: reversal of blood flow is diagnostic but not causative in an acardiac fetus. *Early Hum Dev* 1998;52:81-5.
3. Kamitomo M, Kouno S, Ibuka K, Oku S, Sueyoshi K, Maeda T, Hatae M. First-trimester findings associated with twin reversed arterial perfusion sequence. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:187-90.
4. Bieber FR, Nance WE, Morton CC, Brown JA, Redwine FO, Jordan RL, Mohanakumar T. Genetic studies of an acardiac monster: evidence of polar body twinning in man. *Science* 1981;213:775-7.
5. Fisk NM, Ware M, Stanier P, Moore G, Bennett P. Molecular genetic etiology of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:891-4.
6. Petersen BL, Broholm H, Skibsted L, Græm N. Acardiac Twin with Preserved Brain. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2001;16:231-233
7. Bermudez C, Tejada P, Gonzalez F, Perez-Wulff J, Araujo L, Azpurua H, Cadenas LF, Quintero RA. Umbilical cord transection in twin-reverse arterial perfusion syndrome with the use of a coaxial bipolar electrode (Versapoint). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:277-8.
8. Moore RT, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 63:907-912.
9. Sullivan AE, Varner MW, Ball RH, Jackson M, Silver RM. The management of acardiac twins: a conservative approach. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1310-3.

10. Robi GF, Payne GG, Morgan, MA: Selective delivery of an acardiac acephalic twin. *N Engl J Med* 1989; 320: 512-513.
11. Quintero RA, Reich H, Puder KS, Bardicef M, Evans MI, Cotton DB, Romero R. Brief report: umbilical-cord ligation of an acardiac twin by fetoscopy at 19 weeks of gestation. *N Engl J Med* 1994;330:469-71.
12. Ville Y, Hyett JA, Vandenbussche FP, Nicolaides KH. Endoscopic laser coagulation of umbilical cord vessels in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:396-8.
13. Arias F, Sunderji S, Gimpelson R, Colton E. Treatment of acardiac twinning. *Obstet Gynecol* 1998;91:818-21.
14. Weisz B, Peltz R, Chayen B, Oren M, Zalel Y, Achiron R, Lipitz S. Tailored management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:451-5.
15. Tsao K, Feldstein VA, Albanese CT, Sandberg PL, Lee H, Harrison MR, Farmer DL. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:635-40.
16. Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:409-19.

PRENATAL SONOGRAPHIC DIAGNOSIS OF ANEUPLOIDIES IN MULTIPLE

Alexandra Matias, MD PhD, Nuno Montenegro MD PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, S. João Hospital, Medicine Faculty of Porto, Porto, Portugal
almatias@mail.telepac.pt

What is Screening All About?

A clear distinction should be established between screening and diagnostic tests. Thanks to **screening**, which comprises a methodical search, in an apparently normal population, for those individuals at a particular high risk of suffering from a defined pathological condition, we can then offer a complimentary **diagnosis** or a direct preventive/curative measure.

The decision to screen low-risk populations requires a series of prerequisites in order to make it useful and effective:

- The **natural history of the disease** should be **well-known**
- The disease should be significantly **prevalent**
- The test should have a low false-positive rate (**high specificity**)
- The test should have a low false-negative rate (**high sensitivity**)
- The test should be **simple, safe, reproducible** and **reliable**
- **Benefits** should outweigh the **risks**
- The test should be **cost-effective**
- The test should have **equal access** to the whole population, irrespective from financial status
- The test should be **acceptable** clinically, socially and ethically

Screening Versus Diagnosis of Aneuploidies

Down's syndrome is the most prevalent autosomic chromosomal abnormality in human race (birth prevalence of about 1 in 800) and accounts for almost 50% of all aneuploidies. The main impact of Down's syndrome is its contribution to mental retardation (8-33% of IQ<50%).

The most important factor determining the incidence of trisomy 21 is **maternal age**. Depending on maternal age distribution (5% in the early 1970s and 15% in the beginning of the 21st century of women are aged over 35 years), 50-70% of affected children are born to younger women who would be called "screen negative". Nevertheless, maternal age has been a consistent screening method since it is very cheap, is universally available, has no intra- or inter-observer variation, is non-invasive and is understandable by the women screened.

This background risk for aneuploidies, based on maternal age and gestational age, is redefined in a corrected individual risk depending on the results of further screening. Whenever the final risk is increased, that is, if the screening test is positive, these women may then be offered a suitable diagnostic test. When confronted with the definite diagnosis, the parents must be fully informed to be able to make their decision after careful consideration.

In the late 80s, screening based on the quantification of various fetoplacental products in the maternal circulation (**biochemical screening**) was introduced (Merkatz et al, 1984, Wald et al, 1988). In the 1990s, screening by a combination of maternal age and **fetal nuchal translucency thickness** (NT) at 11-14 weeks was proposed. This method has now been shown to identify about 75% of trisomy 21-affected fetuses for a screen-positive rate of about 5% (Snijders et al, 1998). In a fetus with a given crown-rump length, every NT measurement represents a factor that is multiplied by the background risk to calculate a new risk.

Twenty years have evolved and rules have changed in the screening of trisomy 21 for singleton pregnancies: detection rates were improved and invasive testing rate has decreased. Though preliminary, screening for trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation has made its last steps combining the sonographic markers NT and nasal bone and the biochemical markers of free β -hCG and PAPP-A yielding a detection rate of about 95% for a false positive rate of 2% (Cicero et al, 2003, Spencer et al, 1999).

Does Twinning Process Matters?

Twins account for about 1% of all pregnancies and monozygotic (MZ) twinning occurs in one third of twin pregnancies. Clearly, it is chorionicity rather than zygosity that determines several aspects of antenatal management and perinatal outcome. Zygosity refers to the type of conception, whereas chorionicity denotes the type of placentation, depending on the time of splitting of the fertilized ova.

The first step towards prenatal diagnosis and screening in multiple pregnancies is the establishment of chorionicity (around 100% correct chorionic assignment is possible in the first trimester of pregnancy). Like-sex and monoplacentation strongly suggest but do not prove monozygosity. Zygosity can only be determined by DNA fingerprinting.

Screening in Twin Pregnancies

Twins present unique and problematic issues in prenatal diagnosis. The performance of screening tests designed for singleton pregnancies is lowered. Surprisingly, recent investigation on this topic is limited despite its increasing importance on daily clinical care.

Screening for chromosomal abnormalities in twin pregnancies arise serious clinical, ethical and moral problems that need to be addressed:

- effective methods of screening, such as maternal serum biochemistry, are not applicable and have lower detection rates;
- in the presence of a "screen-positive" result, there is no feature to suggest which fetus may be affected;
- the techniques of invasive testing are more demanding in twins and there is difficulty in ensuring fetal tissue is obtained from each fetus;
- there is increased risk of miscarriage of an invasive test in twins;
- which invasive test to offer;
- the difficulties of clinical management of fetal reduction and the potential increased risk to the unaffected co-twin.

Counselling based on chorionicity, clinically more feasible than zygosity, results that in monochorionic twins both fetuses can be affected equally. This is, however, an oversimplification since, unlike all monochorionic pregnancies that are always monozygotic, only about 90% of dichorionic pregnancies are dizygotic.

The overall probability that a multiple gestation contains an aneuploid fetus is directly related to its zygosity. In **dizygotic** pregnancies, each fetus has an independent risk of aneuploidy, thus, the maternal age-related risk for chromosomal abnormalities for each twin may be the same as in singleton pregnancies, but the chance that at least one fetus is affected by a chromosomal defect is twice as high as in singleton pregnancies. In dizygotic twin pregnancies, the pregnancy-specific risk is calculated by *summing* the individual risk estimates for each fetus. The risk that both fetuses would be affected is a much rarer event, corresponding to the singleton risk squared. However, with higher risk conditions, such as autosomal recessive disorders, this could be as high as one in 16. For example, in a 40-year-old pregnant woman with a risk for trisomy of about 1 in 100 based on

maternal age, in a dizygotic twin pregnancy the risk that one fetus would be affected would be 1 in 50 (1 in 100 plus 1 in 100), whereas the risk that both fetuses would be affected is 1 in 10,000 (1 in 100x1 in 100). Finally, we should take into consideration that since the rate of dizygotic twinning increases with maternal age, the proportion of twin pregnancies with chromosomal defects is higher than in singleton pregnancies.

In **monozygotic** twins, the risk of an affected fetus approximates the maternal age risk of a singleton pregnancy and the risk for one fetus is, in expectation, the same as the risk for the other. This ignores the small possibility of heterokaryotypic monozygotic twins resulting from a mitotic non-disjunction after the zygote splits. There are occasional reports of monozygotic twins discordant for abnormalities of autosomes or sex chromosomes, most commonly with one fetus presenting a Turner syndrome and other either a normal male or female phenotype, but usually with a mosaic karyotype, or a Klinefelter syndrome.

The relative proportion of spontaneous dizygotic to monozygotic is about 2:1 and, therefore, the prevalence of chromosomal abnormalities affecting at least one fetus in a twin pregnancy would be expected to be about 1.6 times that in singletons. If zygosity is unknown the risk of at least one aneuploid fetus can be approximated as five-thirds that of the singleton risk. This is based on the assumption that a third of all twin pairs are monozygotic (Rodis et al, 1990).

When calculating the risk of higher order multiples, estimates can be made multiplying the singleton risk by the number of fetuses (Jenkins and Wapner, 2000). This method assumes unique chorionicity for each fetus, though monozygosity can occur more frequently than usually thought at higher rates in ART multiple gestations (Blickstein et al, 1999).

Biochemical Screening

Biochemical screening in twins was the first alternative to age derived risk but clearly has a lower detection rate for fetal aneuploidies and higher rates of false positives. Chorionicity does not appear to affect the distribution and level of maternal serum analytes and, therefore, it does not need to be taken into account when interpreting biochemical markers in twin pregnancies.

In twin pregnancies interpretation of serum analytes is clearly more problematic since each serum marker necessarily relates to the pregnancy and is not specific to the fetus, deriving solely a pregnancy and not a fetus-specific risk.

As biochemical screening in twins is still investigational and far less powerful than in singletons, it should not be recommended in general practice without extensive counselling.

Nuchal Translucency

The possibility of deriving a risk for trisomy 21 from NT assessment in the first trimester of pregnancy shifted the consideration of a *pregnancy-specific risk* to a fetus-specific risk. This assumption is based on the observation that the distribution of NT measurements in twin fetuses with trisomy 21 is similar to that in singletons (Pandya et al, 1995; Sebire et al, 1996a,b).

In one of the first studies for trisomy 21 in twins involving 448 twin pregnancies, NT was measured in each fetus and the risk was estimated by combining it with maternal age. The NT was above the 95th centile for gestational age in 65 of the 896 (7.3%) fetuses, including 88% of those with trisomy 21 (Sebire et al, 1996a). Eight out of nine fetuses affected with trisomy 21 were detected for an overall sensitivity of 88% which is comparable to the sensitivity obtained in singletons. When analyzing the false positive results, a higher rate was seen in monochorionic gestations (8.4%) compared with dichorionic gestations (5.4%). In fact, increased NT at 10-14 weeks of gestation was found twice as much as in monochorionic than in singleton pregnancies, but concomitantly the likelihood ratio of developing twin-to-twin transfusion syndrome in those twins with increased NT was higher (3.5x) (Sebire et al, 1997, 2000, Matias et al, 2000). Considering that monochorionic pregnancies do not show a higher prevalence of chromosomal abnormalities, the higher prevalence of increased NT in those twins could be ascribed to cardiac dysfunction.

For higher order multiple's more credible data using NT alone to assess risk in triplets or more are described by Maymon and co-workers (1999) who attempted to perform trisomy 21 screening in higher order twin pregnancies (≥ 3) compared to consecutively matched singleton controls. Not only was it feasible and reproducible, but also mean NT was similar for both groups (1.41 ± 0.41 mm and 1.35 ± 0.39 mm, respectively, and 0.87 ± 0.23 MoM and 0.83 ± 0.25 mm, respectively) (Maymon et al, 1999).

In a monochorionic twin pregnancy, both will be affected or both will be unaffected. It is therefore appropriate to take the average of the two NT measurements, so that a single risk estimate can be calculated (*averaging method*).

In a dichorionic twin pregnancy, the twins are dizygotic in about 90% of the cases, which means that one of the fetuses, or, much more rarely, both fetuses could be affected. Both fetuses have an independent risk, so that it is reasonable to sum the risks on the basis of the NT measurements (**summing method**). The 10% of dichorionic twin pregnancies that are monozygotic will incorrectly have their risks calculated by the summing rather than the averaging method. However, the ultimate effect on screening performance will be a negligible one.

Ductus Venosus Flowmetry

In recent studies of vascular haemodynamics in fetuses with increased NT at 10-14 weeks, abnormal flow in the ductus venosus (DV) was more frequently recorded in fetuses with chromosomopathies, with or without cardiac defects, probably related to heart dysfunction (Montenegro et al, 1997; Matias et al, 1998). These findings are in good agreement with the overt haemodynamic alterations found in TTTS later in pregnancy. Therefore, accumulated evidence suggests that increased NT along with abnormal flow in the DV, even in the presence of a normal karyotype, may be early signs of cardiac impairment or defect (Montenegro et al, 1997; Matias et al, 1998, 2000).

During a four-year period 55 monochorionic diamniotic pregnancies were identified in our Ultrasound Unit during routine ultrasonographic assessment at 11-14 weeks of gestation. Nuchal translucency and Doppler blood flow waveforms in the DV were recorded in both twins between 11-14 weeks of gestation. TTTS was recorded in those fetuses which combined increased NT and abnormal flow in the DV. Until now, in all cases with both discrepant NT and abnormal blood flow in the DV, TTTS eventually developed. In contrast, whenever NTs were discrepant but with normal flow in the DV, no cases of TTTS were found (Matias et al, 2005). In dizygotic twin pairs, increased NT had a different meaning and detected some cases of Down's syndrome.

Combination of NT and biochemical markers for screening of trisomy 21 at 11-14 weeks: the gold standard?

Considering that biochemical screening alone cannot specifically identify the fetus at risk in the presence of twins discrepant for Down's syndrome, it seems reasonable to combine NT and maternal biochemical markers, as suggested by Spencer (2000). In this modelled study it was demonstrated that biochemical screening would add a further 5% to the detection rate obtained by using NT alone and thus offering a detection rate for Down's syndrome of about 80% compared to the 90% in singleton pregnancies.

In prospective screening in the first trimester using combined ultrasound and biochemical screening over a three year period, Spencer and Nicolaides (2003) offered screening to 230 women with twins. The risk for trisomy 21 was calculated for each fetus based on the individual NT and the maternal serum biochemistry corrected for twins. Four cases were observed with twins discordant for trisomy 21 and in 3 cases combined screening identified the affected pregnancy. Of the twin fetuses screened, 6.8% had risks greater than the cut-off and 9.2% of pregnancies had at least one fetus with an increased risk.

Interestingly, the combined test is more discriminative in monochorionic than in dichorionic twin pregnancies, since in DC pregnancies the median serum marker level in affected pregnancies will be artificially lowered by the unaffected twin, whereas in MC pregnancies no dilution of the serum markers is expected from an unaffected pregnancy.

Conclusions

First or second trimester screening in twin pregnancies is feasible and still efficacious, either by using the combination of ultrasound and maternal serum biochemistry in the first trimester (80% detection rate), or maternal serum biochemistry in the second trimester (50-55% detection rate) (Wald et al, 2003). However, these "pseudo risks" have been challenged for their scientific and clinical validity.

Until more data are available from larger studies on the distribution of markers in concordant or discordant twins, NT estimated for each fetuses should be the predominant factor by which women presenting with increased risk should be counselled regarding invasive testing. In dizygotic pregnancies pregnancy specific risk should be calculated by summing the individual risk estimates for each fetus. In monozygotic twins, the risk should be calculated based on the geometric mean of both NT measurements, not forgetting that the false positive rate of NT screening is expectantly higher than in singletons. Nevertheless the calculated detection rates modelled using this method are still 10% lower than in singleton pregnancies.

References

1. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94
2. Wald NJ, Cuckle HS, Densm JW et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988; 297: 883-7
3. Snijders RJM, Noble P, Sebire JN, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351: 343-346
4. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665-1667
5. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet* 1999; 13:231-237
6. Rodis JF, Egan JF, Craffey A, Ciarleglio L, Greenstein RM, Scozza WE. Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1037-1041
7. Jenkins TM, Wapner RJ. The challenge of prenatal diagnosis in twin pregnancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 87-92
8. Blickstein I, Verhoeven HC, Keith LG. Zygotic splitting after assisted reproduction. *N Engl J Med* 1999; 340: 738-739
9. Pandya PP; Hilber F, Snijders RJM et al. Nuchal translucency thickness, crown-rump length in twin pregnancies with chromosomally normal fetuses. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 565-8
10. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 1996a; 103: 999-1003
11. Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 86-9
12. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2008-2010
13. Matias A, Montenegro N, Areias J.C. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks? *Twin Res* 2000, 3: 65-70
14. Maymon R, Dreazen E, Rozinsky S et al. The feasibility of nuchal translucency measurement in higher order multiple gestation achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14: 2102-5
15. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 265-8
16. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380-384
17. Matias A, Ramalho C, Montenegro N. Search for haemodynamic compromise at 11-14 weeks in monochorionic twin pregnancy: is abnormal flow in the ductus venosus predictive of twin-to-twin transfusion syndrome? 2005 (accepted)
18. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free β -hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000; 20: 91-95
19. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years experience. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110: 276-80
20. Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 588-592.

ARE MOTHERS OF MULTIPLES OVER 40 A NEW OBSTETRIC ENTITY?

Louis Keith, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology Northwestern University Medical School, Chicago (USA)
The Center for Study of Multiple Birth, Chicago (USA)
lgk395@northwestern.edu

At present there is no accepted definition of advanced maternal age. Since 1985, the definition has not only been variable, but has crept forward to include over 40 years, over 45 years, menopausal and, most recently, post-menopausal. In recent years, attention has turned to the risk of not getting pregnant and the increased likelihood of multiple gestation, both of which are common with advanced maternal age.

Several lines of evidence support the fact that the frequency of multiple births increases after age 40. First, the rate of live births per thousand women equal to or greater than 40 years of age increased linearly from 5.7 per thousand in 1990 to 7.7 in 1998 in the United States. Second, in terms of the changes in triplet birth rates, whereas the ratio of 1997-8 versus 1971-77 was 9.1 for mothers aged 40-44, it was 49.9 for mothers aged 45 or more during the same years. In 2001, Blickstein summarized worldwide changes as follows: 1) older women are having more babies, and more older women are having babies; and 2) women over 40 are having their first baby in developed countries, or their last baby in other countries.

Since 2002, several studies have addressed the neonatal outcomes of triplet pregnancies in women greater than 40 years of age. The first, a private run of the NCHS data set conducted by M.S. Amy Branum at the request of Dr. Louis Keith, found that individual triplet birth rate and total triplet birth weight were increased for mothers age 40 plus compared to mothers age 25-29 (1853g versus 1624g, and 5559g versus 4951g in nulliparas, and 1846g versus 1690g, and 5539g versus 5069g in multiparas, respectively). Of equal importance, the neonatal death rate declined, in triplets from 55 when mothers were age 25-29 to 22 when mothers were age 40 plus in triplets, and from 21 to 13 in twins when mothers were in the same age categories. In the second study, (Zhang, et al, 2002), the NCHS matched file was interpreted at the NIH and older mothers of triplets fared better than their younger counterparts in terms of relative risk for very preterm birth (= or < 32 weeks), very low birth weight < 1500g, perinatal death and infant death. In the third study, Keith and coworkers showed the following: Mothers >40 had only about 1/3 deliveries <28 wks versus mothers 25-29 (2.3% versus 6.4%); 2) Mothers >40 had heavier triplets versus mothers 25-29 (A :p=0.016; B:p=0.01; C:p=0.03; 3) Total triplet birth weight was significantly higher for mothers >40 versus mothers 25-29 (p=0.01); 4) Births <1kg 35% lower in mothers >40 versus mothers 25-29 (4.5 versus 7%); 75% higher at >2.5kg (9.5 versus 5.5%) p=0.005). The final analysis of the NCHS data was by Blickstein, et al. Among almost 60 thousand triplet infants born to nulliparous mothers, the number of triplet sets in which the total triplet birth weight was >5000g increased with maternal age which also accompanied a decline in the number of sets with total birth weight <3000g.

At present there is no accepted explanation of why older mothers of triplets are advantaged in terms of obstetric outcomes. One potential explanation is prior pregnancy experience. Experienced clinicians are well aware of the fact that the parous uterus is larger than the nulliparous uterus (5.7-9.4cm versus 3.2-8.1cm). They also are aware that the parous uterus weighs more than the nulliparous (125g, para 6 versus 63g, para 0) (Dickenson, 1949). What they fail to recognize is that uterine size is related to prior pregnancy experience and that uterine growth results from the hormonal changes associated with early pregnancy. According to Lye et al (2001),

new myometrial cells proliferate early in pregnancy. Subsequently, "new" cells switch from proliferation to hypertrophy. Thus, even pregnancy that ends in abortion results in cell hyperplasia. If this be the case, each subsequent pregnancy potentially results in a more efficient uterine structure. Of the studies cited above, only Keith et al's investigation of the Matria database contained information pertaining to history of abortion. Here, more women >40 years of age had a history of abortion versus women age 25-29 $p=0.001$.

Based upon emerging data, it is possible to conclude the following: 1) Unlike the ovary, the uterus does not lose its ability to function with age; 2) It is not presently clear if older mothers are advantaged or younger mothers are disadvantaged; 3) In terms of neonatal outcomes, cautious optimism may be warranted, at least for triplet pregnancies; 4) Our understanding of other maternal risks that are associated with aging is incomplete. Finally, it is reasonable to state that a mother of multiples over age 40 does indeed represent a new obstetric entity.

HOW CAN WE PREVENT IATROGENIC TWINS IN ART

Dr. Ramon Aurell, MD.

Reproductive Medicine Unit. Department of Obstetrics & Gynaecology. Institut Universitari Dexeus,
Barcelona, Spain
ramaur@dexeus.com

Introduction

Iatrogenic Multiple Pregnancies and Ovulation Induction

The number of Multiple Pregnancies in southern Europe was reaching epidemic proportions in the late 1990s with the relevant consequences for the children, parents and the community in general.^{1,2} Ovulation induction (OI) accounts for approximately 40% of the total of the high order multiple pregnancies.² In medical and social terms this pregnancies can have negative consequences. Recent studies have mentioned that the risk of an infertile couple from having a high order MP from ovulation induction or Insemination is greater than of having IVF.^{3,4}

It seems then obvious the need for regulations and guidelines to avoid the increasing number of high order MP secondary to OI.

OI without ART is estimated to be responsible for 20% of twin birth and 30% of triplet and high-order MP. In Britain, OI alone is responsible for 67% of quadruplet and higher-order births.⁶

Recent work by us⁵ and others⁷ has suggested that certain factors are associated with high order MP, triplets or more, after gonadotrophin stimulation and if conservative limits for follicular development and oestradiol levels are applied the number of high order MP secondary to OI will be significantly reduced.

In our previous study⁵ we analyzed retrospectively a large series of 1878 consecutive pregnancies from gonadotrophins stimulated cycles. We developed a three-variable model to identify patients at high risk for high order MP in OI cycles. We found the correlation between high order MP with increasing total number of follicles, oestradiol level >862pg/ml and age > or = 32 years.⁵

Strategies to prevent MP in OI and Insemination (IUI)

1. Alternative to gonadotrophin treatment
2. Strategies in OI
3. Alternatives to cancelled cycles
4. Cancelled cycles
5. Embryo reduction

1. Several alternatives with good results are used to reduce the number of MP from OI: Clomiphene Citrate (Imani, 1998, 1999, 2000; Eijkemans, 2003; Dickey 2002, 2004; Matorras, 2003.), Aromatase inhibitors (Mitwally, 2003; Fatemi, 2003), Diet and Exercise (Kiddy, 1998; Norman, 2004), Ovarian drilling (Farquhar, 2002; Bayram, 2004), or IVF.

2. The known strategies to avoid MP in OI, are : individualised treatment protocols, according to patients age, indication for treatment, number of antral follicles, basal FSH levels and BMI. Use of soft stimulation protocols, with small dose of gonadotrophins or low step-up protocols, and the use of careful monitoring of ovarian response with transvaginal USS and serum oestradiol levels.

3. Several alternatives are been used to reduce the number of cancelled cycles. Triggering of ovulation by GnRH agonist: Empeiraire, 1991; Check, 1993; Balasch, 1994. Convert hiperstimulated cycles to IVF; Nisker, 1994; Bergh, 1998; Antman, 2002; Monzo, 2004. Puncture of supernumerary follicles: Belaisch, 1998; De Geyter, 1996, 1998; Albano, 2001.

Criteria for Cancellation: in our study, between June 2001 and December 2002, we looked at 849 consecutive patients receiving gonadotropin ovarian stimulation or OI without IVF for a total of 1542 treatment cycles. Patients were administered highly purifies FSH (Neofertinorm: Serono) or recombinat FSH (Gonal-F: Serono). The regimen was chronic low-dose step-up protocol, with an starting dose of 75IU in >85% of women, 37.5IU in previous high responders and 150IU in women >40 years of age. Ovarian response was monitored by serial vaginal USS follicular measurement and serum E2 detreminations.

Couples were counselled about the risk of MP according to the prediction model established in our previous study (table 1, Ref 5).

Results are summarized in Figures 1 and 2 and in Table 2.

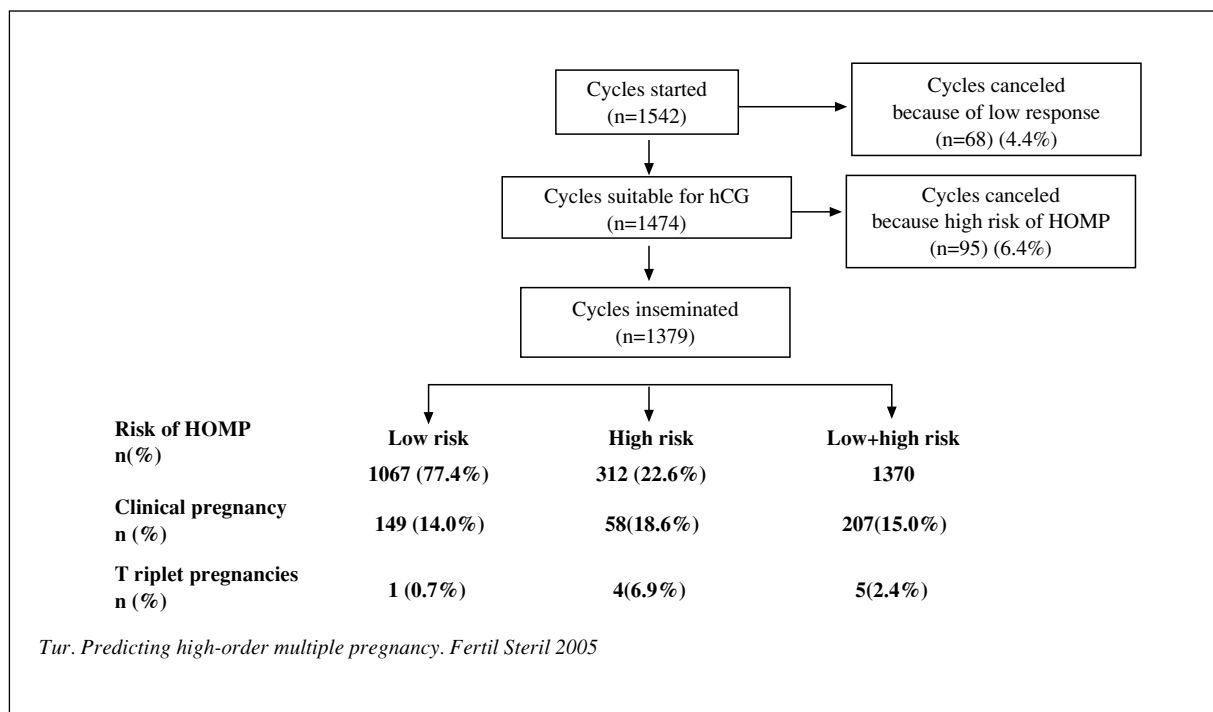


Figure 1. Observed HOMP in 1.542 ovulation induction cycles

The main objective of any infertility therapy is to achieve a healthy single child: MP jeopardize that objective and high-order MP should be considered as an adverse outcome. As many as 2/3 of Iatrogenic MP, mainly involving triplets and more, may be attributable to OI drugs without IVF . There has been major control of IVF MP than with OI, therefore, identification of predictors of MP during OI cycles is clearly necessary.

In the present study we tested prospectively a three-variable prediction model for high-order MP.

Using this model is possible to maintain low risk high-order MP with good pregnancy rates. As many as 77.4% patients met the low-risk definition probably due to the conservative step-up treatment approach that we used in this study.

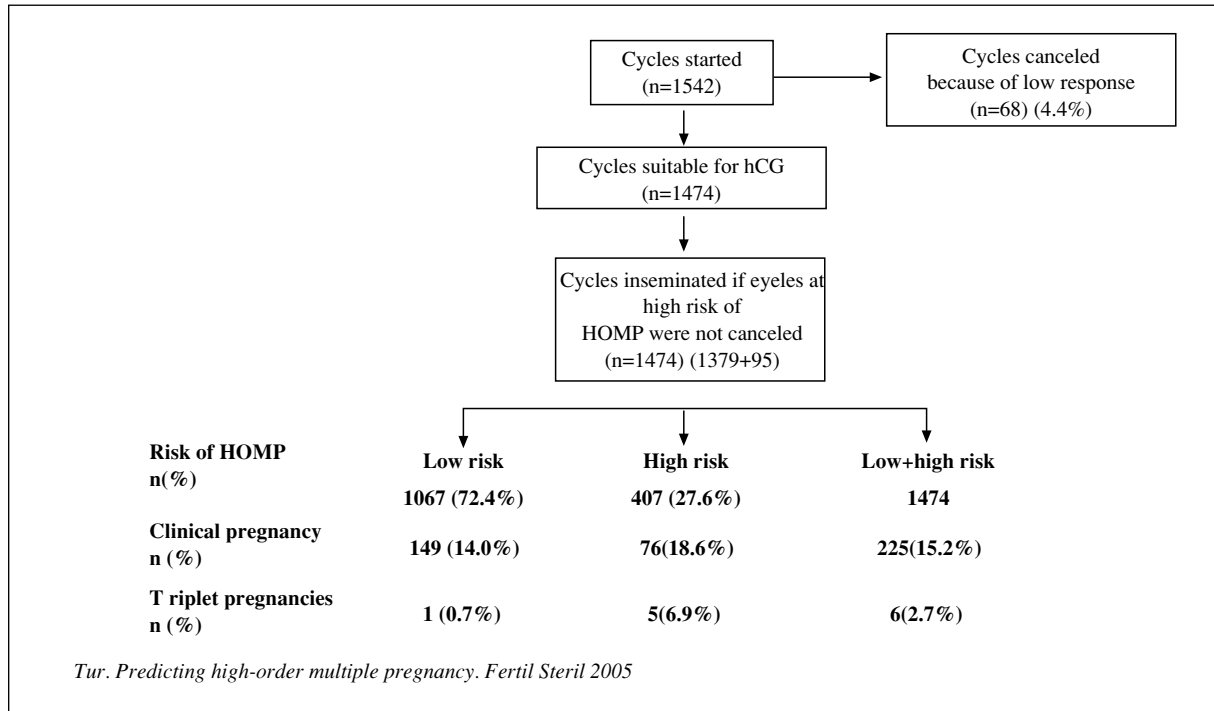


Figure 2. Predicted HOMP with cancellation of cycles at high risk of HOMP.

Table 1. Observed numbers of cycles with low-order and high - order pregnancy and predicted probability of high-order pregnancy according to multivariate ordinal logistic regression analysis.^a

Total no. of follicles >10 mm on hCG day	Peak serum E2 ≤862pg/ml		Peak serum E2>862 pg/ml	
	Age > 32 y	Age ≤ 32 y	Age >32 y	Age ≤32 y
1 to 3 follicles				
Low-order pregnancy (n)	319	266	22	35
High-order pregnancy (n)	10	8	4	7
Probability	0.033	0.054	0.082	0.117
4 to 5 follicles				
Low-order pregnancy (n)	87	85	29	33
High-order pregnancy (n)	4	9	4	3
Probability	0.043	0.066	0.084	0.130
> 5 follicles				
Low-order pregnancy (n)	66	92	67	132
High-order pregnancy (n)	2	5	7	29
Probability	0.052	0.087	0.126	0.189

* From Tur et al.(7)

Tur. Predicting high-order multiple pregnancy. Fertil Steril 2005

Table 2. Pregnancy rates and incidence of HoMP according to the use or not of a prediction model for HOMP

Variable	Prediction model for HOMP applied		
	Yes	No	P
Pregnancy rate (%)	14	15.2	NS
HOMP (%)	0.7	2.7	<.001

Tur. Predicting high-order multiple pregnancy. Fertil Steril 2005

Prevention of MP in IVF

Introduction

During the past decade, in some countries, legislative guidelines targeted at limiting the number of embryos transferred have been promulgated in an effort to reduce the incidence of multiple gestations.⁸ By limiting the number of embryos transferred per stimulated IVF cycles, the incidence of MP is reduced. However, when following this policy, a number of considerations are necessary in order to maintain an acceptable pregnancy rate: number of embryos available for transfer, embryo quality and women's age.⁹

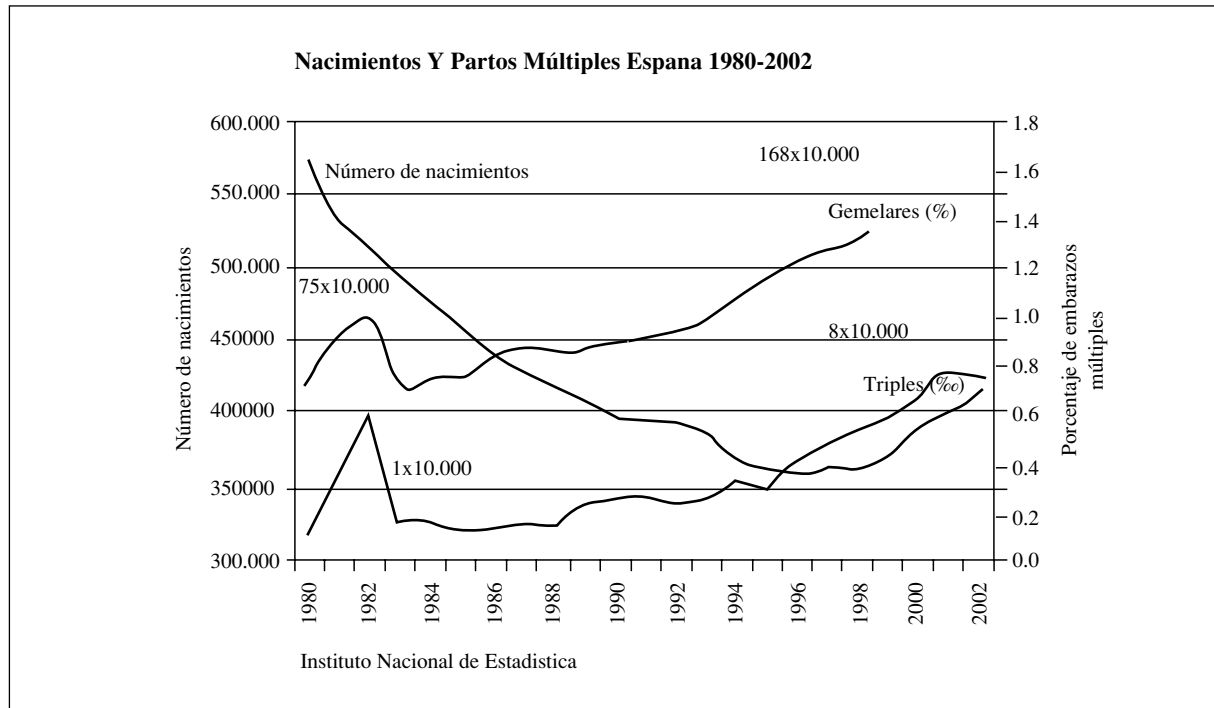


Figure 3. MP and Births in Spain, 1980-2002.

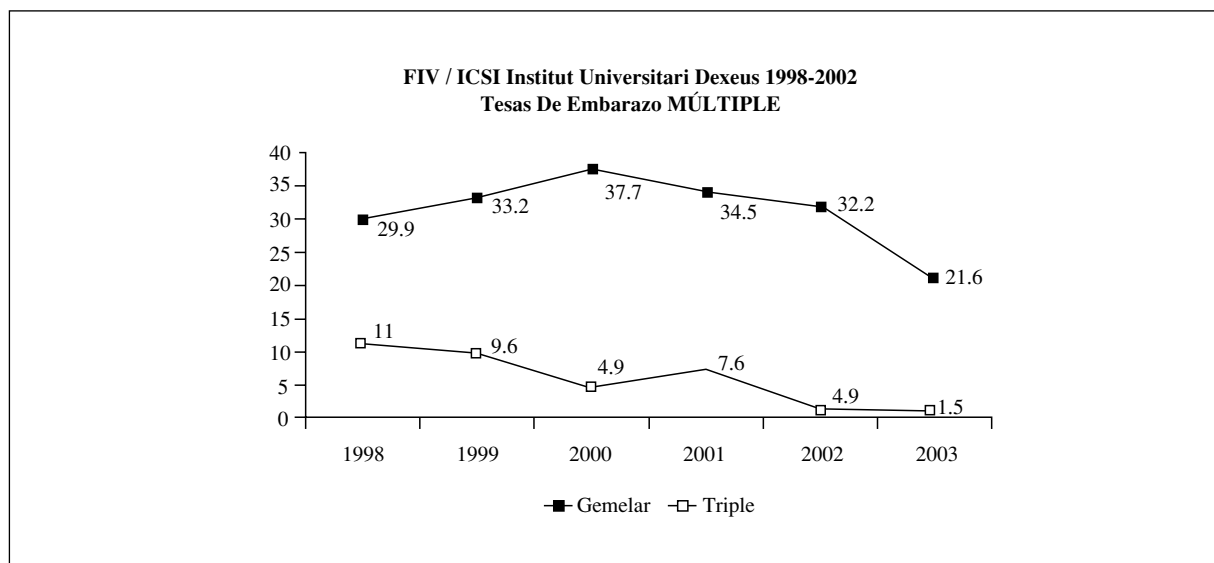


Figure 4. MP in our institution from 1998-2003. We can see the evident decrease in MP, twins and triplets in our institution since the implementation of the MPS in 2001.

Instituto Universitario Dexeus Multiple Pregnancy Score; MPS

In our unit we have been working towards reducing MP since late 90,s. We believe in Single ET (SET) and in Selective Single ET (sSET) trying to reduce the total number of MP and births. In Fig 2 is evident the increase in MP in Spain from the 90,s.

We worked towards the creation of a Embryo Transfer Score system trying to reduce the number of MP. For the last four years since the creation of the score we managed to reduce the incidence of MP without reducing substantially the pregnancy rates.

MATERIALS AND METHODS. CREATION OF MPS.

Retrospective analysis

A retrospective study was carried out on 377 cycles from our IVF/ICSI program between March and September 1999. As our main goal was to reduce triplets, only those patients with whom three embryos were transferred (day two post-puncture) were included in the study. A total of 227 cycles were analyzed, among which 120 resulted in pregnancy (64 singletons, 39 twins and 17 triplets) and 107 did not result in pregnancy. The following parameters were analyzed: patient age, cause of infertility, number of cycle attempts, total number of embryos (number of available embryos at the moment of transfer) and total number of good quality embryos (number of good quality embryos available for transfer). A good quality embryo on day two was defined as one which, 48h after insemination or ICSI showed four regular blastomeres and less than 20% cytoplasmic fragmentation (Boiso et al., 2002).

No-pregnancy, singleton, twin and triplet cycles were compared according to the above parameters. Statistical analysis was performed with the SPSS® 10.0 software program for Windows ® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Chi-square test, Fisher's test, Student's t test and analysis of variance were used to compare qualitative and quantitative variables. A further comparison was then made of singleton versus triplet pregnancies, and variables that were significantly associated with high-order multiple pregnancy were retained for testing in a multivariate logistic regression model. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine the cut-off point that best discriminated between high-order multiple pregnancy (* 3 gestational sacs) and single gestation (1 gestational sac). Significance was set at $p < 0.05$.

Prospective study

A prospective study was conducted with patients enrolled in our IVF/IVF-ICSI program between January and September 2002. Only those women who underwent embryo transfer on day two after oocyte retrieval and had three or more embryos available at the moment of transfer were included in the study. The number of embryos to be transferred was decided upon according to the MPS and patients who agreed with the proposed number of embryos (MPS-accepted group; $n=301$) were compared with those who requested more (MPS-not accepted group; $n=92$), the latter acting as the control group (Table IV). The sample was then stratified according to the number of embryos the MPS had recommended transferring (one, two or three), and patients accepting the recommendation were compared with those who did not (Table V). For example, if the MPS recommended transfer of one embryo, either one (1ET) or two embryos (2ET) were transferred, depending on whether the patient accepted the MPS or not (MPS=1, 1ET vs. 2ET).

Clinical pregnancy rates and multiple pregnancy rates were compared in all the groups using the chi-square or Fisher's test, where appropriate.

Pregnancy was diagnosed by positive urine and/or blood tests (Beta hCG) and the subsequent visualization of at least one intrauterine gestational sac by transvaginal ultrasonography at 6 weeks gestation. The order of the multiple pregnancy was classified according to the highest number of gestational sacs

observed by ultrasound imaging, including pregnancy sacs that did not contain an embryonic pole. Assessment of the outcome of pregnancy was not considered for the specific purpose of this study.

Table 1. Comparison of study variables according to: 1) cycle results; and 2) single vs. triplet pregnancies

	No pregnancy n=107	Singletons n=64	Twins n=39	Triplets n=17	P value ⁽¹⁾	P value ⁽²⁾
Age (years)	35.8±4.5	34.6±3.6	33.2±3.6	32.7±2.6	<0.001	<0.05
No. of cycles attempts	1.9±1.1	1.6±0.9	1.7± 0.9	2.0±0.9	NS	NS
Total number of embryos available for transfer	6.6±3.8	6.7±3.8	6.9±3.5	9.9±5.8	<0.05	<0.001
Total number of good quality embryos for transfer	1.5±1.9	1.4±1.3	3.0±2.4	3.2±1.8	<0.001	<0.001

(1) comparison between all the groups

(2) comparison between singletons and triplets

- Data are given as mean ± SD

- NS = not significant

Table 2. IVF Single, twin and triplet rates after transfer of three embryos, according to the number of good quality embryos available for transfer

No. of good quality embryos	0	1	2	3	≥ 4
No. of transfers	69	49	39	35	35
No. of pregnancies (%)	25 (36.2)	24 (49.0)	29 (74.4)	20 (57.1)	22 (62.9)
Singletons (%)	18 (72.0)	18 (75.0)	16 (55.2)	8 (40.0)	4 (18.2)
Twins (%)	6 (24.0)	4 (16.7)	10 (34.5)	8 (40.0)	11 (50.0)
Triplets (%)	1 (4.0)	2 (8.3)	3 (10.3)	4 (20.0)	7 (31.8)

Comparison between singletons, twins and triplets <0.01 Percentages in parenthesis

Table 3. MPS: Score given according to the number of good quality embryos and patient's age

	Score	
No. of good quality embryos	0	0
	1	1
	2	2
	3	3
	≥4	4
	Patient age (years)	<30
30-34		1
35-39		0
≥40		-1

Table 4. Clinical pregnancy and multiple pregnancy rates: comparison between MPS-accepted group and MPS-not accepted group

	MPS-accepted n = 301	MPS-not accepted n = 92	
No. of pregnancies (%)	152 (50.5)	62 (67.4)	< 0.01
No. of multiple pregnancies (%)	53 (34.9)	33 (53.2)	< 0.05
Twins (%)	50 (32.9)	30 (48.4)	<0.05
Triplets (%)	3 (2)	3 (4.8)	NS

NS = not significant

Percentages in parenthesis

Table 5. Study variables comparing MPS-accepted and not-accepted groups with respect to MPS recommendation

	MPS=1		NS	MPS=2			MPS=3		NS
	1ET n = 45	2ET n = 70		2ET n = 139	3ET n = 16		3ET n = 117	4ET n = 6	
Age of women (years)	31.1 ± 2.2	30.6 ± 2.3		34.4 ± 3.8	37.1 ± 3.8	<0.05	35.3 ± 3.9	38.2 ± 4.9	
No. of attempts	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.6	<0.01	1.5 ± 0.9	1.9 ± 1.2		1.6 ± 0.9	2.2 ± 1.2	
Oocytes recovered	16.7 ± 7.9	17.9 ± 6.6		13.5 ± 6.8	12.7 ± 5.9		10.6 ± 5.4	8.5 ± 4.0	
Oocytes inseminated	13.6 ± 6.5	14.9 ± 6.0		11.1 ± 5.9	10.2 ± 5.5		8.7 ± 4.5	6.2 ± 2.3	
Oocytes fertilized	11.2 ± 5.4	11.5 ± 5.1		8.6 ± 4.7	8.1 ± 4.7		6.4 ± 3.3	4.8 ± 1.0	
No. of good quality embryos	6.2 ± 2.8	5.8 ± 1.8		4.4 ± 2.4	4.2 ± 2.2		1.5 ± 1.4	0.3 ± 0.5	<0.05

Data are given as mean ±SD

NS = not significant

Table 6. Clinical pregnancy rates and multiple pregnancy rates: comparison between MPS-accepted group and MPS-not accepted group, stratified by MPS

	MPS=1		NS	MPS=2			MPS=3		NS
	1ET n = 45	2ET n = 70		2ET n = 139	3ET n = 16		3ET n = 117	4ET n = 6	
No. of pregnancies (%)	19 (42.2)	48 (68.6)	<0.01	82 (59.0)	11 (68.8)		51 (43.6)	3 (50.0)	
No. of multiple pregnancies (%)	-	26 (54.2)	-	30 (36.6)	5 (45.4)		23 (45.1)	2 (66.7)	
Twins (%)	-	26 (54.2)	-	30 (36.6)	3 (27.3)		20 (39.2)	1 (33.3)	
Triplets (%)	-	-	-	-	2 (18.2)	-	3 (5.9)	1 (33.3)	

NS = not significant

Percentages in parenthesis

RESULTS

Results of the retrospective analysis:

Table I shows the comparison between no-pregnancy and single, twin and triplet pregnancies. Univariate analysis found no significant differences between the four groups with respect to cause of infertility or number of cycle attempts. There were, however, significant differences in terms of age, total number of embryos available for transfer and number of good quality embryos.

The same differences were found when comparing only single and triplet pregnancies. When the three significant variables were entered simultaneously into the logistic regression model, only two of them remained significant: age and number of good quality embryos. Of these, the number of good quality embryos was the most significant. Analysis of ROC curves produced the following cut-off values: two good quality embryos (Sensitivity 81.3, with 95% CI=69.5-89.9; Specificity 64.7, with 95% CI=38.4-85.7, area under the ROC curve 0.785); 34 years of age (Sensitivity 50.0, with 95% CI=37.2-62.8; Specificity 76.5, with 95% CI=50.1-93.0, area under the ROC curve 0.665). Table II shows that the rate of triplet pregnancies increases along with the number of good quality embryos available.

Multiple pregnancy score:

The MPS was developed on the basis of the two cut-off values identified above: age=34 years and two good quality embryos. As Table II shows, the rate of triplet pregnancies increased notably when more than two good quality embryos were available. Therefore, it was decided to award one point for each good quality embryo (Table III). In terms of age, one point was awarded for the cut-off value of 34 years, but the overall scoring range also took into account that the risk of multiple pregnancy has been shown to be higher for women under

30 and lower for those over 40. Consequently, the final scoring system was as shown in Table III. We then proposed the following criteria: one embryo would be transferred when the final MPS was 5 or 6, two embryos when the MPS was 3 or 4 and 3 embryos when it was less than 3.

Results of the prospective study

Of the 393 women with at least three available embryos at the moment of transfer, 301 accepted transfer of the number of embryos recommended by the MPS (76.6%, MPS-accepted group) and 92 requested more embryos (23.4%, MPS-not accepted group).

The overall clinical pregnancy rate per embryo transfer was significantly different: 50.5% in the MPS-accepted group (152 pregnancies / 301 transfers) vs. 67.4% in the MPS-not accepted group (62 pregnancies / 92 transfers) ($p < 0.01$). However, the overall multiple pregnancy rate was significantly lower in the MPS-accepted group (34.9% vs. 53.2% in the MPS not-accepted group; $p < 0.05$) (Table IV).

The number of embryos proposed by the MPS compared with the number actually transferred is shown in Table V. The MPS recommended transfer of one embryo (MPS 1) in 29.3 % of women (115/393); 45 accepted (MPS 1-1ET) and 70 requested two embryos (MPS 1-2ET). In 39.4% (155/393) of women, the MPS indicated transfer of two embryos (MPS 2); 139 accepted (MPS 2-2ET) and 16 requested three embryos (MPS 2-3ET). Finally, the MPS recommended transfer of three embryos (MPS 3) in 31.3 % (123/393) of women; 117 accepted (MPS 3-3ET) and 6 requested four embryos (MPS 3-4ET).

As seen in Table VI, there was a significant difference between the MPS 1-1ET and MPS 1-2ET groups in terms of the clinical pregnancy rate (42.2% and 68.6%, respectively) ($p < 0.01$). However, there were no significant differences in either the MPS 2 (MPS 2-2ET, 59%; MPS 2-3ET, 68.8%) or MPS 3 (MPS 3-3ET, 43.6%; MPS 3-4ET, 50%) groups, although the difference in the size of their respective sub-groups makes statistical comparison impossible. Nevertheless, the overall multiple pregnancy rate was always higher when more embryos than recommended by the MPS were transferred. For the MPS 1 group transfer of two embryos led to 54.2% of twin pregnancies, for the MPS 2 group transfer of three embryos led to 18.2% of triplets, and this figure rose to 33.3% when four embryos were transferred in the MPS 3 group.

DISCUSSION

The risks of multiple gestation are well recognized and there is general agreement among the medical community that multiple pregnancy needs to be reduced (Land and Evers, 2003). However, despite various guidelines and recommendations (ASRM, 1999; ESHRE, 2001) multiple pregnancy rates have continued to rise over the last twenty years along with the increasingly widespread use of ART (Tur et al., 2001).

Studies have shown that no more than two embryos should be transferred in young women with good quality embryos (Dean et al., 2000). More recently, some authors (Vilksa et al., 2001; De Neubourg et al., 2002) have suggested that in the first attempt only one embryo should be transferred in such circumstances. However, the prognosis is not always so favourable, and rather than limiting the number of embryos transferred across all patients, we believe it is better practice to decide selectively, according to individual characteristics.

Several authors have analyzed risk factors for multiple pregnancy and the following have been identified: young age of women (Svendsen et al., 1996), embryo quality (Basil et al., 1997), both these factors (Minaretzis et al., 1998), and number of embryos available for transfer (Engmann et al., 2001) - when several embryos develop, there is an increased likelihood that good quality embryos can be selected for replacement. Templeton and Morris (Templeton and Morris, 1998) found that older age, tubal infertility, longer duration of infertility and a higher number of previous attempts were all associated with a significant decrease in multiple pregnancy, and, furthermore, the number of eggs fertilized and the number of embryos available for transfer were important factors in determining outcome. When more than four embryos were fertilized and available, transfer of only two embryos did not decrease the likelihood of pregnancy, but it did reduce the chance of multiple pregnancy.

Our retrospective study found the number of good quality embryos and age of women to be the most important parameters related to the multiple pregnancy rate, whereas the total number of embryos available, number of previous cycle attempts and cause of infertility bore no relationship. Thus, the quality of the embryo transferred in a given cycle is the factor that most influences outcome. Other studies (Devreker et al., 1999) have shown better embryo quality for patients with more than five available embryos, regardless of maternal age. Our results suggest, however, that age also has an influence, with the multiple pregnancy rate being lower in older women. Moreover, these women tend to have fewer available embryos and show a higher rate of chromosomal abnormalities. A correlation has been reported between maternal age and chromosomal abnormalities (Munne et al., 2002), and a relationship between morphological criteria and the ability of an embryo to develop to the blastocyst stage with chromosomal abnormalities (Sandalinas et al., 2001). These studies show that a morphologically normal embryo may have chromosomal abnormalities, and since the implantation rate can be lower in such cases, the transfer of more embryos may well be justified.

Most authors recommend that transfer be carried out according to factors associated with good prognosis (age, cycle number, embryo quality etc.). However, our aim was to develop a standardized procedure (MPS) that took into account the two factors identified in the multivariate study (age and number of good quality embryos on the day of transfer). By assigning different cut-off values the MPS enables a decision to be made regarding the number of embryos to be transferred according to the specific characteristics of each cycle.

The overall results of the prospective study show that 76.6% (301/393) of women accepted transfer of the number of embryos recommended by the MPS. However, while a majority of those with recommended transfer of two (89.7%, 139/155) or three (95.1%, 117/123) embryos accepted this proposal, only 39% (45/115) of women with recommended transfer of one embryo did so. Thus, couples generally accepted the risk of multiple pregnancy, particularly twins. In a survey of women who had had twins, either spontaneously or after IVF/ICSI techniques (Pinborg et al., 2003), only 17-24% said they would accept single embryo transfer; the possibility of free treatment and having had complications associated with twin pregnancy were factors related to acceptance. In Spain, eSET is still rarely used. ESHRE data from 1999 (Nygren and Andersen, 2002) show that only 8.6% of embryo transfers involved a single embryo (although it is not specified in the data, it is safe to assume that this figure refers predominantly to non-eSET). This contrasts sharply with the same data for Scandinavian countries, the figure for Finland being 21.6%.

Although use of the MPS enabled us to reduce the rate of triplets to 2% (in 1999 the figure was 9.8% - unpublished data for our centre), there was no significant change in the rate of twin pregnancies (32.9% in the present study compared with 33.2% in 1999). However, overall results show that when the number of embryos transferred was greater than that recommended by the MPS, the resulting increase in the pregnancy rate (67.4% vs. 50.5% in MPS-accepted) was accompanied by a higher multiple pregnancy rate (4.8% of triplets and 48.4% of twins). Similar results were found for the MPS 1 group, the one most appropriate for evaluation because of the comparable number of cycles in the 1ET vs. 2ET subgroups. However, as was pointed out above, a similar comparison cannot be made for the MPS 2 and MPS 3 groups, since the relative number of cycles in each of their subgroups makes them impossible to compare statistically; the large majority of women in both groups accepted the MPS recommendation.

Most comparative studies of eSET vs. eDET have shown a higher pregnancy rate for the transfer of two embryos, although the difference is not significant (Martikainen et al., 2001; Vilska et al., 2001; Gerris et al., 1999; Gerris et al., 2002). In contrast, we did achieve a significantly higher pregnancy rate when transferring two embryos, although this was accompanied by an unacceptably high twin pregnancy rate (54.2%). However, given that the pregnancy rate after eSET (42.2%) was more than acceptable, the increased risk of multiple pregnancy associated with the transfer of two embryos seems an unacceptable price to pay. In order to evaluate these outcomes further, we would need to consider the cumulative clinical pregnancy rate after the transfer of frozen-thawed embryos (Martikainen et al., 2001; Tiitinen et al., 2001), as well as the cumulative live birth rate per couple (Ozturk et al., 2001).

Although many authors (Engmann et al., 2001; Templeton and Morris, 1998) argue that the number of attempts is a factor to take into account when deciding how many embryos to transfer, our results, in accordance with those of Basil et al. (Basil et al., 1997), suggest that this is not an important variable. Nevertheless, the number

of attempts may be a factor leading couples to request transfer of more embryos. As our centre is private, it is the couples themselves who bear the cost of IVF cycles and this fact, combined with their desire to achieve pregnancy, may be decisive. Indeed, IVF centres also want to achieve high pregnancy rates and the couples, whose priority is to achieve pregnancy, are usually willing to accept the risks of multiple pregnancy (Gleicher et al., 1995). Therefore, extensive counselling should be available regarding ongoing pregnancy rates and the potential consequences for both mother and child of multiple pregnancies, not only those of a higher order but also twins. In our opinion, the number of embryos to be transferred should be decided jointly with the couple after they have been fully informed of the risk involved, the aim being to achieve the greatest likelihood of pregnancy and the lowest risk of multiple gestation.

In our view, a strict policy aimed at limiting the number of embryos to be transferred (for example, no more than two in all cases) would excessively reduce the pregnancy rate. Thus, the purpose of the MPS is to achieve a similar pregnancy rate when transferring one, two or three embryos while avoiding - as much as possible - triplet pregnancies and keeping the number of twins to an acceptable minimum.

In conclusion, these preliminary results on the use of the MPS are a first step towards reducing multiple pregnancy rates, especially for triplet pregnancies. Although this scoring system can help to decide how many embryos to transfer in order to minimize multiple pregnancy, a twin pregnancy rate of 32.9% is still unacceptably high, and the MPS will need to be improved to reduce it.

References

1. TheESHRE Capri Workshop Group. *Hum, Reprod* 2000;15:1856-64
2. Jones HW. Multiple Births: how are we doing?. *Fertil Steril* 2003;79:17-21
3. Guzick DS et al. Efficacy of superovulation in IUI in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-83.
4. Gleicher N et al. Reducing the risk of HOMP after stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med* 2000;343:2-7.
5. Tur R. et al. Risk factors for HOMP implantation after OI. *Hum Reprod* 2001;16:2124-9
6. Levene MI et al. HOMP births and modern management of infertility in Britain. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:607-13
7. Dickey RP et al. Follicle numbers and estradiol levels ...*Fertil Steril* 2001;75:69-78
8. Owen K. Elective Single ET. *N Engl J Med* 2004.
9. Proceedings of an expert meeting. MP. New York. April 2003. Bertarelli Foundation.
- Adonakis, G., Camus, M., Joris, H., Vandervorst, M., Van Steirteghem, A. and Devroey, P. (1997) The role of the number of replaced embryos on intracytoplasmic sperm injection outcome in women over the age of 40. *Hum. Reprod* 12, 2542-2545.
- American Society for Reproductive Medicine. (1999) A practice Committee Report. Guidelines on Number of Embryos Transferred. Birmingham, AL: American Society for Reproductive Medicine.
- Azem, F., Yaron, Y., Amit, A., Yovel, I., Barak, Y., Peyser, M.R., David, M.P. and Lessing, J.B. (1995) Transfer of six or more embryos improves success rates in patients with repeated in vitro fertilization failures. *Fertil Steril* 63, 1043-1046.
- Basil, S., Wyns, CH., Toussaint-Demyllé, D., Abdelnour, W. And Donnez, J. (1997) Predictive Factors for Multiple Pregnancy in in Vitro Fertilization. *J Reprod Med* 42, 761-766.
- Bergh, T., Ericson, A., Hillensjo, T., Nygren, K.G. and Wennerholm, U.B. (1999) Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 354, 1579-1585.
- Boiso, I., Veiga, A. and Edwards, R.G. (2002) Fundamentals of human embryonic growth in vitro and the selection of high quality embryos for transfer. *Reprod Biomed online* 5, 328-350.
- Coroleu, B., Carreras, O., Veiga, A., Martell, A., Martínez, F., Belil, I., Hereter, L. and Barri, PN. (2000) Embryo transfer under ultrasound guidance improves pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 15, 616-620.
- Coroleu, B., Barri, P.N., Carreras, O., Martínez, F., Parriego, M., Hereter, L., Parera, N., Veiga, A. and Balasch, J. (2002) The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod* 17, 341-346.
- De Neubourg, D., Mangelschots, K., Van Royen E., Verduyssen, M., Ryckaert, G., Valkenburg, M., Barudy-Vasquez, J. and Gerris, J. (2002) Impact of patients' choice for single embryo transfer of a top quality embryo versus double embryo transfer in the first IVF/ICSI cycle. *Human Reprod* 17, 2621-2625.
- Dean, N.L., Phillips, S.J., Buckett, W.M., Biljan, M.M. and Tan, S.L. (2000) Impact of reducing the number of embryos transferred from three to two in women under the age of 35 who produced three or more high-quality embryos. *Fertil Steril* 74, 820-823.
- Devreker, F., Pogonici, E., De Maertelaer, V., Revelard, P., Van den Bergh, M. and Englert, Y. (1999) Selection of good embryos for transfer depends on embryo cohort size: implications for the "mild ovarian stimulation" debate. *Human Reprod* 14, 3002-3008.
- Elster, N. (2000) Less is more: the risks of multiple births. *Fertil Steril* 74, 617-623.
- Engmann, L., Maconochie, N., Tan, S.L. and Bekir, J. (2001) Trends in the incidence of births and multiple births and the factors that determine the probability of multiple birth after IVF treatment. *Human Reprod* 16, 2598-2605.

- ESHRE Campus Course Report (2001) Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. *Human Reprod* 16, 790-800.
- Garel, M. and Blondel, B. (1992) Assessment at 1 year of the psychological consequences of having triplets. *Human. Reprod.*, 7, 729-732.
- Gerris, J., De Neubourg, D., Mangelschots, K., Van Royen, E., Van de Meerssche, M. and Valkenburg, M. (1999) Prevention of twin pregnancy after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial. *Human Reprod* 14, 2581-2587.
- Gerris, J., De Neubourg, D., Mangelschots, K., Van Royen, E., Vercruyssen, M., Barudy-Vasquez, J., Valkenburg, M. and Ryckaert, G. (2002) Elective single day 3 embryo transfer halves the twinning rate without decrease in the ongoing pregnancy rate of an IVF/ICSI programme. *Human Reprod* 17, 2626-2631
- Gleicher, N., Campbell, D.P., Chan Ch. L., Karande, V., Rao, R., Balin, M. and Pratt, D. (1995) The desire for multiple births in couples with infertility problems contradicts present practice patterns. *Human Reprod* 10, 1079-1084.
- Keith, L.G., Oleszczuk, J.J. and Keith, D.M. (2000) Multiple gestation: Reflections on Epidemiology, Causes, and Consequences. *Int. J Fertil* 45, 206-214.
- Land, J.A. and Evers, J.L.H. (2003) Risk and complications reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting. *Human Reprod* 18, 455-457.
- Martikainen, H., Tiitinen, A., Tomás, C., Tapanainen, J., Orava, M., Tuomivaara, L., Vilska, S., Hydén-Granskog, C.H., Hovatta, O. and the Finnish ET Study Group (2001) One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study. *Human Reprod* 16, 1900-1903.
- Matorras, R., Ballezá, J.L., Viscasillas, P., Peinado, J.A., Romeu, A., Coroleu, B., Bernabeu, R., Cuadrado, C., Martínez, L. and Palumbo, A. (2002) Registro FIV-ICSI. Sociedad Española de Fertilidad. Año 1999. *Iberoamericana de Fertilidad*, 19, 33-40.
- Minaretzis, D., Harris, D., Alper, M.M., Mortola, J.F., Berger, M.J. and Power, D. (1998) Multivariate analysis of factors predictive of successful live births in in vitro fertilization (IVF) suggests strategies to improve IVF outcome. *J Assist Reprod. Genet* 15, 365-371
- Munne, S., Sandalinas, M., Escudero, T., Marquez, C. and Cohen, J. (2002) Chromosome mosaicism in cleavage-stage human embryos: evidence of a maternal age effect. *Reprod Biomed online*, 4: 223-232
- Nijs, M., Geerts, L., Van Roosendaal, E., Segal-Bertin, G., Vanderzwalmen, P. and Schoysman, R. (1993) Prevention of multiple pregnancies in an in vitro fertilisation program. *Fertil Steril* 59, 1245-1250.
- Nygren, K.G. and Andersen, A.N. (2002) Assisted reproductive technology in europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Human Reprod* 17, 3260-3274.
- Ozturk, O., Bhattacharya, S. and Templeton, A. (2001) Avoiding multiple pregnancies in ART. Evaluation and implementation of new strategies. *Human Reprod* 7, 1319-1321.
- Pinborg, A., Loft, A., Schmidt, L. and Andersen, A.N. (2003) Attitudes of IVF/ICSI-twin mothers towards twins and single embryo transfer. *Human Reprod* 18, 621-627.
- Qasim, S.M., Karacan, M., Corsan, G.H., Shelden, R. and Kemmann, E. (1995) High-order oocyte transfer in gamete intrafallopian transfer patients 40 or more years age. *Fertil Steril* 64, 107-110.
- Sandalinas, M., Sadowy, S., Alikani, M., Calderon, G., Cohen, J. and Munne, S. (2001) Developmental ability of chromosomally abnormal human embryos to develop to the blastocyst stage. *Hum Reprod* 16, 1954-1958.
- Scholz, T., Bartholomäus, S., Grimmer, I., Kentenich, H. and Obladen, M. (1999) Problems of multiple births after ART: medical, psychological, social and financial aspects. *Human Reprod* 14, 2932-2937.
- Staessen, C., Janssenswillen, C., Van Den Abbeel, E., Devroey, P. and Van Steirteghem, A. (1993) Avoidance of triplet pregnancies by elective transfer of two good quality embryos. *Hum Reprod.* 8, 1650-1653.
- Svendsen, T. O., Jones, D., Butler, L. and Muasher, S. (1996) The incidence of multiple gestations after in vitro fertilization is dependent on the number of embryos transferred and maternal age. *Fertil Steril* 65, 561-565.
- Templeton, A. and Morris, J. K. (1998) Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization, *N Engl J Med* 339, 573-577.
- Tiitinen, A., Halttunen, M., Härkki, P., Vuoristo, P. and Hyden-Granskog, C. (2001) Elective single embryo transfer: the value of cryopreservation. *Human Reprod* 16, 1140-1144.
- Tur, R., Barri, P.N., Coroleu, B., Buxaderas, R., Martínez, F. and Balasch, J. (2001) Risk Factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Human Reprod* 16: 2124-2129.
- Van Royen, E., Mangelschots, K., De Neubourg, D., Valkenburg, M., Van de Mersche, M., Ryckaert G., Eestermans, W. and Gerris, J (1999) Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Human Reprod* 14, 2345-2349.
- Vilska, S., Tiitinen, A., Hyden-Granskog, C. And Hovatta, O. (1999) Elective transfer of one embryo results in acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple births. *Hum Reprod* 14, 2392-2395.
- Vilska, S., Hydén-Granskog, C.H., Hovatta, O. and the Finnish ET Study Group (2001) One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study. *Human Reprod* 16, 1900-1903.

THE EFFECTS OF ART ON MZ TWINNING: MICROMANIPULATION & THE RISK OF MULTIPLE PREGNANCY

Ramón Aurell, Itziar Belil, Anna Veiga & Pedro N. Barri.

Obstetric, Gynecology & Reproductive Medicine Services. Institut Universitari Dexeus. Barcelona, Spain.
ramaur@dexeus.com

Introduction

In the past 20 years micromanipulation has become an important aspect of all human assisted reproduction programmes with the goal to improve fertility treatment results and overcome male infertility. The commonest micromanipulation techniques used are:

Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) for the treatment of male infertility.

Cytoplasmic transfer to investigate and improve embryo development, Assisted Hatching (AH), procedure used to make a "hole" in the Zona Pellucida to facilitate implantation of the embryo in the endometrium, Blastomere biopsy for the diagnosis of genetic disease and aneuploidy, Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD). The use of those techniques has been associated with an increase in Monozygotic Twins.

Micromanipulation Techniques

Of all micromanipulation techniques, Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), Assisted Hatching and Embryo biopsy for Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) most commonly are responsible for the increased incidence in Monozygotic (MZ) twins and multiple pregnancies in vitro fertilization cycles (IVF). All are used in efforts to increase fertilization rates in partners with low sperm counts, to increase rates of endometrial implantation, and to provide preimplantation genetic information. Studies in animal models suggest that MZ twinning can be induced through ovum or embryo "manipulation", either mechanical or chemical. In particular zona manipulation in placental animals appears to increase monoamniotic twinning.¹

Although the mechanisms by which MZ twins are formed is not completely known, many investigators postulate that the splitting of the inner cell mass at an early stage of development may cause the duplication of the embryo.¹ Splitting of the zygote may occur at any time during the first 2 weeks after fertilization, resulting in the various forms of MZ twinning. When division of the embryonic cell mass occurs earlier than 72 hours after fertilization, diamniotic dichorionic MZ twins will evolve. Division after the inner cell mass has formed, between day 4 and day 8, gives rise to diamniotic monochorionic twins. Splitting after day 8 will lead to monochorionic monoamniotic twins. This process probably begins with the protrusion of some tropho-ectoderm cells through a small opening in the zona pellucida.

Factors that appear to predispose to this splitting include alterations in the thickness of the zona pellucida, time of implantation, and the assisted reproductive techniques. In particular micromanipulation of zona pellucida in ART (Subzonal insemination, ICSI and Assisted hatching) increases the frequency of twins and monozygotic twins.¹ The artificial opening introduced in the zona pellucida caused may alter the process of hatching, in that the expansion during the expulsion of the blastocyst through the artificial opening may cause constriction and bisection of the trophoblast and inner cell mass, which results in twinning. Multiple gaps in the zona pellucida may even lead to multiple herniations, possibly contributing to higher-order monozygotic pregnancies.⁶

Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI)

Spermatozoa sometimes fail to fertilize an egg during conventional IVF. Failure in IVF are particularly common in the presence of grossly abnormal semen parameters or when

the number of spermatozoa is insufficient. In majority of the instances gamete micromanipulation is the only way to overcome this problem. Initially techniques

focused on the obstacle to sperm penetration, the zona pellucida (ZP), by thinning it through exposure to enzymes or creating an opening through localized chemical digestion, mechanical breach, or even photoablation. Although associated with a fertilization rate of 20%, these techniques have been abandoned due to the requirement for numerous functional spermatozoa with good progressive motility and complications such as multiple sperm penetration.

ICSI, on the other hand entails the deposition of a single spermatozoa directly within the cytoplasm of the oocyte, and bypassing the ZP and the oolemma. The ability of ICSI to achieve higher fertilization and pregnancy rates regardless of the sperm characteristics makes it the most powerful micromanipulation procedure as yet

to treat male factor infertility. In fact, the therapeutic possibilities of ICSI range from instances in which, after sperm selection, the spermatozoa show poor progressive motility, to application in azoospermic men where spermatozoa are surgically retrieved from the epididymis and the testis. ICSI is also useful when specific oocytes are considered for PGD. As removal of the polar body requires the stripping of cumulus corona cells, ICSI is the only option to avoid polyspermy.

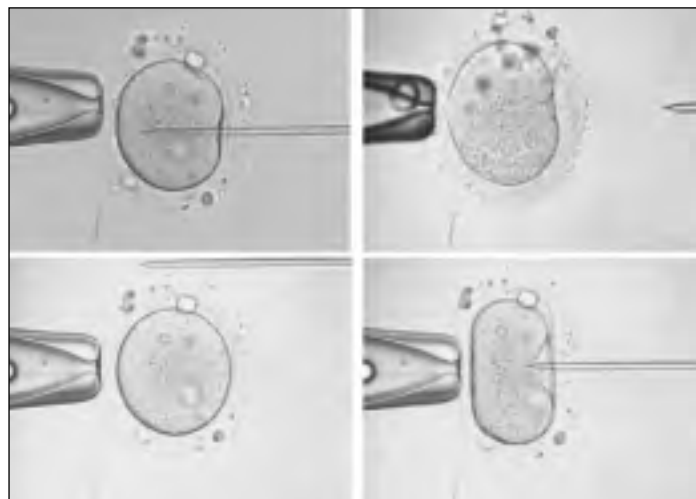


Figure 1. *ICSI procedure*

Three types of micromanipulation procedures were developed to improve fertilization rates, in those cases with associated male factor sterility in ART programmes. The first procedure involved the creation of an artificial gap in the zona pellucida, either by manually dissecting a hole using needles or by using a chemical agent to "burn" a hole in the zona. This procedure was described as Partial Zona drilling (PZD). The second was a more invasive procedure that totally bypassed the zona by depositing spermatozoa directly into the perivitelline space, the so-called Subzonal insemination (SUZI). The third step was the direct injection of a single spermatozoon into the ooplasm of the oocyte (ICSI).¹ The first ICSI pregnancy was created in 1992 (by Palermo) after a human spermatozoon was accidentally injected into the ooplasm of a human oocyte during a SUZI procedure.¹⁶ Initially, this technique only led to a limited improvement of the fertilization rates compared to SUZI.² As of the present writing time the incidence of congenital malformation in babies born after ICSI is not higher than in the general population, but patients should be counselled about the higher risk of transmitted

chromosomal aberrations, of sex chromosomal aberrations, and the risk of transmitting fertility problems to the offspring.³

Much has been written about ICSI and the increased incidence of twins, specially MZ twins. Tarlatzis et al,⁴ recently published a study comparing conventional IVF- blastocyst transferred cycles with ICSI-blastocyst transferred cycles. The overall incidence of MZ was 3.3% per cycle (in both groups), however statistically significant increase in the rates of MP(10,8% vs 2.6%) and MZ (5.9% vs 0%) was observed in the ICSI group compared with the conventional IVF group respectively.

Abusheika et al,⁵ reported an incidence of 8.9% of MZ twins subsequent to ICSI compared with 0.9% after conventional IVF. The effect of zona pellucida manipulation on MZ twins was also confirmed in another study that showed significant increase in the MZ twins after mechanical assisted hatching (1.2%) as compared with non hatching (0%).⁶ These findings are probably due to the artificial opening created by mechanical trauma, assisted hatching or ICSI, rather than natural autolysis of the zona which is responsible for splitting of the inner cell mass, as there were no cases of MZT in the nonmanipulated zona pellucida.

A.L.E da Costa, et al⁷ reported that during 1996 to 1999, 6 out of 814 (0.7%) MZ pregnancies occurred after ICSI and transfer of 2 to 8 cell stage embryos. From that time these investigators introduced day 5 transfer in September 1998 until September 1999, 5 out 129 (3.9%) pregnancies resulting from ICSI and blastocyst stage embryo transfers were complicated by MZ twinning. The increased incidence was statistically significant: $\chi^2 = 7.33785$ with Yates correction ; odds ratio = 5.606; P= 0.00675.

Table I.

	Case number					Total clinic population
	1	2	2	4	5	
Age (years)	30	37	39	31	38	34
Diagnosis	anovulation	tubal factor	oligozoospermia	tubal factor	oligozoospermia	
rFSH total dosage (IU)	2500	3750	3225	3300	2850	2612
Oestradiol day of HG administration (pg/ml)	3795	2431	3984	2050	4238	2270
Number of blastocysts transferred	3(2Ex/1E)	3(3E)	4(2Ex/1H/1E)	2(1E/Ex)	4(2H/2Ex)	

E= early; Ex= expanded; H= hatching; rFSH = recombinant FSH

Table II. by the same group,⁷ shows the early echographic characteristics and pregnancy outcome of the MZ twins.

Day post-transfer	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
23	2GS	1GS	1GS	2GS	3GS
30-40	1GS(2e2am) 1GS (1e1am)	1GS (2e2am) 1GS (1e1am)	1GS(1e1y2am) 3GS (1e1am)	1GS(2e2am)	1GS (2e2am)
Pregnancy outcome	Miscarriage (16 weeks)	miscarriage (16 weeks)	Miscarriage (7 weeks)	Delivered (29 weeks)	GS reduction delivered (37 weeks)

GS= gestational sac; e= embryo; am = amniotic sac; yolk

Age and cycle outcome are shown in Table I by A.L.E. da Costa et al.⁷ No differences in age or number of oocytes recovered were observed, however the mean number of embryos transferred was lower and the implantation rate higher in day 5 transfer.

Assisted Hatching (AH)

The main function of the ZP after fertilization is the protection of the embryo and the maintenance of its integrity. It is postulated that the blastomeric cells are only weakly connected and that the ZP is needed during the migration of the embryo through the reproductive tract to maintain its physical integrity. Implantation has

been observed after replacement of zona free morulas or blastocysts, whereas the transfer of zona free precompacted embryos results in the inadherence to the oviductal walls or to one another. A possible protective role against hostile uterine factors has also been described. The first report on the use of AH in human embryos was published by Cohen et al in 1990.⁸ These authors reported an important increase of implantation rates with mechanical AH in embryos from unselected IVF patients.

The mechanism by which AH promotes embryo implantation remains unclear. As the implantation window represents the critical period when the endometrium reaches its ideal receptive state for implantation, a precise synchronization between the embryo and the endometrium is essential. In a randomised study, Liu et al demonstrated that implantation occurred significantly earlier in patients whose embryos were submitted to AH compared to the control group, possibly by allowing earlier embryo endometrium contact.⁹ Furthermore, although most molecules are able to cross the ZP, the rate of transport may be related to zona thickness. The presence of an artificial gap may alter the two-way transport of metabolites and growth factors across the ZP, permitting earlier exposure of the embryo to vital growth factors. In addition to facilitating embryonic hatching, it has been postulated that AH allows earlier hatching, therefore aiding earlier embryo-endometrium contact. Using hCG production as the marker, Liu et al, showed that implantation occurred a day earlier in hatched embryos compared with unhatched controls.⁹ AH may therefore promote successful implantation in embryos with defective mechanisms which would otherwise cause late hatching, or in embryos with retarded development by enabling contact with the endometrium earlier and within the implantation window. This is doubly important when one considers that delayed implantation is been associated with a higher incidence of miscarriage.

Whatever the underlying cause, the simple logic of AH is to artificially create a slit or hole through which the blastocyst can escape. This can be achieved mechanically by partial zona dissection, chemically using acid Tyrode,s or using Lasers. Hershlag A. et al,⁶ published a study of the incidence of MZ twinning after mechanical AH. In A retrospective comparative analysis of hatched versus nonhatched consecutive ART cycles. The results shown in Table III, that are the pregnancy rate (PR) per embryo transfer (ET) in the hatching group increased from 25.2% to 37.1% and the multiple pregnancy rate from 6.8% to 13.1%. In the non hatched series there were no MZ twins compared with eight cases in the hatched series (1.2% per ET).

Table III. Comparison of nonhatched and hatched IVF cycles.⁶

Outcome	Study Group		p value
	Nonhatched	Hatched	
Clinical pregnancy rate per transfer*	25.2(141/559)	37.1(250/674)	<.0001†
Viable pregnancies per transfer‡	21.8(122/559)	33.5(226/674)	<.0001†
Multiple pregnancies per transfer§	6.8(38/559)	13.1(88/674)	<.0003†
High-order multiple pregnancies per transfer¶	3.0(17/559)	4.3(29/674)	<.245†
Monozygotic twins per transfer	0(0/559)	1.2(8/674)	<.01#
Ectopic pregnancies per transfer	0.5(3/559)	1.2(8/674)	<.363#

Note: Values are percentages with numbers in parentheses unless otherwise indicated.

*Fetal sac observed by ultrasound at 5 weeks after transfer.

† Determined by X2 test.

‡ Fetal heartbeat(s) observed by ultrasound at 5 weeks after transfer.

§ > 1 fetal hearts.

¶ > 2 fetal hearts.

Determined by Fisher's exact test.

Table IV. Relationship between assisted hatching and pregnancy, multiple gestation, and MZ, USA 1996. From L.A. Schieve.⁶

Assisted hatching	No. of cycles	pregnancy (%) ^a (pregnancies/transfer procedure)	Multiple gestation (%) (multiple gestation/pregnancy ^b)	At least one MZ multiple gestation (%) (MZ multiple gestations/pregnancy ^b)
No assisted hatching	21.490	33.3	41.5	0.13 ^c
Assisted hatching with some transferred embryos	3.310	40.1	46.2	0.16
Assisted hatching with all transferred embryos	10.703	33.9	39.1	0.33
Total	35.503	34.1	41.3	0.20

^aBased on 12,095 pregnancies.

^bPercent multiple gestation and percent at least one MZ multiple gestation based on 11,247 pregnancies (848 subject were missing necessary data).

^c $P < 0.05$ for χ^2 test for trend comparing rates across assisted hatching categories. Schieve. Assisted hatching and monozygotic twinning. *Fertil Steril* 2000.

Laura A. Schieve et al,¹⁷ reviewed all the IVF-ET cycles initiated in U.S. clinics in 1996, a total of 35,503 cycles and 11,247 pregnancies, and concluded that the risk of MZ twinning was increased considerably when AH was performed. The percentage of pregnancies with multiple fetuses was 41%, and AH did not materially affect the multiple gestation rate. The percentage of pregnancies that contained at least one set of MZ multiples was 0.20%. However, this rate varied considerably depending on AH status.

Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)

In the mid eighties, the development of PCR strategies for amplification of specific fragments of DNA from single cells paved the way for PGD of inherited disease from one or more cells biopsied from embryos at preimplantation stages after IVF. As the human oocyte and embryo are enclosed within the ZP up to the expanded blastocyst stage any sampling procedure requires micromanipulation to penetrate this glycoprotein layer. This is followed by removal of target cells with minimal damage to the embryo, a process again requiring micromanipulation. The first PGD cycles were carried out in late 1989 at the Hammersmith Hospital, London, UK, in a series of couples at risk of X-linked disease. The sex of each embryo was identified by biopsying single cells from cleavage stage embryos by PCR amplification of a Y-linked sequence and transferring female embryos which could carry the defect but should not be affected.

Micromanipulation techniques and Multiple Pregnancies

Some authors have linked the use of ovulation induction drugs to MZ twinning (Derom et al., 1987).¹¹ Others have calculated an increased incidence of MZ twins in the setting of IVF, with or without zona manipulation.^{12,13,6,14,15} One well accepted hypothesis to explain the higher incidence of monozygosity suggests that manipulation of the zona pellucida encourages inner cell mass herniation during hatching, or that the increase in twinning is simply due to the presence of more embryos in the uterine cavity after embryo transfer. Regardless, various rates of MZ twinning after ART with or without micromanipulation are described below.

The 1.2% of all MZ twinning after OI observed by Derom et al was significantly higher than the expected frequency of 0.45% after spontaneous ovulation.¹² Edwards et al calculated an incidence of MZ twinning after IVF of 1.33 suggesting that the artificial conditions of in-vitro media are the likely causes of increased incidence of MZ twins.¹² Blickstein et al reported on conventional IVF single embryo transfer, finding MZ twinning in 5% (4/82) with no cases after ICSI (Blickstein et al., 1999). Alikani et al., reported their results after IVF-ET, describing 6 sets of MZ twins or triplets on incidence of 0.84%, twice the expected frequency. The authors proposed that zona manipulation procedures were possible causes of MZ twins.

Table V. Shows the most recent and relevant publications looking at multiple pregnancies and monozygosity after assisted reproduction cycles with or without micromanipulation techniques. From M.Schachter et al.¹⁰

Author	Type of ART described	Type of MZT	No.of cases	Percent of all pregnancies
Control population	None	Monozygotic twins	-	0.42-045%
Derom et al.(1987)	OI, CC DZ triplets and HMG	18/1485 MZ twins	1.2%	
Edwards et al, (1986)	conventional IVF	MZ twins	9/600	1.33%
Blickstein et al, (1999)	conventional IVF	MZ twins	4/82	4.99%
Avrech et al., (1993)	conventional	DZ triplets	3	-
Steiner and Ojakangas (1994)	IVF			
Inion et al (1998)				
Biljan et al (1995)	conventional IVF	trizygotic quadruplet	1	-
Salat -Baroux et al (1994)	conventional IVF	trizygotic quintuplet	1	-
Alikani et al, (1994)	micromanipulation (AH, PZD)	MZ twins DZ triplets	6/737	0.84%
Slotnick and Ortega (1996)	micromanipulation (AH, PZD)	MZ twins	5/143	3.49%
Wenstom et al (1993)	micromanipulation (AH, SUZI, PZD)	MZ twins	7/218	3.2%
Herschlat et al., (1999)	micromanipulation (AH only)	MZ twins	8/674	1.2%
Behr et al., (1999)	IVF-ICSI blastocysts	MZ twins	10/199	5%
Abusheikha et al., (2000)	IVF ICSI	MZ twins DZ triptles	11/718	1.53%
Saito et al, (2000)	IVF. ICSI	MZ twins	12/475	2.52%
Sills et al, (2000)	IVF-ICSI	MZ twins	23/1911	1.2%
Schachter, (2000)	OI, IVF	MZ twins	7/731	0.95%
(Current report)	ICSI, AH	DZ triplets		
Total (excluding case reports)	All assisted reproduction	All monozygosity	120/7973	1.51%

Rate calculated in all studies as the number of monozygotic pregnancies per total number of pregnancies.

ART= assisted reproductive techniques; MZ, MZT = monozygotic twins; OI= ovulation induction: CC= clomiphene citrate; HMG= human menopausal gonadotrophin; DZ= dizygotic; AH = assisted hatching; SUZI = subzonal insemination; PZD= partial zonal dissection; ICSI = intracytoplasmic sperm injection.

Slotnick and Ortega, who described an incidence of 3.49%(5/143) MZ twinning seven times over the rate of spontaneous twinning.¹⁸

On the other hand, other studies find to contrary for example, Sills et al,¹⁵ reported on 23 sets of MZ twins from 1911 assisted reproduction pregnancies (1.2%), with no correlation between zonal manipulative techniques and MZ twinning., concluding that the most likely cause was the increased number of embryos transferred to the uterus.

Summary

The connection between assisted embryo hatching and MZ twins remains highly speculative,as blastocoeles have never been observed to divide evenly and completely after passing through an artificial zona opening, either in humans or in animal models

An analysis of factors affecting zona characteristics is appropriate,since the zona pellucida is central to several theories regarding MZ twinning. A synthesis of findings from earlier studies suggests at least three factors are influential in MZ twinning among patients receiving infertility treatments: ovulation induction per se, certain IVF culture conditions, or zona architecture/manipulation. With these three variables occurring together so often in the construct of modern infertility practice it is not easy to analyze the respective contribution of each,

even if multiple regression analysis is used. If the "natural" rate of MZ twins, 0.42%, is considered valid in settings of spontaneous conception and single embryo implantation, then the 3-fold increase in the observed MZ twinning rate reported in IVF patients may be partially explained by the increase number of implantations. The clinical rarity of MZ twinning challenges the study of this phenomenon in the context of IVF, as relevant investigations require large samples (>10.000 cases) to detect meaningful differences with suitable statistical power.

The physiology of both MZ twin evolution and natural blastocyst hatching in the human remain incompletely characterized, and what is known has largely been extrapolated from animal models. It may therefore be premature to attempt to MZ twinning and assisted embryo hatching, given the current limited knowledge regarding both phenomena. Although some studies find the part played by AH and ICSI in MZ twinning negligible, the exact roles of these zona treatments remain incompletely defined in the MZ twinning process. Continued large-scale, clinical studies of sufficient statistical power will therefore be needed.

References

1. Micromanipulation in Assisted Reproductive Technology. K.Elder, A.Glew, et al. ART laboratories. Guidelines and Accreditation.2001.
2. Vanderzwalmen P. et al.1996. Human Reprod 11,3,540-547.
3. Mansour R. The Egyptian IVF centre. ICSI: a state of the art technique. Human Reprod update, 1998, vol 4, No1 pp 43-56
4. Tarlatzis B, et al. Increase in the MZT rate after ICSI and Blastocyst stage embryo transfer. Fertl Steril Vol 77(1) January 2002 pp 196-198.
5. Abusheika N et al. MZT and IVF/ICSI treatment:a report of 11 cases and review of literature. Hum Rpeod update 2000:6:396-3
6. Hershlag A, et al. MZT associated with mechanical assisted hatching. Fertl Steril 1999;71:144-6
7. A L E da Costa, et al. MZT and transfer at the blastocyst stage after ICSI. Hum Reprod vol 16. No2 pp 333-336. 2001
8. Cohen J, et al. Implantation enhancement by selective AH using zona drilling of human embryos with poor prognosis. Hum Reprod 1992;7:685-91.
9. Liu HC, et al. Fertl Steril 1993. 60,871-875.
10. Schachter M, et al. MZT after ART: a phenomenon independent of micromanipulation?. Hum Reprod vol 16, No6 pp 1264-1269. 2001
11. Derom C, et al.Increased MZT rates after ovulation induction. Lancet, I,1236-1238
12. Edwards RG et al. Identical twins and IVF. J.IVF ET 3 114-117. 1986
13. Alikani et al. MZT in the human is associated with zona pellucida architecture. Hum Reprod 9,1318-1321.
14. Blickstein I. Et al.Zygotic splitting after assisted reproduction. N Engl J Med 340, 738-739
15. Sills ES, et al. Human zona pellucida micromanipulation and MZT frequency after IVF. Hum Reprod 15, 890-895.
16. Palermo, G.,et al. 1992. Pregnancies after intracytoplasmatic injection of a single spermatozoon into an oocyte. Lancet 340, 17-18.
17. Laura A. Schieve, et al. Does assisted hatching pose a risk for MZ twinning in pregnancies conceived through IVF ?. Fertl Steril Vol 74, No2, August 2000.
18. Slotnick, RN et al. 1996. Monoamniotic twinning and zona manipulation: a survey of US IVF centres correlating zona manipulation procedures and high-risk twinning frequency. J Assisted Reprod Genet 13,381-385.

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİNİN FETAL GELİŞİME ETKİLERİ

Prof. Dr. Başar Tekin
Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye
btekin@ogu.edu.tr

İnfertil olgular yıllarca çocuk isteğinde olan, bir an önce gebelik isteyen çiftlerdir. Yaşadıkları duygular hekimleri bir an önce ve mutlaka ilk uygulamada gebelik eldesine zorlar. Hekimin tek şansı vardır: derhal sağlıklı bir bebek değil, derhal bir gebelik!!

Günümüzde ART'deki amaç, giderek olması gerekene doğru yani sağlıklı gebeliğe doğru yönelmektedir. Belki de sağlıklı tek bebek amaçlanmalıdır.

Uterusa yerleştirilen her fazla embriyo gebelik şansını artırır, çoğul gebelik ile erken gebelik kayıpları, erken doğumlar, perinatal mortalite ve morbidite artar.

Sydney-IVF'in değerlendirmelerinde, kadınların en fazla gebelik istediği yaşlar, gebe kalabilme şansının hızla azaldığı 39 yaştır. Buna göre perinatolojik olarak ileri yaş risklerinin ortaya çıkması kaçınılmaz döneme gelmektedir.

34 yaşına kadar bir oositten gebe kalabilme şansı %52 iken (lineer azalarak), 45 yaşında %0'a iner.¹ Gebelik kaybı 35 yaş altında %10.5, 35-39 yaşlarında %16.1, 40 yaşında %42.9'a çıkmaktadır.¹

ÇOĞUL GEBELİKLER RİSKLİ MİDİR?

Maternal morbidite çoğul gebeliklerde tekil gebeliklere göre 7 kez artmış, perinatal mortalite ikizlerde 4 kez, üçüzlerde 6 kez artmıştır, "cerebral palsy" ikizlerde %1.5'lere, üçüzlerde %8'lere ulaşmaktadır.² Çoğul Gebelikte Doğum Bilgilerininre bakarsak,

Üçüz: Sıklığı 1:3247 , doğum 32 Hf+5g , ağırlığı 1665 gr olması beklenmektedir.

Dördüz: Sıklığı 1:81186, doğum 28Hf+6g, ağırlığı 1076 gr olması beklenmektedir.

Morbidite Beklentisi: IVF 3057 tekil ve 1241 ikiz tüp bebek gebeliklerinde (spontan gebeliklere göre) tekillerde perinatal mortalite x2.6 kez, 33 hafta öncesi doğum x3.5 kez, sezaryen doğum x1.7 kez olmaktadır.

ikizlerde sezaryen doğum oranında x1.4 kez artış olur. Erken doğum ve morbidite oranı benzerdir.³

Çoğul Gebelik Prognozu: Perinatal mortalite üçüzlerde %6, dördüzlerde %19 iken RDS sıklığı ise üçüzlerde %52, dördüzlerde %81 bulunmuştur.⁴

Tekillerde Prognoza gelince; 107'si nedeni belirlenemeyen infertilite, 118 IVF yada ICSI gebeliği (Finlandiya) incelenmiş ve tekiler arasında düşük doğum tartısı, prematürite ortalama doğum ağırlığı, doğumdaki gebelik haftası, majör konjenital malformasyon, morbidite farksız bulunmuştur.⁵ Bu durumun materna prognozu etkilemesi de baklenmektedir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon infertilite topluluğunda daha fazla (p<0.05), ikizlerde obstetrik prognoz (IVF yada spontan) farksızdır.⁶

NEONATAL PROGNOZ

Neonatal Prognoza gelince IVF bebeklerinde (frozen embriyo dahil) spontan gebeliklere göre anomali oranı ve psikomotor gelişim bozukluğu artmamıştır.⁷

1756 doğumdan olan 2245 bebek incelendiğinde (24.3% ikiz ve 1.8% üçüz)

IVF olgularında prematürite 23.8% (7.5% tekil, 41.2% ikiz ve diğer 93.5%'si üçüzdür), 2500 gr altında düşük doğum tartılı %23.6 (7% tekil, 42.2% ikiz ve 87.1% üçüz) bulunmuştur.⁸ Perinatal mortalite IVF grubunda 21.8% kontrol grubunda ise 17.4% saptanmıştır. Genetik anomali dağılımında fark yoktur. Sonuçta, morbidite ve mortalite IVF bağımlı değil, çoğul gebelik ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.⁸

IVF olgularında (spontan gebeliklere oranla) preterm olgular x5.6, "very low birth weight" bebekler x6.2, neonatal morbidite x2.4, düşük doğum tartılı bebek x9.8, hospitalizasyon süresi x3.2 bulunmuştur (Finlandiya-bir hastane kayıtları).⁹

Hangi ART daha güvenlidir? IVF ve ICSI bebekleri arasında perinatal gidiş ve genetik açıdan fark bulunmamaktadır.¹⁰ ART uygulaması ile fetal malformasyon yada prognoz açısından fark saptanmamaktadır.¹¹

Ovülasyon indüksiyonu güvenilirliği nedir? IVF olgularında prematürite,

düşük doğum tartılı doğumlar, perinatal morbidite-mortalitenin fazlalığı bilinmektedir. Hemen hepsi çoğul gebelik ile ilişkilidir.¹²

2840 ICSI ve 2955 IVF olgusu içinde malformasyon: IVF'de: 3.8% ICSI'de: 3.6%, prematürite için ise IVF'de: 31.8% ICSI'de: 29.3%.¹³

1293 ICSI'den (bunların içinde frozen embriyolar da var) oluşan 1192 bebek incelenmiş: Malformasyon oranı 7.3%, Prenatal karyotip anomalisi 2.7%. IVF ve ICSI olguları arasında bir fark yok, yani sperm kalitesi, yapısı ve orijini etkili değil.¹⁴

Mültisentrik-prospektif-kohort çalışmaya göre Majör malformasyon ICSI olgularında (n: 2140) %8.6, kontrol grubunda (n: 30 940) %6.9 (RR:1,25, CI: 1,11-1,40). ICSI abortuslarında (IVF ve spontan gebeliklere göre) majör fetal malformasyon daha fazla bulunmuştur.¹⁵

PGD riskli midir? PGD yapılan 109 olgu bebeğinde 6 aylık olduklarındaki muayene ve anamnezde normal popülasyondan farklı hiçbir bulguya rastlanmamıştır (doğum tartısı, gebelik haftası, perinatal morbidite ve mortalite, doğumsal defektler, gelişimsel parametreler).¹⁶ PGD yapılan 109 olgu bebeğinde 6 aylık olduklarındaki muayene ve anamnezde normal popülasyondan farklı hiçbir bulguya rastlanmamıştır (doğum tartısı, gebelik haftası, perinatal morbidite ve mortalite, doğumsal defektler, gelişimsel parametreler).¹⁷

FETAL REDÜKSİYON

İkizlerin perinatal mortalite ve morbiditesinde mültifetal redüksiyon sonrası olması yada spontan ikiz olması arasında fark yoktur.¹⁸

IVF ve spontan gebelikler karşılaştırıldığı bir çalışmada, 40 IVF ve 80 spontan ikizden –prematürite (p=0,03),

- ortalama doğum ağırlığı azlığı (p<0,01), –düşük doğum tartılı bebek doğum oranı (p<0,003) IVF'de daha fazla bulunmuş, IVF olgularında

- Perinatal morbidite ve oksijen tedavisi (p<0,007)–mekanik ventilatör kullanımı (p<0,05) daha fazla saptanmıştır. Sonuç: IVF bebekleri aynı koşullarda görünseler de daha fazla bakım görmektedir.¹⁹ IVF olgularında genel popülasyona göre doğum tartısı daha düşük (%37) daha fazla ikiz (%30) ve daha fazla preterm doğum (%20) olsa da (p<0,05) IVF bebeklerinin daha ilerideki gelişimsel parametrelerinde farklılık olmamakta, IVF bebeklerinin farklı bir özelliği kalmamaktadır.²⁰ Frozen embriyo ile elde edilen IVF gebeliklerinde gebelik prognozu diğer IVF'lerden farklı değildir.²¹

DONOR OOSİTİNDE DURUM NEDİR?

51 donör oositli IVF'den 61 bebek ile 97 standart IVF'den 129 bebek incelendiğinde:

- ilk trimester kanaması, doğum tartısı ve gebelik süresi farksız,
- gebeliğe bağlı hipertansiyon, sezaryen oranı, antenatal hospitalizasyon donör oositli IVF olgularında oran yüksek,
- perinatal mortalite %3.3'e %0 klasik IVF lehine.

Sonuç: oosit donasyonu ile daha riskli gebelikten söz edilse de kolaylıkla altından kalkılabilir sorunlar nedenli iyi bir gebelik prognozu beklenmektedir.²²

Eğer IVF gebeliklerinin grupları iyi karşılaştırılır, tamamen benzer gruplar seçilirse, neonatal morbidite, gebelik prognozu açısından farklı olmamaktadır. Ancak sezaryen oranları maalesef farklı olmaktadır.²³

PREMATÜRİTENİN ÖNEMİ Preterm bebeklerde organ matürasyonunun yetersizliği, NICU bakımı ve eğitilmiş kişiler, pahalı tedavi yöntemleri gerekebilir. Serebral palsi, mental retardasyon, kronik akciğer hastalıkları, görme-ışitme kayıpları olabilir.²⁴

Preterm bebeklerde organ matürasyonunun yetersizliği, NICU bakımı ve eğitilmiş kişiler pahalı tedavi yöntemleri, "Cerebral palsy", mental retardasyon, kronik akciğer hastalıkları, görme-ışitme kayıpları olabilir.²⁵

PREMATÜRİTENİN ÖNEMİ

Amerikada fetomaternal sağlık için 23-28 milyar USD harcanmaktadır.

Bunun 10,2 milyar USD kısmı yenidoğanlara -%57'si olguların %10'unu yapan preterm için yönlendirilmiştir.²⁶ 35 haftalık bir bebeğin masrafı, 38 haftalık bir bebekten en az 10 kat daha fazladır. 29 haftalık bir bebeğin masrafı 35 haftalığa göre 10 kat fazladır (yani 38 haftalığın en az 100 katı fazla). (\$49,540 vs. \$4,733). 1500-2500gr bebeklerin masrafı normal bir bebeğin 47 katıdır.²⁶

25-38 haftalık doğumlarda, RDS, mekanik ventilasyon gerekliliği, hastanede kalış süresi ve ücretlendirmesi ile bebeğin gebelik haftası ve kilosu ters orantılıdır. 25 haftalık bir bebek için 202 700 USD, 36 haftada 2 600 USD, 38 haftada 1 100 USD düzeyine inmektedir. Başka bir deyişle, 500-700 gr bebek için 224 400 USD, 2250-2500 gr için 4 300USD ve 3kg üstü için 1000 USD kadardır.²⁷ Prematürite ilk ay bebek ölümlerinin %23 ile en sık nedenidir. 2000 yılında prematür bebek başına 58 000 USD ödenmişken, aynı dönemde normal bir bebek için 4 300 USD ödeme yapılmıştır. ABD'de 1990'a göre 2000 yılında çoğul gebelik %35 artmıştır.²⁸

IVF'de 3 yerine 2 embriyo transferi uygulaması -üçüz gebeliklerin artmış morbiditesi nedenli- kabul edilmiştir (Rotterdam).²⁹ Kontrollü randomize prospektif bir çalışmada, mültifetal redüksiyon ile IVF üçüzlerinin gebelik gidişleri uygun hale getirilebilmekte olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.³⁰

Çalışmalar göstermektedir ki 2 ET ile hem take-home-baby oranında önemli bir azalma olmayacak, hem de ART nedenli beklenen morbidite ve mortalite artışı hemen hemen olmayacaktır.

İkinci bir seçenek olarak yapılabilen mültifetal redüksiyon kimi ailelerce pek de kabul görmeyen yoldur.

IVF olgularında sezaryen yapma eğilimi de daha fazladır: %71.7 vs %44.7.³¹ Hastanın baskısı ve mutlak gebelik isteği yanında ART uygulayıcısı ise çok sayıda embriyo transferi yapmaktadır.

SONUÇ

Perinatolog, mültifetal redüksiyon yaparak, Aile ve hekimin telaşesi nedeniyle sezaryen oranı arttırılarak, neonatolog ise prematürite ile savaşım nedenli fazla bakım gerekliliği ve NICU harcaması ile ART gebelikleri daha pahalı olmaktadır (!)

Kaynaklar

1. Med J Aust. 2003 Mar 17;178(6):258-61.
2. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003 Apr;17(2):309-29
3. Am J Obstet Gynecol. 1999 Sep;181(3):688-95.
4. J Perinat Med. 2003;31(3):242-50
5. Hum Reprod. 2002 Jul;17(7):1755-61.
6. Hum Reprod. 2002 Jul;17(7):1755-61.
7. Int J Technol Assess Health Care. 1999 Winter;15(1):52-65
8. Hum Reprod. 1999 Jul;14(7):1896-902
9. Hum Reprod. 2002 May;17(5):1391-8.
10. J Assist Reprod Genet. 1999 May;16(5):221-32.

11. Hum Reprod. 2000 Apr;15(4):935-40.
12. Hum Reprod Update. 2002 Mar-Apr;8(2):117-28
13. Hum Reprod. 2002 Mar;17(3):671-94
14. Hum Reprod. 2000 May;15(5):1189-94
15. Reprod Biomed Online. 2002 Sep-Oct;5(2):171-8
16. Pediatrics. 2000 Oct;106(4):650-3
17. Pediatrics. 2000 Oct;106(4):650-3.
18. Hum Reprod. 1999 May;14(5):1338-40.
19. Hum Reprod. 1998 Jun;13(6):1702-5.
20. J Perinatol. 1997 Nov-Dec;17(6):473-6.
21. Hum Reprod. 1997 Aug;12(8):1819-25.
22. Hum Reprod. 1998 Feb;13(2):483-90
23. Fertil Steril. 1997 Jun;67(6):1077-83.
24. <http://southflorida.sun-sentinel.com/careers/vitalsigns/partfolder/xiii04premee.htm>
25. <http://southflorida.sun-sentinel.com/careers/vitalsigns/partfolder/xiii04premee.htm>
26. http://www.managedcaremag.com/archives/0111/0111.peer_highrisk.html
27. Obstet Gynecol. 2003 Sep;102(3):488-92
28. http://www.modimes.org/files/pm_launch_factsheet.doc
29. Fertil Steril. 1997 Feb;67(2):290-5
30. Am J Obstet Gynecol. 1994 Mar;170(3):874-9.
31. Ceska Gynekol. 2000 Dec;65 Suppl 1:24-9

TEK GEN HASTALIKLARINDA PREİMLANTASYON GENETİK TANI

**Semra Kahraman, Hüseyin Karadayı, Güvenç Karlıkaya, Semra Sertyel,
Necati Fındıklı, Yaman Sağlam**

İstanbul Memorial Hastanesi, Yardımcı Üreme Teknikleri ve Üreme Genetiği Merkezi, İstanbul, Türkiye
skahraman@superonline.com.tr

Son yıllarda genetik bilimindeki gelişmeler sayesinde birçok genetik kökenli hastalık implantasyon öncesi dönemde embriyo üzerinde tanımlanabilmektedir. Embriyoların rahim içerisine transferinden önce gerçekleştirilen genetik analiz sonrası anomali taşımadığı tespit edilen embriyoların anne adayına transferine imkan tanıyarak sağlıklı gebelik elde edilmesini amaçlayan bu yöntemle gebelik öncesi genetik tanı (Preimplantasyon Genetik Tanı-PGT) adı verilmektedir.

PGT tahliye ile sonlandırılan gebeliklerde yaşanabilecek psikolojik, fizyolojik ve ardışık tahliye işlemleri sonucunda oluşabilen infertilite problemlerinin önlenmesi yönünde prenatal tanının erken bir formasyonu olarak kabul edilmektedir. Özellikle çiftlerin belirli bir genetik hastalık yönünden taşıyıcı bulunması durumunda PGT yöntemi ile hastalık taşıyan embriyoların elimine edilmesi ve sağlıklı embriyoların transferi ile sağlıklı çocuk sahibi olmak mümkündür.

Günümüzde PGT uygulamaları iki farklı yaklaşım olarak gerçekleştirilmektedir: Bunlardan ilki özellikle ilerlemiş maternal yaş, tekrarlayan erken dönem gebelik kayıpları, tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları, şiddetli erkek infertilitesi ve translokasyon taşıyıcısı olduğu tespit edilmiş çiftlerde, artan anöploidi oranları nedeni ile uygulanan PGT-AT (Aneuploidy Detection-Anöploidi Tanımlaması) yöntemidir. Bu yöntemde oosit veya erken gelişim dönemi embriyolarından kutup cisimcikleri veya blastomer(ler) alınmak sureti ile, belirli kromozomlar floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile sayısal ve yapısal olarak incelenerek, kromozomal yönden normal bulunan embriyolar transfer işlemi kullanılmaktadır.

PGT-TGH (Single Gene Disorders-Tek Gen Hastalıkları) uygulamalarında ise, çiftlerden biri veya her ikisi genetik geçişli hastalık taşıyıcısı (otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı) olarak tespit edildiği durumlarda, mutasyon veya kromozom anomalileri embriyolarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve dizi analizi gibi moleküler yöntemler kullanılarak tespit edilmekte ve çiftlerin sağlıklı çocuk sahibi olmaları sağlanmaktadır.

Tek Gen Hastalıklarında PGT uygulamaları ile günümüze kadar gerçekleştirilen yaklaşık 1500 sıklıta 300'den fazla sağlıklı gebelik elde edilmiştir. Gün geçtikçe artan sayıda gen dizilerinin ve genetik geçişli hastalıkların tanımlanması, tek gen hastalıklarında PGT uygulamaları endikasyonlarını arttırmaktadır. Tek Gen Hastalıklarında PGT endikasyonlarından bir kısmı Tablo 1'de verilmiştir. PGT sadece tek gen hastalıkları için değil, ailesel kansere yatkınlık (ailesel adenomatoz polipozis koli, meme kanseri, retinoblastoma, Li- Fraumeni Sendromu vb.), HLA genotiplenmesi ve diğer farklı (Konjenital sağırılık, Akondroplazi, Otizm) endikasyonlar içinde uygulanmaktadır.

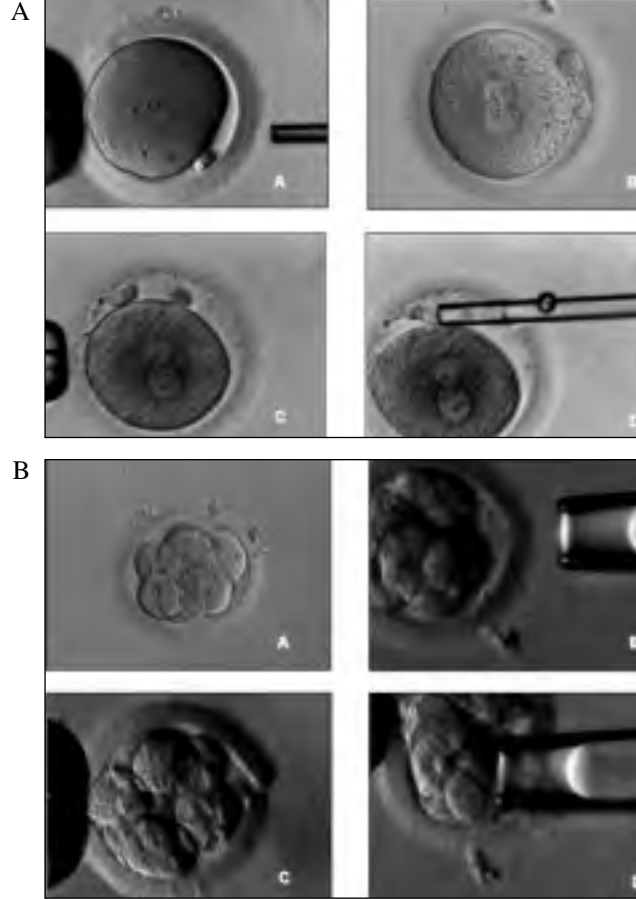
Tablo 1. PGT-SGD uygulanabilen genetik geçişli hastalıklardan bazıları

β-Talasemi	HLA Genotiplemesi
Orak Hücre Anemisi	Kistik Fibrozis
Spinal Musküler Distrofi	Miyotonik Distrofi
Fankoni Anemisi	Duchenne Musküler Distrofi
Hemofili A ve B	Epidermolizis Bullosa
Multiple Epiphyseal Displazia	Fenilketonüri (PKU)
Akondroplazi	X-linked Hidrosefali
Retinitis Pigmentoza	Gaucher Hastalığı
Retinoblastoma	Frajlil X
Adrenokodistrofi	Huntington Hastalığı
Hurler Sendromu	Hunter Sendromu
OCT	Tay-Sach's Hastalığı
Alport Hastalığı	Alfa-1-antitripsin Eksikliği
Hipofosfatazya	Lesch Nyhan Sendromu
3-hydroxyacyl-coa Dehidrogenaz	Marfan Hastalığı
Machado-Joseph Hastalığı	Glikojen Depo Hastalığı
Koroideremi	X-linked otizm
Incontinentia Pigmenti	RhD sensitizasyonu
Adrenolökodistrofi	Osteogenezis imperfekta
CDG1C	Deri frajilitesi
Konjenital adrenal hiperplazi	Tüberoskleroz
Stickler Sendromu	Nörofibromatoz
Crouzon Sendromu	ZFX/ZFY
X-linked, agammaglobulinemi (XLA)	Spinal ve Bulbar musküler atrofi
FG Sendromu taşıyıcılığı	DAZ delesyonu
Oro-facial-digital syndrome type 1	Ataxia Telanjiektazi
Crouzon Sendromu	Familyal Amyloidotic Polinöropati
Genodermatozis (PKP1)	Charcot-Marie-Tooth Tip IA
Sitrullinemi	Holoprozensefali (SSH gen)
Kelley-Seegmil Sendromu	X-linked epilepsi (paternal side)
Pelizaeus Merzbacher	Junctional epidermolizis bülloza
Hiperinsülinemik hipoglisemi PHH1	Fabry's Hastalığı
Bloom hastalığı	Anemi taşıyıcıları
FAP-Gardner	Santral kor hastalığı
CF+XL mental retardasyon (X2)	

PGT ile kombine HLA doku tipleni uygulamaları, PGT yöntemini sadece tanı amaçlı veya etkilenmiş gebelik eldesini önleyici bir yöntem olmaktan çıkarmış, ayrıca tedavi amacıyla da kullanılabilen bir yöntem haline getirmiştir. Temel amaç, bir yandan etkilenmemiş embriyo seçimi ile sağlıklı bir bebeğin dünyaya getirilmesi, diğer yandan da HLA uyumu nedeni ile allogenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulaması ile hasta kardeş için tümüyle tedavi imkanı sağlanmasıdır. Sonuçlar özellikle b-Talasemi olgularında bu yöntemle elde edilen kök hücrelerin nakli sonrası eğer hasta çocukta hepatomegali ve portal fibrozis gelişmemiş ise %90 oranında başarı sağlanabileceğini göstermektedir.

Gerek anöploidi tanımlaması, gerekse tek gen hastalıklarında tanımlama için gerekli olan kutup cisimcikleri ve blastomerler biyopsi işlemi ile elde edilmektedir. PGT uygulamalarının başarısı ve sağlıklı gebelik eldesi tanının doğruluğu kadar biyopsi işlemi sonrası embriyoların etkilenmeden iyi gelişimine de bağlıdır. Bu nedenle biyopsi işlemlerinin embriyonik gelişimin en az düzeyde etkilenilebileceği, aynı zamanda da tanı için

gerekli sürenin sağlanacağı dönemde uygulanması gerekir. Kutup cisimcikleri biyopsisi oosit toplama işleminden hemen sonra (1. kutup cisimciği biyopsisi) fertilizasyon değerlendirmesinden sonra (2. kutup cisimciği biyopsisi), embriyo biyopsi işlemi ise embriyo gelişiminin 3. günü 7-8 blastomer aşamasında uygulanmaktadır. Daha az sayıda blastomer içeren embriyolarda uygulanan biyopsi işleminin embriyo gelişimini büyük oranda aksattığı veya durdurduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Figür 1.de kutup cisimcikleri biyopsisi ve embriyo biyopsi işlemi görülmektedir.



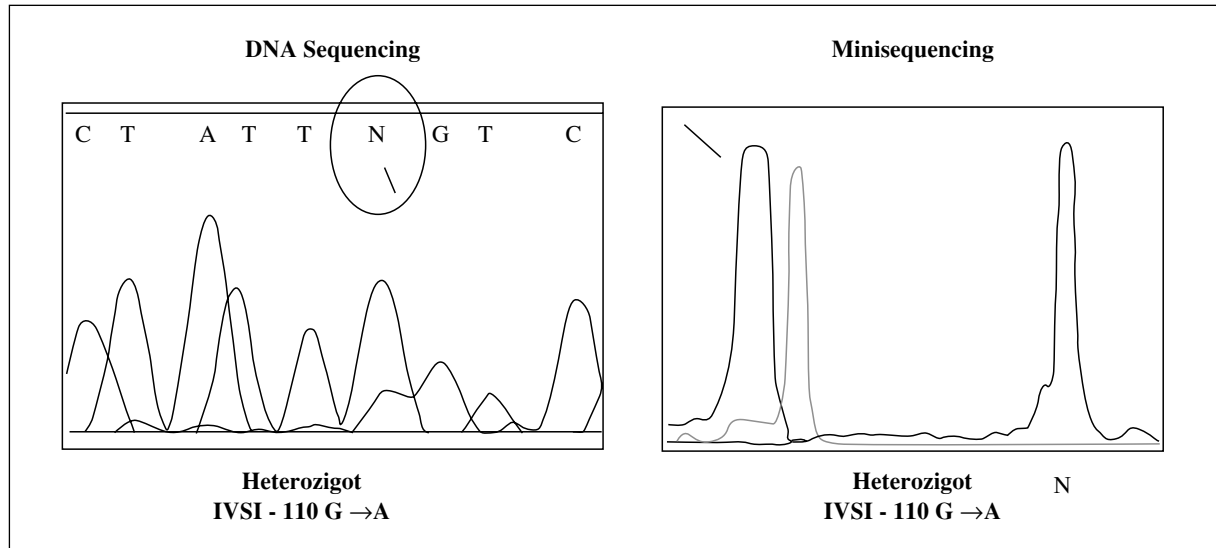
Figür 1. a) A. 1.nci kutup cisimciği biyopsisi; B. Fertilize oosit; C,D. 1.nci ve 2.nci kutup cisimcikleri biyopsisi
b) A. Embriyo biyopsi işlemi için uygun klivaj dönemi embriyo; B,C,D. Embriyo biyopsi işlemi.

Biyopsi işlemi sonrası elde edilen kutup cisimcikleri veya blastomer(ler) steril koşullarda tüpler içerisine alınarak litik solüsyonlar yardımı ile çekirdek içerisindeki blastomere ait DNA yapısının işleme uygun hale getirilmesi sağlanır. Tek Gen Hastalıklarında PGT uygulaması gerçekleştirmek için multipleks, nested ve floresan PCR teknikleri DNA analizi için kullanılan ara yöntemlerdendir. Adı geçen PCR teknikleri ile çoğaltılan ilgili gen bölgesi, restriksiyon enzim analizi, dizi analizi veya minisequencing yöntemleri kullanılarak hastalık taşıyıp taşımadığı yönünden değerlendirilir. Figür 2’de dizi analizi ve minisequencing yöntemleri kullanılarak tespit edilen b-globin genine ait IVS-I-110G>A mutasyonu görülmektedir. Hastalık taşımadığı tespit edilen embriyolar buldukları gelişim günü ve hasta özellikleri dikkate alınarak embriyo transferi işleminde kullanılmaktadır.

Tek gen hastalıklarında PGT uygulamaları son derece iyi organize edilmesi ve önceden detaylı planlanması gereken işlemlerdir. Bu nedenle klinik, in vitro fertilizasyon ve genetik laboratuvarı birimlerinin uygulamalar için özel tasarlanmış teknik altyapı ve bilgi birikimine sahip olması ve konusunda deneyimli personel tarafından idare edilmesi gerekmektedir. Uygulamalar sırasında uyulması gereken temel kurallar ve

parametreler PGDIS (Uluslararası Preimplantasyon Genetik Tanı Derneği) ve ESHRE Preimplantasyon Genetik Tanı Konsorsiyumu tarafından detaylı olarak belirtilmektedir. Teknik altyapı eksikliği veya işlem sırasında oluşan suboptimal koşullar uygulamanın ve gerçekleştirildiği YÜT siklusunun başarı şansını etkilemektedir. Tek gen hastalıklarında gerçekleştirilen PGT uygulamaları sırasında en sık gözlenen problemler kontaminasyon, ADO (Alelik Drop-Out-alellerden sadece birinin amplifikasyonu) problemleridir. Laboratuvar içerisinde ve çalışma alanlarında özel kıyafetler ve önlemler sayesinde kontaminasyon ihtimalini en aza indirmek mümkündür. Günümüzde gerek ADO gerekse kontaminasyonu önlemek için teknik içerisinde gerçekleştirilecek değişiklikler ve ilave metodlar da uygulanmakta ve bu problemlerden doğabilecek negatif etkiler en aza indirilmektedir.

Tek gen hastalıklarında PGT uygulamaları ile kombine gerçekleştirilen HLA doku tiplemesi işlemleri ise daha detaylı işlemler ve ileri düzeyde deneyim ve teknolojik imkanlar gerektirmektedir. İşlem öncesi çiftler ve hasta çocuk üzerinde mutasyon taşıdığı belirlenen aleller ve HLA gen bölgesinde yer alan polimorfik STR işaretçileri kullanılarak öncül genetik testler yapılır. Testlerin sonucunda hem incelenen genetik hastalık hem de doku uygunluğu yönünden en güvenli şartlar ve uygun haplotipler belirlenerek çift YÜT siklusuna alınır. Siklus sırasında elde edilen embriyolar, tek gen hastalıklarında gerçekleştirilen PGT uygulamalarında olduğu gibi incelenerek sağlıklı ve hastalık taşıyan kardeş ile aynı doku uyumuna sahip embriyolar embriyo transferi işlemi için belirlenir. Figür 3'te merkezimizde tedaviye alınan iki farklı olguda (Wiscott Aldrich Sendromu ve b-talasemi) HLA doku tiplemesi için kullanılan STR işaretçileri, işlem için uygun olan ve olmayan haplotip örnekleri ile uygun haplotipler kullanılarak gerçekleştirilen embriyo ve hasta çocuk HLA doku uyumu analizi sonucu görülmektedir.



Figür 2. Konvansiyonel DNA dizi analizi ve minisequencing teknikleri ile (IVS-I-110 G>A) β -talasemi mutasyonunun taranması

Bugüne kadar dünya genelinde uygulanan 150'den fazla PGT ile kombine doku tiplemesi uygulaması ve işlem sonrası elde edilen sağlıklı gebelikler yöntemin güvenli bir tedavi metodu olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Tablo 2). Bununla birlikte hasta veya siklus ile ilişkili parametrelere bağlı olarak başarı şansı değişebilmektedir. Teorik olarak incelenen embriyonun otozomal resesif bir hastalık yönünden sağlıklı ve HLA genotipi yönünden uyumlu olma olasılığı %18'dir. Bu oran ile bağlantılı olarak merkezimizde gerçekleştirilen uygulamalar klinik ve siklus seyri yönünden incelendiğinde, elde edilen başarılı sonuçların büyük ölçüde over rezervi ve maternal yaş ile bağlantılı olduğu, artan yaş ve düşük over rezervi olgularında başarı şansında azalma gözlenebilmektedir. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) ve Üreme Genetiği Merkezinde gerçekleştirilen Tek Gen Hastalıklarında PGT uygulamalarına ait sonuçlar Tablo 3'te görülmektedir.

Günümüzdeki imkanlar doğrultusunda DNA baz analizi yapılabilen tüm genetik hastalıkları embriyoda tanımlamak mümkündür. Ayrıca teknik açıdan bakıldığında, bugün PGT işlemlerinde kullanılan dizi analizi cihazları ile gerçekleştirilen ve sınırlı sayıda DNA bölgesinin incelenmesine izin veren protokollerin yerlerini yakın gelecekte DNA mikroçip teknolojisine bırakması ile, yüzlerce hastalık veya anomalinin biyopsi işlemi sonrası elde edilen tek bir blastomerde eşzamanlı olarak tanımlanabilmesi mümkün görünmektedir.

Ülkemizde her yıl talasemi, anemi gibi kalıtsal hastalık taşıyan yüzlerce çocuk dünyaya gelmektedir. Bu olgularda günümüz koşullarında sağlanabilen nihai çözüm kordon kanı veya kemik iliği nakli işlemleridir. Her ne kadar tedavide başarı şansı yüksek olsa da, nakil için gereken hasta çocuk ile doku uyumu gösteren materyal son derece kısıtlıdır. Tek gen hastalıklarında PGT işlemleri ile kombine gerçekleştirilen HLA doku tiplmesi uygulamaları sayesinde, çiftler hem sağlıklı bir çocuk sahibi olabilmekte hemde yeni doğan çocuk hasta kardeşi için tedavi umudu olabilmektedir. Bu uygulamalar ile yakın zamana kadar tanı amaçlı kullanılan PGT teknikleri önemli ve potansiyel bir tedavi aracı haline de gelmiştir.

Tablo 2. Mart 2004 tarihi itibariyle Dünya genelinde günümüze kadar gerçekleştirilen PGT-TGH ve kombine HLA uygulamaları

Endikasyon	Siklus	Gebelik
Fankoni Anemisi	39	5
Talasemi	61	7
X'e bağlı hiper IgM	5	2
Wiscott-Aldrich Sendromu	2	1
X'e bağlı hipohidrotik ektodermal displazi	1	1
X'e bağlı adrenolökotrofi	1	0
Diamond-Blackfan anemisi	4	2
Aplastik anemi	2	0
Lösemi	32	7
TOPLAM	147	25

Tablo 3. İstanbul Memorial Hastanesi YÜT ve Üreme Genetiği Merkezinde Mayıs 2003- Ocak 2005 tarihleri arasında gerçekleştirilen PGT-TGH ve kombine HLA doku tiplmesi uygulamaları.

a. Endikasyonlara göre dağılım		b) Genel siklus verileri	
Endikasyon	Siklus	Siklus sayısı	74
β talasemi	7	Kadın yaşı	31.4
Orak Hücre Anemisi	5	MII oosit sayısı	12.4
San Filippo Hastalığı	2	Fertilizasyon oranı (%)	86
Mukopolisakaridoz	1	ET yapılan siklus sayısı	49
G6PD	1	ET iptal edilen siklus sayısı	25
FMF	2	Transfer edilen embriyo sayısı	116
NF1	1	Gebelik oranı (%)	32.7
Spinal Musküler Atrofi	4		(16/49)
Kistik Fibroz	2		
β talasemi+HLA	43		
Wiskott-Aldrich + HLA	1		
Blackfan-Diamond + HLA	2		
ALL (HLA Tiplemesi)	3		
TOPLAM	74		

Referanslar

1. Fiorentino F, Biricik A, Karadayi H, Berkil H, Karlikaya G, Sertyel S, Podini D, Baldi M, Magli MC, Gianaroli L, Kahraman S.. 2004 Development and clinical application of a strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders combined with HLA matching. *Molecular Human Reproduction* 9, 399-410.
2. Kahraman S, Karlikaya G, Sertyel S, Karadayi H, Findikli N. 2004 Clinical aspects of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders combined with HLA typing. *Reproductive Biomedicine Online* 9,529-532
3. Kuliev A and Verlinsky Y. 2004a Thirteen years' experience of preimplantation diagnosis: report of the Fifth International Symposium on Preimplantation Genetics. *Reproductive BioMedicine Online* 8, 229-235.
4. Kuliev A and Verlinsky Y. 2004b. Preimplantation HLA typing and stem cell transplantation: report of International Meeting, Cyprus 27-28 March 2004. *Reproductive BioMedicine Online* 9, 205-209
5. Rechitsky S, Kuliev A, Tur-Kaspa I, Morris R, Verlinsky Y. 2004 Preimplantation genetic diagnosis with HLA Matching. *Reproductive BioMedicine Online* 9, 210-221.
6. Van de Velde H, Georgiou I, De Rycke M, Schots R, Sermon K, Lissens W, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I.. 2004 Novel universal approach for preimplantation genetic diagnosis of b-thalassaemia in combination with HLA matching of embryos. *Human Reproduction* 19, 700-708.
7. Verlinsky Y, Cohen J, Munne S, Gianaroli L, Simpson JL, Farraretti AP, Kuliev A 2004 Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis. *Fertility and Sterility* 82,302-303
8. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A. 2001 Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA* 285, 3130-3133.

YARDIMLA ÜREME YÖNTEMLERİ İLE OLUŞAN ÇOĞUL GEBELİKLERİN PROGNOZU

Prof. Dr. Engin Oral

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı ve Tüp Bebek Ünitesi, İstanbul, Türkiye
eoral@superonline.com

Son 20 yılda dünyada çoğul gebelik oranları belirgin olarak artmıştır Amerika'da ikiz gebelik % 52, üçüz % 142, dördüz % 123, beşiz ve üzeri de % 98 oranında artmıştır (*MMWR, 2000*) ve bu artışı sağlayan en önemli etken yardımla üreme yöntemleri (YÜY) sonucu oluşan gebeliklerdir. Günümüzde infertilite oranlarının artması ve çocuk sahibi olma yaşının otuzlu yaşların üzerine çıkması YÜY'nin daha fazla kullanılmasına yol açmaktadır. Bu yöntemlerle (IUI: İntrauterin inseminasyon; IVF-ET: İn vitro fertilizasyon ve embryo transferi; ICSI: İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu) oluşan çoğul gebelik oranları % 15-30 arasında değişmektedir (*Callahan T ve ark., 1994; Tanbo T ve ark., 1996*). Özellikle gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonu olguları sonucunda yaklaşık % 14-28 oranında çoğul gebelik, % 3-9 oranında ise üçüz gebelik ve üstü görülmektedir (*Kaplan PF ve ark., 2002; Dickey RP ve ark., 2002*). 2001 SART (Society for Assisted Reproductive Technology) sonuçlarına bakıldığında, sikluslerin % 12'si çoğul gebelik ile sonuçlanmış olup, oluşan gebeliklerin % 29.3'ü ikiz, % 7.4'ü ise üç ve üstü gebelikdir. Canlı doğum oranlarına gelince, % 32'si ikiz, % 3.8'i ise üçüz ve üstüdür (*CDC, 2003*). 1999 yılında Avrupada oluşan IVF/ICSI gebeliklerinin % 24'ü ikiz gebelikdi (*Nygren KG ve ark., 2002*). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İnfertilite polikliniğinde yaptığımız 802 intrauterin inseminasyon (247 doğal, 351 klomifen sitrat, 204 gonadotropin siklüsü) sonucunda % 10 oranında çoğul gebelik saptadık. Tüp Bebek ünitemizin 2002 yılı verilerine göre ise oluşan gebeliklerin % 33.3 çoğul gebelik olup, bunun % 26.5'u ikiz gebelikdir. YÜY'leri ile oluşan gebeliklerin spontan gebeliklere göre daha kötü prognozu olduğu konusunda yaygın bir inanış vardır. YUY'le oluşan gebelikler ile yapılan çalışmalara genel olarak bakıldığında operatif doğum, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, ve perinatal ölüm, gebeliğe bağlı hipertansiyon, plasenta previa gibi komplikasyonların toplumdan daha fazla olduğu gösterilmiştir (*Beral V ve ark., 1990; Seoud MA ve ark., 1992; Wang JX ve ark., 1994*). YÜY ile oluşan gebelikleri spontan gebelikler ile karşılaştırma yaparken bazı faktörleri gözönüne alarak karşılaştırmak gerekir. Bunlar annenin yaşı, paritesi, sosyoekonomik düzeyi, çoğul gebelik olup olmaması ve zigosite tipidir. Bilindiği gibi IVF sonucu oluşan gebeliklerin anne yaşı toplumdan daha fazladır ve yaşlı gebelerde obstetrik komplikasyonlar (hipertansiyon, gebeliğe bağlı diyabet, preterm doğum, artmış sezaryenle doğum ve ölü doğum) genç annelere göre daha sık görülür (*Kessler I ve ark., 1980; Seoud MA-F ve ark., 2002*). IVF olguları da kontrol grubuna göre daha yaşlı ve daha primipar gebedirler (*Bernasko J, ve ark., 1997*). Yaş faktörünü gözönüne alarak yapılan kontrollü çalışmalarda her iki grup arasında anlamlı fark gösterilememiştir (*Kozinszky Z ve ark., 2002*). IVF sonucu gebeliklerin anneleri genellikle topluma göre daha yüksek sosyoekonomik seviyeye sahiptir. Bunun sonucu bu olgular doğru beslenme, erken prenatal tanı ve bakım ve gebelik süresince istirahat, gibi olanaklara sahiptirler. Bilindiği gibi bu faktörler de gebelik prognozunu iyi yönde etkileyebilirler. Diğer bir etkende daha sık perinatal ölüm, doğum ağırlığı diskordansı, gelişme geriliği ve konjenital malformasyon ile karakterize monokoryonik ikizlerin spontan gebeliklerde daha sık görülmesidir (*Rydhstroem H, 1996; Loos R ve ark., 1998*). IVF ikizlerinin çoğunlukla dikoryonik olması spontanlara göre bu olgularda daha iyi obstetrik prognoz ve düşük perinatal mortalite beklentisine yol açabilir.

Yapılan çalışmalarda IVF sonrası oluşan tekil gebeliklerde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, sezaryenle doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon gibi komplikasyonların spontan oluşan tekil gebeliklere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (*Reubinoff B ve ark., 1997; Maman E ve ark., 1998*).

Bununla birlikte, IVF sonrası oluşan ikiz gebelikler ile spontan ikiz gebeliklerin prognozunu karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (*Olivennes F ve ark., 1996; Moise J ve ark., 1998; Koudstaal J ve ark., 2000; Lambalk C ve ark., 2001*). Bazı çalışmalarda YÜY sonrası oluşan ikiz gebeliklerde spontan olanlara göre daha yüksek perinatal mortalite oranları (*Moise J ve ark., 1998; Lambalk C ve ark., 2001*), preterm doğum (*Koudstaal J ve ark., 2000; Lambalk C ve ark., 2001*) ve düşük doğum ağırlığı (*Bernasko J ve ark., 1997; Moise J ve ark., 1998; Lambalk C ve ark., 2001*) bildirilirken, diğer çalışmacılar her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdiler (*Olivennes F ve ark., 1996; Dhont M ve ark., 1999*). Zigositye gözüne alınarak yapılan çalışmalarda (*Fitzsimmons BP ve ark., 1998*), spontan grupta monokoryonisiteye bağlı olarak komplikasyonların daha sık görüldüğü ve YÜY sonucu oluşan ikiz gebeliklerde daha düşük perinatal mortalite oranları bildirdi. IVF le oluşan ikiz dizigotiklerle spontan dizigotikler yaş ve parite gözüne alınarak karşılaştırılmış ve perinatal mortalite oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir (*Dhont M ve ark., 1999; Koudstaal J ve ark., 2000*).

Bütün bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin bir çok nedeni vardır. Başlıcaları çalışma metodlarının farklı olması, aynı çalışmada hem tekil hem çoğul gebeliklerin karşılaştırılması, parite ve maternal yaş gibi önemli faktörlerin gözüne alınmamasıdır. *Nassar ve ark., 2003* yaş ve pariteyi gözüne alarak yaptıkları çalışmada IVF ikiz gebeliklerinde erken doğum ve buna bağlı komplikasyonlarının, sezaryenle doğumun spontan olanlara göre daha sık görüldüğünü, buna karşılık gebeliğe bağlı hipertansiyon ve diabet, erken membran rüptürü ve plasenta previa'nın ise benzer oranlarda görüldüğünü saptandı. Ayrıca çalışmada konjenital malformasyon oranının yardımıyla oluşan ikizlerde % 5.4 ve kontrol grubunda % 4.9 benzer oranlarda olduğu ve bununla literatürle uyumlu olduğu bildirilmiştir. Doksanlı yılların başlarında yapılan çalışmalarda IVF ile oluşan çoğul gebelikler, spontan olanlar ile karşılaştırıldı (*Lipitz S ve ark., 1993; Petersen K ve ark., 1995; Bernasko J, ve ark., 1997*) ve her iki grup arasında perinatal morbidite ve mortalite arasında fark saptanmadı. Bunlardan Lipitz'in çalışması 106 üçüz gebeliği içeriyordu ve sonuçlar iki grup arasında benzerdi. Benasko'nun çalışmasında ise ikiz gebelikler karşılaştırıldı ve sadece IVF sonucu oluşan gebeliklerde diskordan doğum ağırlığı ve elektif sezaryen oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı.

Norveç'te yeni yapılan bir çalışmada (*Skeie A ve ark., 2003*), ikiz gebeliklerde antepartum ve intrapartum ölüm nedenleri araştırılmış ve YÜY'lerinin etyolojide rol oynayan önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışma da ise IVF veya gamet intrafallopian transfer sonrası oluşan ikiz gebeliklerde gebeliklerin % 20 oranında 18-24 haftalar arası sonlandığı gösterilmiştir (*McFaul PB ve ark., 1993*).

Sekizyüz elli dört IVF ikiz gebeliğini kapsayan Danimarka çalışmasında IVF sonucu oluşan ikizlerde doğum ağırlığının spontan ikizlere göre daha fazla olduğu gösterildi (*Westergaard HB ve ark., 1999*). Aynı çalışmada ilave olarak, ölü doğum ve ilk yıl içindeki çocuk ölümleri gözüne alındığında, IVF grubunda istatistiksel anlamlılık içermeyen hafif bir artış saptandı. Literatürde YÜY ile oluşan çoğul gebeliklerde maternal riskleri araştıran çalışmalara bakıldığında sadece dört çalışma olduğu görülüyor. Bu çalışmalardan en son yayınlanan Danimarka çalışmasında (*Pinborg A ve ark., 2004*), IVF sonrası oluşan ikizler ile spontan ikizler arasında maternal riskin benzer olduğu, ama IVF grubunda hastalık nedeniyle rapor alma (2.5 kat) ve hastaneye yatma sıklığının (2 kat) anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı olgular IVF sonucu oluşan tekiz gebeliklerle karşılaştırıldığında bu oranların 7 ve 3.5 kat olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada perinatal morbidite ve mortalite oranları da karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark olmadığı, ama IVF grubunda sezaryenle doğum ve invazif vaginal doğum oranlarının spontan gruba göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. 18000 IVF sonucu oluşan ikiz gebelik sonuçlarının verildiği bir çalışmada düşük doğum ağırlığının maternal yaş ve parite gözüne alındığında spontan gruptan farklı olmadığı ortaya konmuştur (*Schieve LA ve ark., 2002*).

Kozinszky ve ark., 2003, IVF ve IUI sonucu oluşan 284 tek, 75 ikiz ve 17 üçüz gebeliği kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve gelişme geriliği ile preterm doğum riskinin her iki grupta benzer olduğunu, sezaryenle doğum riskinin hem tek, hem de ikiz gebeliklerde YÜY ile oluşan grupta daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca her iki grup arasında konjenital malformasyon, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve doğum ağırlığı açısından fark bulunmamış, YÜY sonucu oluşan ikiz gebeliklerde daha yüksek doğum ağırlığı saptanmıştır.

IVF/ICSI sonucu oluşan çoğul gebelikler ile spontan grubun karşılaştırıldığı en büyük çalışmalardan biri Belçika'dan *Dhont ve ark., 1999* serisidir. 1241 olguluk ikiz gebelik (% 90 IVF'u IVF kalan'ı ise ICSI), yaş, parite gibi faktörler gözönüne alınarak yapılan analizde, perinatal morbidite ve mortalite, konjenital malformasyonlar benzer bulunmuş, sadece sezaryenle doğum oranı çalışma grubunda daha sık gözlenmiştir.

Diğer bir konu ise IVF/ICSI sonucu oluşan gebeliklerde serebral palsi riskinde artış olup olmadığıdır (**Blickstein I ve ark., 1999**) İsveç'ten yapılan bir çalışma IVF çocuklarında serebral palsi riskinin arttığı savunulurken, ikiz gebeliklerin kontrol grubuna göre risk artışı taşımadığı (RR:0.9 (0.4-1.8)) belirtilmiştir (*Strömberg B ve ark., 2002*).

Bu yılın başında yayınlanan bir meta-analiz (*Helmerhorst FM ve ark., 2004*) yukarıda saydığımız çalışmaları kapsayacak şekilde (25 çalışma) YÜY ile oluşan ikiz gebelikleri spontan ikiz gebelikler ile karşılaştırmıştır. Bu meta-analize göre:

Çok Preterm doğum: RR:0.95 (0.78-1.15)

Preterm doğum: RR: 1.07 (1.02-1.13)

Çok düşük doğum ağırlığı: RR: 0.89 (0.74-1.07)

Düşük Doğum ağırlığı: RR: 1.03 (0.99-1.08)

İntrauterin gelişme geriliği: RR: 1.27 (0.97-1.65)

Sezaryenle doğum: RR: 1.21 (1.11-1.32)

Yoğun Bakım Ünitesi ihtiyacı: RR: 1.05 (1.01-1.09)

Perinatal mortalite: RR: 0.58 (0.44-0.77)

Bu metaanaliz sonucunda YÜY ile oluşan gebeliklerde preterm ve sezaryenle doğumda çok az artış, perinatal mortalitenin ise spontan ikizler göre yaklaşık % 40 daha az olduğu saptanmıştır.

Referanslar

1. Contribution of Assisted Reproduction Technology and Ovulation-Inducing Drugs to Triplet and Higher-Order Multiple Births—United States, 1980-1997 MMWR. 2000;49:535-538
2. Callahan T, Hall J, Ettner S, Christiansen C, Greene M, Crowley W. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. N Engl J Med 1994;331:244-9.
3. Tanbo T, A°byholm T. Obstetric and perinatal outcome in pregnancies after assisted reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol 1996;8:193-8.
4. Kaplan PF, Patel M, Austin DJ, Freund R. Assessing the risk of multiple gestation in gonadotropin intrauterine insemination cycles. Am J Obstet Gynecol. 2002 Jun;186(6):1244-7; discussion 1247-9.
5. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination Fertil Steril. 2002 Nov;78(5):1088-95.
6. <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/ART01/index.htm>
7. Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2002; 17: 3260-74.
8. Beral V, Doyle P. MRC working party on children conceived by in vitro fertilisation. Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978-87. Br Med J 1990; 300: 1229-33.
9. Seoud MA, Toner JP, Kruthoff C, Muasher SJ. Outcome of twin, triplet and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: the Norfolk experience. Fertil Steril 1992; 57: 825-34.
10. Wang JX, Clark AM, Kirby CA, Philipson G, Petrucco O, Anderson G. The obstetric outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization/gamete intra-fallopian transfer. Hum Reprod 1994; 9: 141-6.
11. Kessler I, Lancet M, Borenstein R, Steinmetz A. The problem of the older primipara. Obstet Gynecol 1980; 56: 165-9.
12. Seoud MA-F, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil A. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. Am J Perinatol 2002;19:1-8.
13. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz RL. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. Obstet Gynecol 1997;89:368-72.
14. Kozinszky Z, Orvos H, Katona M, Zoboki T, Pal A, Kovacs L. Perinatal outcome of induced and spontaneous pregnancies of primiparous women aged 35 or over. Int J Gynaecol Obstet 2002; 76: 23-6.
15. Rydhstroem H. Pregnancy with stillbirth of both twins. BJOG 1996;103:25-32.
16. Loos R, Derom C, Vlietinck R, Derom R. The East Flanders Prospective Twin Survey (Belgium): a population-based register. Twin Res 1998; 1: 167-75.

17. Reubinoff B, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril* 1997;67:1077-83.
18. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 1998;7:240-5.
19. Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, Fanchin R, Fernandez H, Frydman. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996;66:105-9.
20. Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. *Hum Reprod* 1998;13:1702-5.
21. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JP, Willemsen WNP, Visser GH. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Hum Reprod* 2000;15:935-40.
22. Lambalk C, van Hooff M. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. *Fertil Steril* 2001;75:731-6.
23. Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:688-95.
24. Fitzsimmons BP, Bebbington MW, Fluker MR. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1162-7.
25. Anwar H, Nassar, MD, Ihab M, Usta, MD, Johnny B, Rechdan, MD, Tarek S, Harb, MD, Abdallah M, Adra, MD, and Antoine A. Abu-Musa, MD Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:513-8.
26. Lipitz S, Seidman D, Alcalay M, Achiron R, Mashiach S, Reichman B. The effect of fertility drugs and in vitro methods on the outcome of 106 triplet pregnancies. *Fertil Steril* 1993;60:1031-4.
27. Petersen K, Hornnes PJ, Ellingsen S, Jensen F, Brocks V, Starup J, et al. Perinatal outcome after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:129-31.
28. Annelise skeie, J. frederik frøen, A° shild vege and Babill stray-pedersen Cause and risk of stillbirth in twin pregnancies: a retrospective audit *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1010--1016
29. McFaul PB, Patel N, Mills J. An audit of the obstetric outcome of 148 consecutive pregnancies from assisted conception: implications for neonatal services. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 820-5.
30. Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 1999; 14: 1896-902.
31. Anja Pinborg, Anne Loft, Lone Schmidt, Jens Langhoff-Roos And Anders Nyboe Andersen Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 75--84
32. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731-7.
33. Zolta N Kozinszky, Ja Nos Za Dori, Hajnalka Orvos, Ma Rta Katona, Attila Pa Land La Szlo Kova Cs Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 850--856
34. Blickstein I, Weissman A. Estimating the risk of cerebral palsy following assisted conceptions. *N Engl J Med* 1999; 341:1313-1314.
35. B Strömberg, G Dahlquist, A Ericson, O Finnström, M Köster, K Stjernqvist Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study *Lancet* 2002; 359: 461-65
36. Frans M Helmerhorst, Denise A M Perquin, Diane Donker, Marc J N C Keirse Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies *BMJ*, (published 23 January 2004)

ÇOĞUL GEBELİK VE KONTROLLÜ OVARYEN HİPERSTİMÜLASYON

Prof. Dr. Kutay Biberoglu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara, Türkiye
kutayb@gazi.edu.tr

Tıp alanındaki karamizah örneklerinden en klasikleşmiş olanı, herhalde "*ameliyat çok başarılı geçti ancak maalesef hastayı kaybettik*" ifadesidir. Biraz daha konumuza yakın bir örnek vermek gerekirse, belki de şöyle söyleyebiliriz; "*çok başarılı bir tedavinin ardından infertil hastamız gebe kaldı ancak doğan çocuklar özürlü ve anne depresyonda ...*" Yakın zamanda televizyonların haber programlarına bir tıbbi başarı imiş gibi yansıtılan yediz gebelik olayının, aslında ne büyük bir tıbbi başarısızlık olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Kamuoyu günlerce yediz gebeliğin ne şekilde tedavi edilmesi gerektiği , selektif redüksiyonun moral ve etik yönleri ile meşgul edildi. Hiç kimse , yüksek katsayılı çoğul gebelikle sonuçlanan *kontROLSÜZ ovaryen hiperstimülasyonun başarısızlığını tartışmadı.*

Bilimsel ve sosyal açıdan bakıldığında, herhalde % 50 çoğul gebelik oranıyla birlikte elde edilen % 55 doğum oranlarının, % 25 çoğul gebelikle sonuçlanan % 30 gebelik hızından daha başarılı kabul edilemeyeceği inkar edilemez. İşte bu sunumda, her yönden riskli olan özellikle yüksek katsayılı çoğul gebeliklerin nasıl önlenilebileceği, ovaryen hiperstimülasyonun nasıl kontrollü şekilde yapılabileceği tartışılacaktır. *Bu toplumsal sorunun çözümünü, biz hekimler otokontrol ile başaramazsak , kanun ve kural koyucu nonmedikal kurumların zorlayıcı önlemlerle müdahaleleri kaçınılmaz olacaktır.*

Önce hasta açısından çoğul gebeliklere bakalım. İnfertil kadınların tercihlerinin araştırıldığı bir çalışmada, % 20.3' ünün çoğul gebelik istediği saptanmıştır.¹ Nulliparite ve düşük gelir düzeyi bağımsız faktörler olarak çoğul gebelikle ilişkili bulunurken, genç yaş, önceden infertilite incelemesi geçirmiş olmak, uzun infertilite süresi, riskler konusunda bilgi sahibi olmamak, diğer faktörler arasında idi.

Bir diğer raporda² infertil çiftlerin, gonadotropinlerle daha agresif tedavilerin kullanımı veya IVF'de daha çok sayıda embryo transferi konularında, sabırsız oldukları gözlemlendi. Masrafları karşılayan bir sigorta sisteminin olmadığı durumlarda da, çabuk sonuç alınabilecek riskli ama kestirme yöntemlerin veya daha çok embryo transferi ile daha az sayıda IVF siklusunun, maliyeti azaltacağı düşüncesi hakimdi. Aynı raporda konuya hekim açısından bakıldığında, rekabetin getirdiği baskıların hekimleri yüksek gebelik oranları elde etmek adına, daha çabuk kontrollü ovaryen hiperstimülasyona veya daha erken IVF kararına ya da daha çok sayıda embryo transferine zorladığı iddia edildi. İnfertilite uzmanlarının gebelik elde ettikten sonra, gebe kadınları perinatologların bakımına teslim etmeleri, çoğul gebeliklerin sorunlarını yaşamamaları, tedavi ederken yeterince özenli ve titiz olmamalarının bir nedeni olarak ileri sürülebilir.

Bütün bu bilgilerin ışığında, çoğul gebeliklerin önlenmesi için 3 strateji öngörülebilir:

1. İnfertilite uzmanlarının , çoğul gebeliğin riskleri konusunda daha iyi eğitilmeleri; aynı çerçevede toplumun aydınlatılması ile hekimler üzerindeki baskı ve talebin önlenmesi, daha da ileri giderek hastaların hekimleri daha özenli tedavi için yönlendirmelerinin sağlanması
2. İnfertilite uzmanlarının kontrollü ovaryen hiperstimülasyon ve IVF de, iyi tedavi kurallarına uyumlarının zorlanması
3. Multifetal redüksiyon olanak ve şartlarının sağlanması

ART programlarında sıklıkla gözardı edilen temel amaç aslında, klinik gebelik elde edilirken, *sağlıklı anne, çocuk ve ailenin* gözetilmesi olmalıdır. Bunun için, başarının tanımı, *minimal ovaryen hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik oranları* ile sonuçlanacak *optimum kontrollü ovaryen stimülasyon tedavisidir*.

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

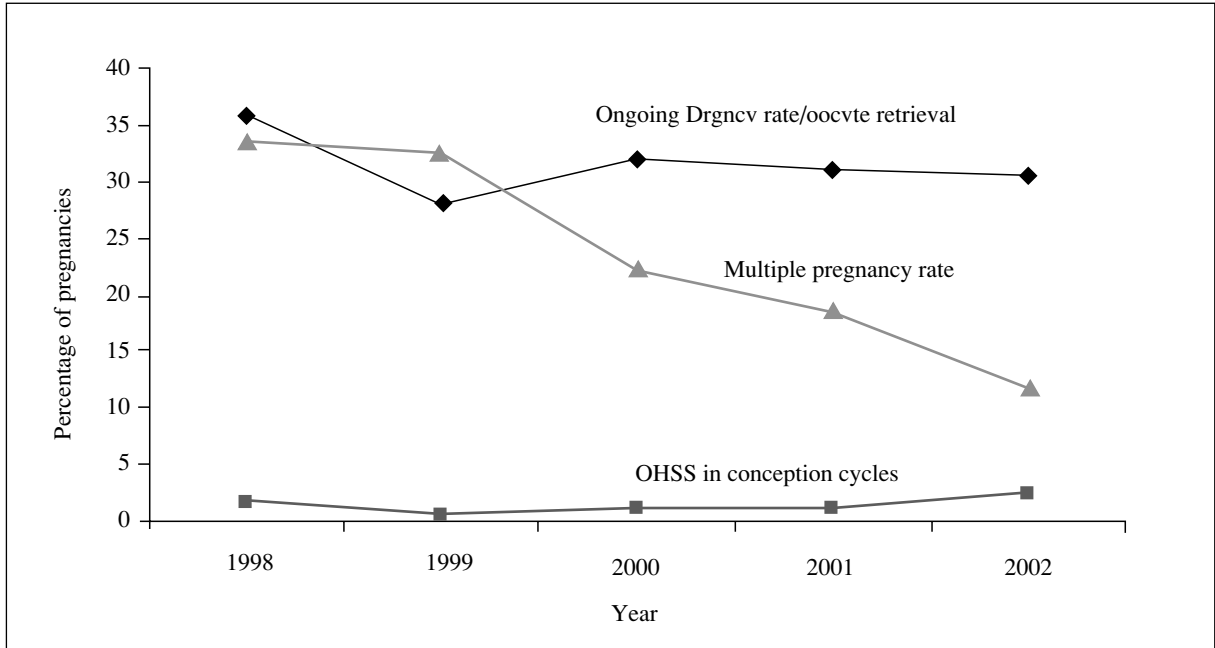
Erken OHSS, hCG'den 3-7 gün sonra ortaya çıkar. Folikül sayıları ve estradiol serum düzeyleri gibi ovaryen cevap belirteçleri ile büyük ölçüde önceden tahmin edilebilir ve dolayısıyla, bir ölçüye kadar önlenir. Bu grupta, prelinik abortus oranları daha yüksektir. Geç OHSS ise, hCG enjeksiyonundan 12-17 gün sonra, genellikle konsepsiyon sikluslarında, özellikle çoğul gebelik durumunda ortaya çıkar ve daha ağır bir klinik tabloya eşlik eder.

Çoğul gebelik oranları, geç OHSS sikluslarında % 45.5 iken , non- OHSS sikluslarında % 29.1'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir. Erken OHSS sikluslarında çoğul gebelik hızı %40 olup, geç OHSS oranlarından farklıdır.³

Özellikle erken ve ağır OHSS öngörüsünde , serum E2 düzeylerinden çok, 11 mm üzerindeki folikül sayısı daha hassas bir belirteçtir.³

IVF de gerek OHSS oluşumunun, gerekse çoğul gebeliklerin önüne geçmek daha kolaydır. Tüm foliküllerin aspire edilmesi, transfer edilen embryo sayılarının sınırlandırılması hekimin kontrolü altındadır. 35 yaşın altındaki iyi prognozlu kadınlara 1 veya 2; 35-40 yaş arasındaki orta prognozlu kadınlara 3; ve 40 yaşın üzerindeki düşük prognozlu kadınlara 4 embryo transferi , öneriler arasındadır.⁴ 2 blastosist transferi bir diğer çözüm önerisidir.^{5,6,7,8}

Transfer edilen embryo sayılarının 2 ile sınırlandırılması ile elde edilen gebelik oranları, selektif tek embryo transferi ile elde edilenlerle farksız (% 33 vs % 37) iken çoğul gebelik oranları % 20-30' lardan % 6-11' lere inmektedir.^{9,10} İkiz gebelik sikluslarında OHSS oranı, tekil gebelik sikluslarından (% 3.7 vs % 3.3) farklıdır¹⁰ Şekil 1.



Şekil 1.

Tablo 1. Observed numbers of cycles with low-order and high-order pregnancy and predicted probability of high-order pregnancy according to multivariate ordinal logistic regression analysis.^a

Total no. of follicles > 10 mm on hCG day	Peak serum E2 ≤862 pg/ml		Peak Serum E2 > 862 pg/ml	
	Age >32 y	Age ≤ 32 y	Age > 32 y	Age ≤ 32 y
1 to 3 follicles				
Low-order pregnancy (n)	319	266	22	35
High-order pregnancy (n)	10	8	4	7
Probability	0.033	0.054	0.082	0.117
4 to 5 follicles				
Low-order pregnancy (n)	87	85	29	35
High-order pregnancy (n)	4	9	4	3
Probability	0.043	0.066	0.084	0.130
> 5 follicles				
Low-order pregnancy (n)	66	92	67	132
High-order pregnancy (n)	2	5	7	29
Probability	0.052	0.087	0.126	0.189

IVF sikluslarında OHSS önlenmesi amacıyla farklı yöntemler önerilmiştir. 20 oosit ve 10 embryo üzerinde sonuç veren sikluslarda , blastosist evresine kadar 5 gün süre ile OHSS belirtileri gözlenip, bulguların ortaya çıkması halinde transferden vazgeçilip, tüm embryolar dondurularak saklanabilir.¹¹ OHSS bulgu ve belirtileri görülmezse, tek blastosist transferi ile çoğul gebelik ve OHSS oranları pratik olarak 0'dır.¹²

GnRH antagonistleri ve hCG yerine GnRH analogu,¹³ yumuşak kontrollü stimülasyon protokolleri ile az sayıda oosit ve embryo sayısı elde edilip, selektif tek embryo transferi^{14,15} uygulanabilir.

İn vivo kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda gerek OHSS, gerekse çoğul gebelik kontrolü daha güçtür.Farklı çalışmalarda aşağıdaki durumlarda hCG enjeksiyonunun yapılmaması önerilmiştir:

- 12 mm ve üzerinde 6'dan fazla folikül varlığı¹⁶
- 14-16 mm ve üzerinde 3'den fazla folikül varlığı^{17,18}
- 18 mm ve üzerinde 2 ve ya 3 folikül varlığı^{19,20}
- E2 serum değerlerinin 400, 600, 1000 veya 2000 pg / ml üzerinde olması^{21,22,23,24}
- 32 yaş ve altında , 10 mm ve üzerinde 4 ve daha çok folikül varlığı ve E2'nin 862 pg / ml üzerinde olması.²⁵

Şekil 2.

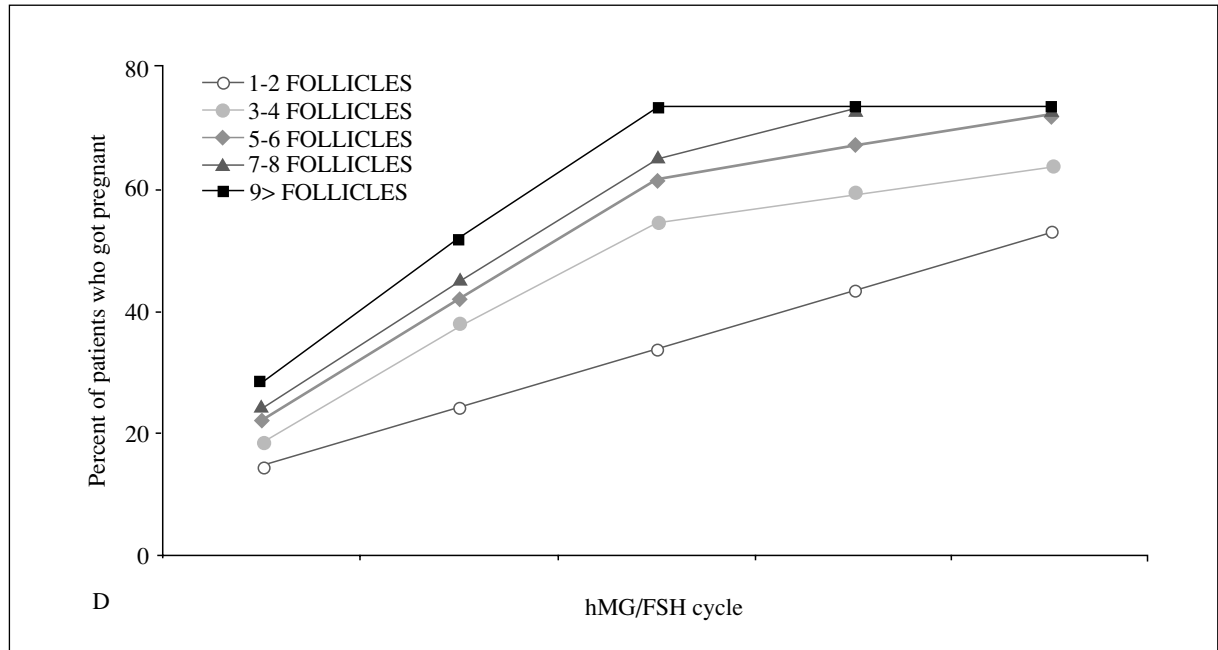
- 35 yaşın altında, 12 mm ve üzerinde 6 ve daha çok folikül varlığı²⁶ Şekil 3.
- E2' nin 1385 pg/ ml ve üzeri veya toplam 10 ve üzeri folikül varlığı²⁷

İn vivo sikluslarda çoğul gebelikleri önlemek için başka yöntemler de önerilmiştir:

- Düşük doz gonadotropin veya GnRH kullanımı^{28,29}
- 15 mm ve üzerindeki 3'den fazla folikülün hCG enjeksiyonundan sonra pre-ovuluar folikül aspirasyonu.³⁰
- İn vivo siklustan vazgeçilip IVF' e geçilmesi²⁷

Sonuç olarak , özellikle kontrollü ovaryen hiperstimülasyon protokolü ile , önerilen hiçbir yöntemle çoğul gebelik ve OHSS sıklığı istenilen düzeylere indirilememektedir.

Kalıplaşmış önlemler yerine, hastaların bireysel özelliklerine göre özenli ve titiz izlem, düşük doz gonadotropinlerle sabırlı stimülasyon, serum E2 düzeylerinden çok, folikül sayılarının gözetilmesi öneriler arasında sayılabilir.



Şekil 2.

Kaynaklar

1. Ryan GL. Et al .Fertil Steril : 81 (3) (2004)
2. ASRM Practice Committee Education Bulletin 82 , Supp.1 (2004)
3. Papanikolau EG .et al Hum .Rep 20 (3) (2005)
4. ASRM : a committee opinion An educational bulletin. Nov (1999)
5. Gardner DK. et al, Fertil Steril 69 (1998)
6. Milki AA .et al .Fertil Steril 72 (1999)
7. Marek D. et al. Ferti Steril 72 (1999)
8. Frattarelli JL. et al .Fertil Steril 79 (2003)
9. DeNeobourg D.et al .Fertil Steril 82 (6) (2004)
10. Saldeen P.et al .Hum Rep 20 (1) (2005)
11. Wada I et al .Br .J . Obstet Gynecol .10 (1993)
12. Orvieto R .et al. Hum Rep 20 (2) (2005)
13. Oliveness F. et al . Reprod Biomed Online 5 (suppl 1) (2002)
14. Oliveness F. et al . Reprod Biomed Online 7 (2003)
15. De Neubourg D.et al Fertil Steri 82 (6) (2004)
16. Valbuena D.et al J.Assist Reprod. Genet 13 (1996)
17. Takokoro N.et al Hum Rep 12 (1997)
18. Yovich JL.et al Hum Rep 3 (1988)
19. Zikopoulos K.et al Hum Rep 8 (1993)
20. Tomlinson MJ.et al Hum Rep 11 (1996)
21. Kemmann E.et al Fertil Steril 48 (1987)
22. Schenker JG.et al Fertil Steril 35 (1981)
23. Remohi J.et al Hum Rep 4 (1989)
24. Vollenhoven B.et al.J.Reprod Med 41 (1996)
25. Tur R.et al Hum Rep 16 (2001)
26. Dickey R P.et al Ferti Steril 75 (2001)
27. Gleicher N.et al N Engl J.Med 343 (2000)
28. Papageorgiou TC.et al BJOG 111(2004)
29. Martin K.et al J Clin Endocrinol Metab 71 (1990)
30. DeGeyter C. J.Assist Reprod Genet 15 (1998)

DELAYED INTERVAL DELIVERY IN MULTIPLE PREGNANCIES

Jim van Eyck, **Birgit Arabin**, Richard van Lingen

¹Dept of Perinatal Medicine, Isala Clinics location Sophia, Zwolle, The Netherlands,

²Dept. of Neonatology, Isala Clinics location Sophia, Zwolle, The Netherlands

³Clara Angela Foundation

clara-angela@wxs.nl

INTRODUCTION

Multiple pregnancies are frequently complicated by early premature delivery of one or all fetuses, postponement of the pregnancy with the remaining multiples is a final option to try to improve the survival of at least another set of a multiple pregnancy.

OBJECTIVE

Here we report on 41 delayed interval deliveries which we performed since 1991 until now at our centre.

MATERIAL & METHODS: In 33 twin and 8 triplet pregnancies a delayed interval delivery was performed according to a fixed protocol. After ruling out contraindications and obtaining informed consent, the vagina was disinfected and the umbilical cord ligated near to the cervix. All women received tocolytics, antibiotics and after 25 weeks of gestation also corticosteroids. No cervical cerclages were performed.

RESULTS

In twin pregnancies, the mean gestational age at the moment of delivery of the first baby was 24.8 (range: 16-31) weeks. Perinatal mortality of firstborns was 70%. On average, delivery of the remaining fetus could be postponed for 20.6 (range: 0.5-106) days. In 50% it was possible to postpone delivery of the second baby until more than 26 weeks of gestation. Perinatal mortality of these second born babies was 13%.

In triplet pregnancies mean gestational age at delivery of the first baby was 23.8 (range: 18-26) weeks. Perinatal mortality of firstborns was 75%. Mean interval between delivery of the first and second baby was 9.6 (range: 1-34) days. Three women delivered on three separate days. Mean interval between delivery of the second and third delivery was 1.3 (range: 1-2) days. Perinatal mortality of all 16 remaining fetuses was 81%. Perinatal mortality of 8 remaining fetuses who were born after 26 weeks was 63%.

Maternal or combined morbidity consisted of : umbilical cord prolapse (n=4), partial placental abruption (n=2), clinical signs of chorioamnionitis (n=11), manual placenta removal (n=9), post partum pulmonary embolism (n=1), appendectomy (n=1), post partum transient atrium fibrillation (n=1) and transient elevation of liver enzymes (n=1).

The most recent summary of our data is published as a book chapter¹

CONCLUSION

Up to now, our series is one of the largest series originating from a single center. Delayed interval delivery results in a significant reduction in perinatal mortality in our series of twin pregnancies in the remaining multiples, which has to be weighted in relation to complications and maternal morbidity.

Reference

1. Van Eyck J, Arabin B, Van Lingen R. Delayed Interval Delivery. In : Multiple Pregnancy (Second Edition) (Ed. I. Blickstein, L.Keith) Taylor and Francis , Abingdon 2005, pp. 640-645.

METHOD OF DELIVERY OF MULTIPLE PREGNANCIES

Prof. Dr. Sabaratnam Arulkumaran

Division of Obstetrics & Gynaecology, St George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London
sarulkum@sghms.ac.uk

The incidence of twins in the UK is 11/1000 pregnancies and triplets 1/4000. There is an increasing incidence as a consequence of assisted reproductive techniques (incidence following clomiphene treatment 5-10%; incidence at 20 weeks following 3 embryo transfer: Invitro Fertilisation (IVF)-zygote transfer 32%; Zygote Intrafallopian Transfer (ZIFT) 27%; Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT) 16%. Triplet incidence: IVF-Embryo Transfer (ET) 4.1%; GIFT 4.3%). Monozygous twin incidence 3.5/1000. Aim to determine chorionicity in first trimester by scan in view of increased risks to monochorionic twins.

Pre-term labour is more common (43.6% before 37 weeks cf. 5.6% singletons). Mean duration of pregnancy decreases as number of fetuses in utero increases. Increased risk of pulmonary oedema with tocolysis (b sympathomimetics). Cord accident following pre-labour rupture of the membranes – mainly prolapse. Cord entanglement and knotting in monozygotics (perinatal mortality of up to 50%); mortality from asphyxia for a twin is 4-5 times that of a singleton. Malpresentation (cephalic/cephalic 40%, cephalic/breech 40%, breech/breech 10%, cephalic/transverse (TV) 5%, breech/TV 4%, TV/TV 1%); increased risk of operative delivery – either as an elective procedure or as an emergency before or after delivery of the first twin; risk of bleeding from undiagnosed vasa praevia; twin entrapment (1:817 twin pregnancies – typically with monozygotic twins); risk of post partum haemorrhage (10% twin vs. 5% singletons).

Labour/delivery: The zygosity, period when the woman presents in labour, presentation of the first and second twin and other complications e.g. pre-eclampsia, intrauterine growth restriction etc. will influence the management of labour. If monochorionic and monoamniotic, an elective delivery soon after 34 weeks may be advisable to avoid fetal death due to cord entanglement. If monozygotic and monochorionic an elective CS is preferred by some to avoid acute transfusion from one to the other that may cause morbidity and mortality. If dichorionic and diamniotic consider induction of labour for normal pregnancy complications and if none for elective induction after 38 weeks as there is increased morbidity with increasing gestation. When the mother is admitted in labour there should be IV access and blood taken for FBC and group and save is useful because of increased risk of operative delivery and PPH.

Continuous monitoring is a must and when feasible site a fetal scalp electrode on the first twin. Use of epidural minimizes the risks of pushing prior to full cervical dilatation and enables operative procedures without recourse to GA e.g. internal podalic version or LSCS. Staff present at delivery should include two midwives, a senior obstetrician, anaesthetist, a paediatrician and neonatal nurse.

If it is Vertex/vertex presentation then aim for vaginal delivery. If it is Vertex/non vertex then optimum mode of delivery is uncertain, but vaginal delivery is preferred. The plan should be to have spontaneous vaginal delivery of first twin with either external cephalic version or internal podalic version of the second twin and vaginal delivery. An oxytocin infusion is mandatory if there is uterine inertia – especially after delivery of the first twin (10iu in 1litre of 0.9% saline solution to run at 1miu/min – increasing in doubling doses every 5

minutes to restore adequate uterine activity (i.e. 3-4 contractions lasting 40 seconds per 10 minutes). Consider intervention to aid delivery of second twin if time between the deliveries exceeds 30 minutes. Active management of the third stage with IM syntometrine (0.5 mg ergometrine and 5 _ syntocinon) is recommended as a prophylactic measure against uterine atony followed by 40 iu of oxytocin in 500mls 0.9% saline solution to run over 3-4 hours. No randomized trials are available to confirm whether elective LSCS or vaginal delivery is the safest.

Higher order multiple deliveries: The recommendation is to deliver by elective LSCS as increased morbidity and mortality due to problems with fetal monitoring in labour. Generally an elective delivery at 34 weeks is planned in triplets should there be no complications prior to that.

SELECTIVE REDUCTION IN MULTIPLE PREGNANCY

Aris Antsaklis

Professor in Obstetrics and Gynaecology University of Athens
antsakli@hol.gr

ABSTRACT

The management and the genetic counseling of a multifetal pregnancy rouse very complex ethical medical and legal issues. Selective termination is a procedure performed in the first or second trimester of pregnancy in multiple pregnancies generally twins to prevent the birth of an abnormal child and to permit the birth of a normal one. This procedure has to be distinguished from "selective reduction" or "multifetal" pregnancy reduction" techniques used to describe a first trimester procedure to reduce the number of embryos in a multifetal pregnancy in order to improve perinatal outcome. The case selection is critical. We must make certain which one is the affected twin and sometimes identification of the abnormal twin is difficult in cases the abnormality involves metabolic disease or chromosomal aneuploidy without any structural malformations. It is necessary to perform a careful and detailed sonographic evaluation to determine the abnormal twin and to rule out any major structural anomalies in the normal twin. Extreme caution must be used in selective termination on monochorionic twins. The risks on the normal twin are increased. The mechanism of death of the co-twin has several explanations. 1) A twin - twin transfusion in which the healthy foetus essentially exsanguinates. 2) Evolution of fetal coagulopathy because of the release of tissue thromboplastin from the dead twin into the living fetus's circulation. 3) Thromboembolic phenomena between the circulatory systems of the co-twins. As with all procedures experience increases the degree of safety of the procedure and becomes more appreciated. Selective reduction to a singleton can be justified on the basis of a more favourable fetal outcome, particularly if there are circumstances that would make a twin pregnancy difficult for the mother to carry. The International Registry of Multi Fetal Pregnancy Reduction are suggestive of a slightly lower morbidity rate for multifetal pregnancies reduced to a singleton as apposed to twins. This difference alone might be sufficient to make fetal reduction to a singleton ethically appropriate unselected circumstances. Obviously it is also possible in higher order gestations to have more one fetus affected with malformations. In this case there are three major possibilities and each one involves harm

The management and the genetic counseling of a multifetal pregnancy rouse very complex ethical medical and legal issues.

Is selective reduction of triplets ethically justified and how ethical is the selective termination of an unaffected or an affected twin?

How feasible is the prevention of a multiple pregnancy in the treatment of infertility?

One of the most serious technical and ethical problems in the prenatal diagnosis of genetic disease is the case of binovular twins when one of the foetuses is shown to be affected while the other proves to be normal. In this case there are three major possibilities available and each one involves harm and carries serious maternal psychological problems. Interruption of the pregnancy and termination of the otherwise healthy and wanted fetus, to keep all fetuses and continuation of the pregnancy and commit oneself to carry of potentially severely handicapped infants or to selectively terminate only the affected foetus. The late diagnosis of the malformed twin usually during the second trimester of pregnancy makes the decision for termination of both twins more

difficult. But the fact that the pregnancy did not require special treatment to achieve it makes consideration of termination more acceptable.

Selective termination is a procedure performed in the first or second trimester of pregnancy in multiple pregnancies generally twins to prevent the birth of an abnormal child and to permit the birth of a normal one. This procedure has to be distinguished from "selective reduction" or "multifetal pregnancy reduction" techniques used to describe a first trimester procedure to reduce the number of embryos in a multifetal pregnancy in order to improve perinatal outcome. Selective termination has been accomplished by several methods with different success. Exsanguination was used commonly in the early 1980's. There was a high rate of failure, and this technique has been abandoned. Air embolism was another technique for selective termination in the early 80's. The injected air profoundly obscures ultrasonic visualization thus making confirmation of cardiac arrest very difficult. Intracardiac injection of potassium chloride is a technique that involves the transabdominal insertion of a 20 gauge needle in the cardiac ventricle under ultrasound guidance followed by injection of 2cc potassium chloride into the ventricle. The needle should not be removed until the cardiac activity has ceased. Hysterotomy has been used rarely. Technically the procedure is difficult and should be performed by experienced teams.

The case selection is critical. We must make certain which one is the affected twin and sometimes identification of the abnormal twin is difficult in cases the abnormality involves metabolic disease or chromosomal aneuploidy without any structural malformations. It is necessary to perform a careful and detailed sonographic evaluation to determine the abnormal twin and to rule out any major structural anomalies in the normal twin. If the placenta is shared, the demise of one twin puts the other at significantly increased risk. The potential risks of a second trimester selective termination to the mother is the post procedural amnionitis resulting in premature foetal loss and potential life-threatening maternal infection. Additional potential risks are the possibility of permanent drainage to the surviving twin, premature delivery and disseminated intravascular coagulopathy related to prolonged retention of the terminated twin. Extreme caution must be used in selective termination on monochorionic twins. The risks on the normal twin are increased. The mechanism of death of the co-twin has several explanations. 1) A twin - twin transfusion in which the healthy foetus essentially exsanguinates. 2) Evolution of fetal coagulopathy because of the release of tissue thromboplastin from the dead twin into the living fetus's circulation. 3) Thromboembolic phenomena between the circulatory systems of the co-twins. As with all procedures experience increases the degree of safety of the procedure and becomes more appreciated.

In societies in which abortion can be considered an acceptable option under a variety of circumstances, selective termination for a significant fetal abnormality is justifiable. It has been suggested that selective termination should only be considered in cases in which there are profound abnormalities. We believe that any aneuploid state is sufficient indication for selective termination. All couples should be allowed to make difficult choice for themselves based on known clinical facts. The fundamental tenet of genetic counseling is to be nondirective imposition of one's view of acceptable versus unacceptable abnormalities is not justifiable or ethical. There is the potential for ethical abuse of the procedure because of its potential use in prenatal diagnosis of a twin pregnancy specifically for the purpose of sex selection. Sex selection we believe that crosses the line between genetic diagnosis and eugenics. So in the first question if there is any place for selective termination of an abnormal twin the answer is without any doubt yes.

Is selective reduction in triplets ethically justified?

The improper use of fertility drugs and the associated reproductive technologies in the treatment of infertility have led to situations in which women previously infertile now bear three or more fetuses than they can carry to viability. The risks of iatrogenic multiple gestation have been reduced considerable over the past several years nevertheless the possibility of inducing triplets and higher vary from 1-5%. The incidence of multiple pregnancy is rising as a consequence of wide spread use of Assisted Reproductive Therapy. In multiple pregnancies perinatal mortality and morbidity are increased because of the large proportion of early miscarriages, late spontaneous abortions, increased risk of fetal growth retardation, malpresentation, cord accident and premature births. It is quite clear that perinatal mortality and morbidity increase with the number of embryos implanted and perinatal outcome for triplets is significantly poorer than that for singleton or even twins.

Perinatal mortality from prematurity in triplets are two to four times higher than this in twins and is 16,4% while the over all perinatal and infant mortality of triplets may exceed 30%. Mothers of triplets have a 20% possibility of preeclampsia and 35% risk of serious postpartum haemorrhage. To prevent complications in triplet pregnancies especially prematurity, selective reductions of the number of embryos is proposed in order to reduce the risk for the remaining embryos. This practice has been suggested by the fact that a pregnancy may develop normally after the spontaneous disappearance of one fetus in the case of triplets. Fetal reduction seems reasonable in cases with quadruplets and pregnancies with more than four fetuses. In case of triplets and especially in twins there are many ethical and medical dilemmas for the patient and her gynaecologist. The decision of both the patient and the physician have always been to leave twins because of the risk of losing the pregnancy if there is a problem with the only remaining embryo. Reducing below twins does not seem optimal and would strongly agree against routine reduction of twins to a singleton but can be justified in selected. Situations and the decision should be made on individual basis. In any case the parents should make the final decision.

Selective reduction to a singleton can be justified on the basis of a more favourable fetal outcome, particularly if there are circumstances that would make a twin pregnancy difficult for the mother to carry. As long as the decision for a selective reduction to singleton is not based on convenience or sex selection we think that such a procedure must be considered ethical under appropriate circumstances. We do not believe that the differences in outcomes between twins and singleton pregnancies justify the utilization of this procedure in an effort to improve the favourable outcome by reduction of uncomplicated twin pregnancies to singletons. The transabdominal intracardiac or intrathoracic potassium chloride injection is the safest and quickest procedure but is technically difficult to perform, with high complication rate in inexperienced operator. The obstetric team must have ultrasound experience especially in centesis procedures. The overall abortion rate in cases of selective reduction in the different series is shown in the table. A number of recent articles has addressed the rapidly improving outcomes of multifetal gestations over the past decade. Advances in perinatal and neonatal management have improved the prognosis for triplets and various antenatal interventions have been suggested including routine hospitalization, frequent cervical examinations, cervical cerclage, prophylactic oral and intravenous tocolysis, bed rest in early pregnancy and home uterine contraction monitoring. In a recent report was shown that 60% of the patients with triplets delivered at >35 weeks' gestation and 40% completed 37 weeks, 33% received tocolytic therapy and the mean birth weight was 1957+458gr. while the 42% of the neonates were admitted to the Intensive Care Unit.

The International Registry of Multi Fetal Pregnancy Reduction are suggestive of a slightly lower morbidity rate for multi fetal pregnancies reduced to a singleton as apposed to twins. This difference alone might be sufficient to make fetal reduction to a singleton ethically appropriate unselected circumstances. Obviously it is also possible in higher order gestations to have more one fetus affected with malformations. In this case there are three major possibilities and each one involves harm.

Since early 80's 1984 we have established a philosophy of performing selective termination to prevent the birth of an abnormal child and to permit the birth of a normal one. This approach might be lifesaving to the normal twin of the parents would effect otherwise for abortion of both twins carries maternal psychological problems. It s technical and ethical problem when counselling the patient with one normal and abnormal fetus. Selective termination has been accomplished by several methods with different success. In the past the only options were to keep all fetuses and commit oneself to care of potentially severely handicapped infants or to abort all fetuses and terminate the otherwise healthy and wanted fetus. The development of the selective termination haw allowed couples to attempt to have a presumably healthy infant while being spared the emotional and financial trauma incurred with a severely handicapped infant. First attempt used as a justification that they were blackmailed by the parents who threatened to proceed with termination of both fetuses unless the novel technique of selective termination was attempted. Mother of triplets have a 20% of preeclampsia and 35% risk of serious postpartum haemorrhage. Multiple gestations were complicated by severe prematurity with high perinatal mortality and morbidity in increased risk of malpresentation, cord accident, premature rupture of the membranes. It is quite clear that perinatal mortality and morbidity increase with the number of embryos implanted and Obstetric outcome for triplets is significantly poorer than that for singleton or even twin

pregnancies. Perinatal mortality from prematurity are two to four times higher than these same risks in twins and premature labour in triplets is the commonest complication responsible for most of the perinatal losses and associated with higher rates of intraventricular hemorrhage, chronic lung disease, necrotising enterocolitis and handicap. The overall perinatal and infant mortality of triplets may exceed 30%. To prevent complications in triplet pregnancies especially prematurity and toxemia selective reduction is proposed. Fetal reduction was utilized as a partial solution to the problem of pregnancies with multiple gestation. The decision of both the patient and the physician have always been to leave twins does not generally seem optimal but can be justified should be made by the parents. The ethical aspects of selective reduction procedures are certainly complicated. In triplets the risk benefit ratio is unclear until one adds to the equation the quality of the offsprings' life and the cost. Those who think abortion may be appropriate under special circumstances must wrestle with the concept of sacrificing some fetuses so that others can survive.

The legal aspects are not complicated. Most of the transabdominal cases reported to date have been performed at 10 to 12 weeks of pregnancy. The chance of a spontaneous loss beyond 12 weeks is minimal. Although the obstetric outcome for twins is not quite as good for that of singleton it is considerably better than for triplets or more the decisions of both the patient and physician have almost always been to leave twins because of the risk of losing the pregnancy if there is a problem with the only remaining embryo. Ethics evolve with technology. the obstetric management of twins is well known and does not in general present major difficulties reducing the number of fetuses below twins does not generally seem optimal. It should be possible to define more accurately both the risk of performing or not performing selective reduction. Only with such data it will be possible to determine the exact risks and benefits of the procedure and whether twins correct and point for the procedure.

Selective reduction is ethically controversial for many reasons. The directions of the procedure that destroys the fetus is more abject. Some may see a precedent for practicing euthanasia at later stages of life. The safety and accuracy of any procedure to reduce multiple fetuses was originally improved. Those with the view that abortion under any circumstances is wrong will find selective reduction ethically unacceptable.

Those who think that abortion may be appropriate under special circumstances must wrestle with the concept of sacrificing some fetuses so that others can survive. The legal aspects of selective reduction are not complicated and any women who wishes to interrupt her pregnancy before the fetus are viable can do so whatever her reasons. The procedure represents a variation of first-trimester termination of pregnancy. The potential benefit of embryo reduction in triplets in the first trimester is an increase in gestational age at birth and a decrease in perinatal mortality and mortality. However the risk of miscarriage involved with selective reduction is of concern and there has been much debate about to whom this procedure should be offered since modern management of triplets is associated with improving outcome. We investigated selective reduction in 34 women with triplets in the first trimester following induction of ovulation. The control groups consisted of 19 patients with triplets who declined selective reduction, and 22 patients with nonreduced twins. In twins deducted from triplets as compared with non reduce triplets the mean gestational age at birth differed 5 weeks (30,9 versus 35,6) and the mean gestational birth weight differed 600gr. (1641gr. versus 2217gr.). Triplets required at longer average stay in intensive care Unit. There are no difference between twins selectively reduced and non reduced twins in gestational age at birth and birth weight. Multifetal pregnancy reduction for triplet pregnancy improve pregnancy outcome though it may be offered as an alternative option.

INVASIVE PROCEDURES IN TWINS FOR PRENATAL DIAGNOSIS

Aris Antsaklis

Professor in Obstetrics and Gynaecology University of Athens
antsakli@hol.gr

The incidence of twinning and the frequency of fetal aneuploidy increase with advance maternal age. Because of this, requests for prenatal diagnosis have increased recently as many women have delayed childbirth until later in life.

Risk of birth defects in multiple pregnancies

Frequency of monozygotic twins remains constant, while dizygotic twins become more frequent as maternal age increases. In these cases the risk that at least one fetus is aneuploid will be twice the maternal age risk for a singleton while the probability of both fetuses being involved is minimal. Dizygotic twins have a six fold increased risk that one fetus will be chromosomally abnormal. The true incidence of birth defects among twin pregnancies is controversial and it has been suggested that the risk is twice that of singleton. Furthermore prenatal diagnosis of hereditary diseases in dizygotic twins is a complex problem because of the probabilities of transmission of deleterious gene function independently to each fetus.

The risk of an autosomal recessive disorder has a 3 in 8 risk of at least one affected fetus and 1 in 8 chance the both will be affected.

Monozygotic twin are 100% concordant for genetic abnormalities and 2%-10% are concordant for development of defects.

Prenatal diagnosis in multifetal pregnancy may differ in several ways compared to singleton gestations. The obstetric risk following an invasive procedure is likely to be higher.

Before the procedure on should discuss with the couple the likelihood of sampling one or both sacs as well as the possibilities of having discordant results.

The management and the prenatal diagnosis of a multiple pregnancy are strongly influenced by chorionicity.

In a dichorionic pregnancy there are no direct consequences for the co-twin if a fetal demise occurs, but single intrauterine death in a monochorionic pregnancy can have severe repercussions furthermore for the surviving fetus.

In fused placentas the chorionicity must be determined by the ultrasonographic appearance of the dividing membrane. The difference in thickness between the thick dichorionic and the thin monochorionic membranes is much more obvious during the first trimester than it is later in pregnancies.

Furthermore the presence of an echogenic chorionic tissue projection into the base of the inter-twin membrane (Lambda sign) in the first trimester has been shown to be one of the most specific ultrasound landmarks of dichorionic placentation. In the second trimester the lambda sign is progressively more difficult to visualize and its absence after 20 weeks of gestation should be viewed with caution.

Invasive techniques for prenatal diagnosis in twin pregnancies

Amniocentesis must be followed by a detailed ultrasound, evaluation and each fetus must be carefully examined. Amniocentesis is routinely performed between 15 – 17 week's gestation, although procedures performed as early as 10 week's gestation have been reported.

In 1990 the single needle technique has been described in which needle entry was made into the proximal sac near the insertion of the dividing membrane and 20 ml of amniotic fluid was removed. The stylet was then replaced and under ultrasound guidance the needle was advanced through the membranes in the second sac and 20ml of amniotic fluid were removed from the second sac. This technique is particularly easy to perform before 18 weeks of gestation. The first milliliter of amniotic fluid is discarded in order to minimize the risk of contamination. Contamination of the needle with cells from the first sac or the dividing membrane would lead to an incorrect diagnosis of mosaicism for the second fetus. Another drawback is that puncture of the dividing membrane may result in an enlarging hole and pseudomonoamniotic twins with entrapment of fetal parts or the umbilical cord. An alternative approach to assure sampling from each sac utilizes two needles inserted simultaneously.

The possibility of chromosomally discordant results requires that amniotic fluid samples be labeled in such a way as to assure that the specific location of each fetus will remain identifiable. It has been suggested the geographic location of each fetus and placenta both in relationship to each other or to the cervix and a detailed diagram should be drawn at the time of procedure in order to minimize the possibility of confusing the samples. Ghidini et al (1993) reported on a large control study of amniocentesis in 101 twins with 108 control twins. Fetal loss rate was similar in both groups (3,5% and 3,2%) and the technique used involved two needle insertions.

Chorionic villus sampling (CVS) has been demonstrated to be safe and efficacious for sampling twin gestation and has the advantage of an earlier diagnosis than amniocentesis. Is best performed between 10-13 weeks of gestation, under ultrasound guidance. Sampling each sac is performed by either transcervical or transabdominal route. Undetected maternal or twin-twin cell contamination poses a serious potential problem that is the failure to diagnose a chromosomal abnormality in one or both twins.

Twin-twin contamination can occur, if a needle or catheter is dragged through one frondosum, while attempting to sample the other fetus. It can be avoided by using a combination of transcervical or transabdominal techniques. Since there is the possibility of one fetus having an abnormal result, documentation of the location of fetuses is equally as important with CVS as it is with amniocentesis. Although the position of sacs will remain certain even 2-3 weeks after sampling. A standard practice is to confirm the original diagnosis in both fetal and chorionic tissues. Results of chromosomal and genetic analyses can usually be obtain much more rapidly than with amniotic fluid cells.

The risk of fetal loss after CVS did not seem to differ between twin and singleton pregnancies (5% vs. 4%) (Pergament et al 1992)

The postprocedure pregnancy loss rate to 28 weeks has been demonstrated to be 2,4%.

Since CVS and amniocentesis have equal risks of pregnancy loss the question of which procedure is preferable must be addressed. Amniocentesis is technically easier and more widely available and accepted. Therefore, if the center were not skilled and experienced in CVS, then amniocentesis would be preferred. CVS has certain advantages, since the results are available one-month earlier and therapeutic termination as well as, selective termination within the first trimester is safer.

Fetal blood sampling in twins does not present any differences when compared to this procedure in singletons. This technique can be used as an alternative to amniocentesis from 20 weeks' gestation onwards or to confirm an abnormal karyotype in a dichorionic twin pregnancy when selective feticide is considered a few weeks after the initial procedure has been performed.

The Hellenic Experience

The last 15 years 372 patients with multiple pregnancies underwent genetic amniocenteses of which 365 in twin pregnancies. One was lost to follow up, 17 are ongoing pregnancies and we present the data on 347 pregnancies. All patients had an ultrasound examination before the procedure in order to localize the placental site, the fetal position and to determine the chorionicity.

The procedure was performed between the 11th and 23rd weeks' gestation (mean gestational age 17.2 weeks). In seven cases amniocentesis was performed before 14 completed weeks (first trimester amniocentesis) and in the remaining 340, between the 16th and 23rd weeks (second trimester amniocentesis) under ultrasound guidance. Patients were 19-52 years old (mean maternal age 36.18 years).

All procedures were performed with the double entry technique using a 22 Gauge needle and 20ml of amniotic fluid from each sac was withdrawn successfully. In 96 cases both placentas were posterior, in 110 both placentas were anterior and in the remaining 141 there was one anterior and one posterior placenta.

The rates of miscarriage were 2.08% (2/96).

The patients were divided into three groups according to indication for amniocentesis. The first group (313 women) includes pregnancies at increased risk for chromosomal abnormalities and consists of women requesting karyotyping because of age more than 35 years, anxiety, abnormal serum biochemistry, increased nuchal translucency or previous pregnancy affected by chromosomal defect. The second group (21 women) includes pregnancies at increased risk of genetic syndromes or structural anomalies (β -thalassaemia, neural tube defects, Potter syndrome and exposure to radiation) and the third group (13 women) are pregnancies with structural anomalies or congenital infections (neural tube defects, cardiac defects, diaphragmatic hernia, omphalocele, multicystic dysplastic kidneys, severe growth restriction, twin-to-twin transfusion syndrome and toxoplasmosis).

In the first group there were 3 cases with chromosomal abnormality (3/313) (2 cases of trisomy 21 and one case with 47XXX, 3/626 fetuses, 0.4%) and selective feticide was performed. Two women with trisomy 21, age 38 and 41, had amniocentesis because of advanced maternal age and the third with the 47XXX because of abnormal triple test. Two pregnancies resulted in a healthy full term neonate and in the third pregnancy the baby died in the neonatal period because of congenital heart defect. Miscarriage of both twins occurred in 12 cases (3.83%). The perinatal loss was 5.91% and 2.03% before and after 28 weeks respectively. In 296 cases (94.56%) the pregnancy resulted in at least one livebirth.

In the second group, selective feticide was performed in 3 cases (3/21), one pregnancy was terminated at 19 weeks because of homozygous β -thalassaemia and one fetus with encephalocele died in the neonatal period, resulting in 6 affected fetuses (6/42, 14.28%). One pregnancy miscarried at 18 weeks (1/21, 4.76%). All 3 women that had selective feticide delivered healthy neonates at term. The perinatal loss was 16.66% and 11.42% before and after 28 weeks respectively. In 19 cases (90.47%) the pregnancy resulted in at least one livebirth.

In the third group, selective feticide was performed in 3 cases (3/13), because of neural tube defects and one pregnancy was terminated at 25 weeks because of severe twin-to-twin transfusion syndrome. One fetus with omphalocele and one with multicystic dysplastic kidneys died in utero and two fetuses with cardiac defects died in the neonatal period, resulting in 9 affected fetuses (9/26, 34.61%). All 3 women that had selective feticide delivered healthy neonates, two at term and the third at 30 weeks. One pregnancy miscarried at 20 weeks (7.69%). The perinatal loss was 26.92% and 21.05% before and after 28 weeks respectively. In 11 cases (84.61%) the pregnancy resulted in at least one livebirth.

In the group of the 7 first trimester amniocenteses there were no miscarriages. Selective feticide was performed in 3 cases because of neural tube defects (2 cases) and homozygous β -thalassaemia (one case) and three healthy babies were delivered two at term and one at 30 weeks. There were no other cases of fetal loss.

In the group of 340 second-trimester amniocenteses, 2 pregnancies were terminated (one because of homozygous β -thalassaemia and one because of severe twin-to-twin transfusion syndrome) and 6 women underwent selective feticide (2 because of trisomy 21, 1 because of 47XXX, 2 because of homozygous β -thalassaemia and 1 because of neural tube defect). One patient delivered a healthy livebirth at 30 weeks and there was one neonatal death of a term baby because of congenital heart defect. In this group 62.5% of pregnancies resulted in one livebirth.

In the 332 remaining second trimester amniocentesis patients there were 14 miscarriages (4.21%) and half of them occurred in the first 3 weeks after the procedure. The rate of preterm delivery before 32 weeks and before 35 weeks was 11.94% and 32.07% respectively. The perinatal loss rate before and after 28 weeks 5.87% and 3.20% respectively. The neonatal mortality rate before and after 28 weeks was 1.26% and 1.78% respectively. Of the 332 pregnancies 94.58% resulted in at least one livebirth.

The same period, 74 chorionic villus sampling procedures (CVS) were performed in multiple pregnancies. Six cases were lost to follow up and we present the data of the remaining 68 cases. The procedure was performed transabdominally in all cases between the 9th and 15th week of gestation (mean maternal age 30.7 years and

the rate of repeat procedure was 11.76% (8/68). There were 5 procedures in pregnancies with more than two fetuses (4 triplet and 1-quadruplet pregnancies) and the indications were thalassaemia-thalassaemia (4) and advanced maternal age (1). There were 6 fetuses affected by homozygous β -thalassaemia and 2 fetuses affected by trisomy 21 and in all cases selective fetocide was carried out at less than 14 weeks of gestation. In this group there were two spontaneous abortions at 20 and 21 weeks of gestation (40%) and one patient delivered prematurely at 34 weeks (33.33%).

CVS were performed in 63 twin pregnancies. The indications were increased risk of chromosomal abnormality in 10 cases (includes advanced maternal age, anxiety, increased nuchal translucency and family history of trisomy 21) and increased risk of genetic syndromes or structural anomalies in 53 women (Duchenne syndrome, phenylketonuria, β -thalassaemia, structural anomalies).

In seven cases the parents decided for termination, in six pregnancies because both fetuses had homozygous β -thalassaemia and in the one case of phenylketonuria the pregnancy was terminated before results became available.

In twelve cases with one fetus affected by homozygous β -thalassaemia selective fetocide was carried out between 11 and 16 weeks of gestation. One pregnancy (1/12, 8.33%) miscarried at 16 weeks and two patients delivered before 32 weeks healthy neonates (2/11, 18.18%). There were no other cases of fetal loss.

In the remaining 44 twin pregnancies there were 2 miscarriages, at 10 and 22 weeks of gestation (2/44, 2.27%). The rate of preterm delivery before 32 weeks and 35 weeks was 16.66% (7/42) and 23.80% (10/42) respectively. The perinatal loss before and after 28 weeks of gestation was 9.09% (8/88) and 1.25% (1/80) respectively. Overall 42 women (95.45%) delivered at least one healthy live baby.

Between 1977 and 2000 we performed 89 fetal blood-sampling procedures in twin pregnancies. Five cases were lost to follow up and we present the data of 84 cases. The patients were 20-44 years old (mean 28.3 years) and the procedures were performed at 18-29 weeks of gestation (mean 20.3 weeks). For the first 28 cases fetoscopy was carried out for fetal blood sampling where as after 1985 we switched to ultrasound guided cordocentesis, except of 7 cases where cardiocentesis was performed.

The indications for fetal blood sampling in 61 cases were the risk for hemoglobinopathies, advanced maternal age (2 cases) increased risk for congenital infection (2 cases) and in seven cases there was a suspicion of fetal defects in the present pregnancy.

Termination of the pregnancy was carried out in 17 cases. In 9 cases both fetuses were affected by homozygous β -thalassaemia and in one case one fetus had severe obstructive uropathy and the other had hydranencephaly. In 6 cases only one fetus was affected 4 cases by homozygous β -thalassaemia, 1 case by trisomy 21, one case by bowel obstruction and the parents opted for termination one patient had termination of her pregnancy because of chorioamnionitis.

Selective fetocide was performed in 12 patients between 20 and 29 weeks of gestation. There were 10 fetuses affected by β -thalassaemia, one fetus with chromosomal abnormality (47XXY), and one with pulmonary hypoplasia. No miscarriages occurred in this group. The rate of preterm delivery before 32 and 35 weeks was 41.66% and 50% respectively.

In the remaining 55 pregnancies there were 2 miscarriages at 20 and 23 weeks of gestation (3.92%). The rate of preterm delivery before 32 and 35 weeks was 16.98% and 28.30% respectively. The perinatal mortality rate before and after 28 weeks was 8.18% and 5.94% respectively. Overall 90.09% of women had at least one live baby.

PREDICTION OF PRETERM LABOR IN MULTIPLES

Birgit Arabin^{1,2}, Carolien Roos^{1,2}, Jim van Eyck^{1,2}

¹Department of Perinatology Isala Hospital Zwolle, The Netherlands

²Clara Angela Foundation
clara-angela@wxs.nl

INTRODUCTION

Lifestyle changes of women in developed countries during the second half of the 20th century up till now have caused that the age at which childbirth is desired has increased. Involuntary infertility and naturally reduced fecundity of advanced age were met by new treatments. Due to higher maternal age and even more to the use of poorly monitored ovulation induction and artificial reproductive techniques (ART), the incidence of twin and multiple births increased in the United States from 1971 to 1997 in epidemic proportions with immediate consequences of infants born < 33 weeks (1.7% for singletons, 13.9 for twins and 41.2% for triplets). Likewise, twin births have increased in most developed countries since the late seventies. Some studies have indicated that twin infants originating after in-vitro fertilization (IVF) have an even greater tendency to prematurity than naturally conceived twins.

OBJECTIVE

Many strategies have been suggested but up till present, failed to prevent spontaneous preterm birth (SPB). We report on our own data combined with recent literature regarding cervical assessment to improve early diagnosis of SPB at a stage when it might have an impact on preventive or therapeutic strategies. Thereby we have evaluated the value of routine longitudinal transvaginal sonography (TVS) in a recumbent and standing position in detecting SPB.

MATERIAL & METHODS

For both positions, the inter- and intra-observer agreement of cervical length (CL) measurements was calculated. In 363 pregnancies at risk for SPB, we prospectively determined CL and funnel width (FW) from 15 weeks onwards. Differences between a standing and recumbent position of both CL and FW and between different gestational age groups were calculated. To determine the most significant parameters to predict SPB < 36 weeks, multivariate logistic regression analysis and contingency tables were used whereby data were stratified according to singleton or twin pregnancy, differences in maternal position, gestational age at examination and different cut-off values.

RESULTS

The intra-class correlation coefficient (CC) was not impressively influenced by experience and position. The inter-CC with the 95% CI was 0.952 (0.811-0.984) in the recumbent and 0.942 (0.837-0.978) in the upright position.

After exclusion of pregnancies with iatrogenic preterm birth 15/138 (11%) of singletons and 29/153 (19%) of twin pairs were born < 36 weeks. Between 20 and 25 weeks, only results in the upright position reached statistical significance. After 25 weeks, measurements in the recumbent position also became significant.

Similarly, the predictive value mainly expressed by the diagnostic odds ratio(DOR) was better in the upright than in the recumbent position between 20 and 25 weeks. In general, the longitudinal difference in CL or FW between 15 and 30 weeks was more predictive than between 15 and 25 or between 20 and 30 weeks based on the DOR.

As reported by the first study of the National Institute of Child Health and Human Development -Maternal-Fetal Medicine Network Preterm Prediction Study dealing with twin pregnancies, most widely known risk factors for SPB were not significantly associated with SPB of twins. Of all other risk factors evaluated at 28 weeks, fetal fibronectin was the only statistically significant predictor of SPB. In our data set, we have found that a combination of cervical assessment of either CL or funneling in both positions and fibronectin were significant predictors of SPB in twin pregnancies between 20 and 28 weeks.

The most recent summary of our data is published as a book chapter¹

CONCLUSIONS

Transvaginal sonography of the cervix in the upright position seems to add reliable information about the risk of SPB in both singleton and twin pregnancies at early gestation. In the future, cervical assessment should be incorporated in the routine care of twin pregnancies by educating patients to recognize first symptoms of SPB or to reduce physical stress and by educating physicians to perform TVS at regular intervals or even initiate interventions based on TVS results. Specially trained staff and twin clinics are desirable.

Cervical assessment allows researchers to target randomization in risk patients when evaluating the effectiveness of interventions to prevent SPB. Collaborative studies are needed with a definition of dynamic thresholds of cervical assessment and defined outcome parameters such as gestational age at delivery, morbidity, mortality, and long-term follow-up separate for mono- and dichorionic twins.

References

1. Arabin B, Nizard J, Van Eyck J. Pregnancy Management: Assessment of Cervical Status. In : Multiple Pregnancy (Second Edition) (Ed. I. Blickstein, L.Keith) Taylor and Francis, Abingdon 2005, pp. 456-470

HOW MANY IS TOO MANY?

Mark I. Evans, MD

Professor of Obstetrics & Gynecology Director, Institute for Genetics MT.
Sinai School of Medicine New, York, NY
miegene@aol.com

Over the last twenty years, advanced infertility treatments have allowed literally millions of women to achieve pregnancies. One unfortunate side effect has been the generation of large numbers of multiple pregnancies whose risks of pregnancy loss, prematurity, resultant perinatal mortality and morbidity are enormously increased. Pregnancy loss rates for singletons that are known early in gestation is about 3%, for twins 8%, triplets 15%, quads 25%, quintuplets 50%, and sextuplets + approaching 99%. As documented by the United States Centers for Disease Control, the risk of cerebral palsy in singletons is 1/700, for twins 1/100, and for triplets 1/25.

Over the past twenty years a small cadre of physicians has performed fetal reductions that have been shown to dramatically reduce the risks of pregnancy loss, prematurity, and its resultant sequelae. In most cases higher order gestations have been reduced to twins with significant lowering of pregnancy loss rates, perinatal mortality, and morbidity. For patients starting with triplets, loss rates by reduction are reduced from about 15% to 5% going to twins and to 7% going to a singleton. While the loss rate is higher going to a singleton, morbidity rates for a singleton are lower, thus making the counseling for triplet reductions more complex. Many patients with multiples are also of advanced maternal age. In my program more than half of patients having reductions also have chorionic villus sampling for FISH analysis before reduction to maximize the chance of healthy newborns. The ethical issues surrounding fetal reduction will never have complete agreement. Our approach has been to try to achieve the most benefit for the least harms in the attempt to have couples achieve the goal of taking home healthy children.

PRETERM DOĞUM VE PROGESTERON

Dr. Yeşim Baytur

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

yesim_bulbul@yahoo.com

Preterm doğum Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 37. gebelik haftası dolmadan gerçekleşen doğumları tanımlamak için kullanılır. Son 10 yılda, tüm bilimsel araştırmalara ve etyoloji ile ilgili yeni buluşlara rağmen insidansı azalmamıştır. Gelişmiş ülkelerde preterm doğum insidansı %7-12'dir ve bunların yaklaşık 1/3'ü 34. haftadan önce gerçekleşmektedir. Preterm doğum oranı, tüm çalışmalara rağmen artmaya devam etmekte ve gelişmiş ülkelerde infant morbidite ve mortalitesinin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Konjenital malformasyonlar dışındaki tüm neonatal ölümlerin %75-95'inden sorumludur. Yaşayan bebeklerin yaklaşık %10-15'i ciddi motor-mental retardasyon problemi yaşamaktadır. Spontan preterm doğumun sebebi olguların yarısından fazlasında bilinmemektedir ve genellikle heterojendir. Patofizyolojinin ve sebeplerin tam olarak bilinmemesi, preterm doğumun önlenmesine yönelik tedbirlerin geliştirilmesini güçleştirmektedir. Bugün için preterm doğumu öngörmeyi sağlayacak geçerli bir test olmadığı gibi, efektif olarak tedavisini sağlayacak bir yöntem de mevcut değildir. Her ne kadar preterm doğumu öngörmeye yönelik risk faktörleri ve testler ortaya konmuş olsa da, preterm doğumların sadece %10'u bu yüksek risk grubundaki kadınlarda olmaktadır. Kaldı ki öyküye dayanan risk skorlama sistemleri, transvajinal serviks ölçümü, bakteriyel vajinosis taraması ve fetal fibronektin testi gibi hali hazırda en çok kullanılan ve geçerli kabul edilen testler bile riskli grubu ortaya çıkarmakta yetersiz kalmaktadır.

Erken doğumların %40'ı erken travayı, %35'i ise erken membran rüptürünü takiben ortaya çıkarken, geri kalan %25'i hipertansiyon, antenatal kanama ve intrauterin gelişme geriliği gibi obstetrik endikasyonlar nedeniyle oluşur. Preterm doğum patolojik bir olaydır ve ortaya çıkış mekanizmaları büyük olasılıkla term doğumdan farklıdır. Erken doğumun ortaya çıkışında 4 farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır: 1- İnflamasyon, 2- Desidual kanama, 3-Uterusun aşırı gerilmesi, 4- Normal fizyolojik mekanizmaların prematür olarak aktivasyonu. Son yıllarda özellikle PPRM sonrası gerçekleşen preterm doğumların yaklaşık %40'ından enfeksiyonlarla ilişkili modülatörlerinin (proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, prostoglandinler vs.) artışı sorumlu tutulmaktadır. Ancak PPRM olguları dışında gerçekleşen erken doğumlarda enfeksiyonların rolü daha azdır.

Progesteronun gebeliğin devamındaki rolü iyi bilinmesine rağmen, bu bilginin pratiğe uygulanması çok daha zor bir öyküyü içermektedir. Progesteron 1934'de 4 farklı gurup tarafından gebeliğin devamını sağladığı bilinen bir hormon olarak keşfedildi ve 1935'de ismi kondu. Preterm doğumun etyolojisi ile ilgili teorilerin ilklerinden biri Csapo tarafından ortaya atılan "progesteron çekilme" teorisidir. Csapo, sirkülasyondaki progesteronun azalmasının uterus kontraksiyonlarını başlattığını ileri sürmüştür. Her ne kadar primatların altındaki hemen tüm memeli türlerinde doğuma doğru sirkülasyondaki progesteron seviyesinin düştüğü ortaya konmuş olsa da, insanlarda bu bulgu doğrulanmamıştır. Buna karşın estrogen/progesteron oranının insanda uterusun sessizliğini koruması için düşük kalması önemlidir. Ayrıca antiprogesterinler ile doğum ağrıları başlamakta ve tüm memeli türlerinde progesteronun komplet eksikliğinde gebelik devam edememektedir.

Bazı araştırmacılar, sirkülasyondaki progesteron düzeyinde bir değişiklik olmasa da, lokal doku ve reseptör düzeyinde bir fonksiyonel progesteron çekilmesinin doğumu başlatabileceğini ileri sürmüşlerdir. Progesteron

reseptörleri PR-A, PR-B ve PR-C olmak üzere 3 tiptir. PR-C'nin fonksiyonel bir rolü gösterilemezken, PR-A ekspresyonu doğumun başlamasıyla, PR-B ekspresyonu ise gebeliğin devam ettirilmesiyle ilişkili bulunmuştur. PR-A/PR-B oranının artışıyla progesteronun kontraksiyonları engelleyici etkisi arasındaki ilişki ters orantılıdır. PR-A/PR-B oranının artmasıyla term doğum başlaması arasında ilişki kurulmuştur. Ayrıca doğum sırasında ER- artışı da bu değişikliklere eşlik eder. İki farklı araştırmacı spontan doğumu başlamış kadınlarla, doğumu başlamamış kadınları karşılaştırdıklarında, amniyon sıvısındaki progesteron/ östrojen oranını daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca, son yıllarda preterm ya da term doğumun başlamasından hemen önce tükrükteki östrojen miktarının arttığı, buna karşılık progesteron/ östrojen oranının değiştiği rapor edilmiştir. Tükrükteki steroid miktarları sirkülasyondaki gibi kısa aralıklarla değişiklik göstermez ve biyolojik etkilerin daha mantıklı bir göstergesidir. Bu bulgular lokal fonksiyonel östrojen artışı ve progesteron azalması ile doğumun başlaması arasındaki ilişkiyi ortaya koyar. Progesteron reseptörleri nükleer reseptörlerdir ve eğer doğumun başlatılması klasik reseptör mekanizmaları ile gerçekleşiyorsa, dışarıdan verilen yüksek miktardaki progesteronun bir faydası olmayacaktır. Bu da progesteronun tokolitik olarak neden etkin olmadığını açıklamaktadır.

Progesteronun uterus kası üzerindeki sessizliği sağlayıcı etkisini, uterin kontraktiletiyi sağlayan genleri baskılayarak, relaksasyona sebep olan nitrik oksit (NO) benzeri sistemleri arttırarak ve prostoglandin ve sitokin sentezini süprese ederek yapar. Progesteron oksitosinin prostoglandin F2 alfa üzerindeki etkisini bloke eder. Ayrıca alfa adrenerjik tokolitik etkiyi artırır. Progesteronun hayvan çalışmalarında "gap junction"ları azalttığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi terme doğru myometriumdaki hücreler arasında iyonların kolayca geçişini sağlayan ve hücreler arası ilişkiyi kolaylaştıran geçiş yolları olan "gap junction"ların miktarı artar. Bu artış elektriksel iletimin ve kontraksiyonların koordinasyonunu sağlar.

Bu etkilerinin dışında progesteron T lenfosit aktivasyonunu engelleyerek immün süpresyona yol açar ve bu etkisi fetusun anne organizması tarafından yabancı cisim olarak algılanmasını engelleyerek gebeliğin devamına katkıda bulunabilir. Yine preterm doğum mekanizmasında önemli rol oynayan sitokinlerden bazılarının sentezi progesteron tarafından engellenir. Ayrıca lipopolisakkarid enjeksiyonu sonrası plasental trofoblastlardan progesteron salgısının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular progesteronun enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan preterm doğumda da rolü olabileceğini göstermektedir.

Tüm bu bulgulara dayanarak, pek çok araştırmacı değişik progesteron preparatlarını erken doğumu engellemek için, proflaktik veya tokolitik amaçlı olarak kullanmışlardır. Ancak bu çalışmalar birbirleriyle çelişkili sonuçlara sahiptir. Bu nedenle, pek çok cesaret verici indirek bulgu olsa da progesteronun preterm doğumu önlemek için kullanımı geniş bir kullanım alanı bulamamıştır. 2003 yılı içinde progesteronun preterm eylemi engellemek için proflaktik olarak verilmesini içeren 2 ayrı randomize-kontrollü, çift-kör çalışma yayınlanmış ve her iki çalışmada, araştırmacılar progesteronun preterm eylemi engellemede etkin olduğunu bildirmişlerdir. Bu iki çalışmanın cesaret verici sonuçları, çoktan unutulmuş bu öyküyü tekrar kadın-doğum camiasının gündemine taşımış ve bu konuyla ilgili lehte ve aleyhte bir çok görüş yayınlanmıştır.

Progesteronun preterm doğumu engellemesi ile ilgili yapılan önceki randomize-kontrollü çalışmalar az sayıda ve heterojen gurupları içermektedir. Bu çalışmaların sonuçlarını inceleyen 2 meta-analizden biri, progesteronu etkin bulurken, diğeri faydasız olduğunu bildirmiştir. Ancak bu meta-analizler, tekrarlayan düşükleri de içermektedir ve kullanılan progesteron tipleri ve dozları, ayrıca çalışma gurupları (ikiz gebelikler, düşük riskli kadınlar vb.) birbirinden farklıdır. Daha sonra 1990'da yayınlanan 1964-1985 arasında sadece preterm doğumları ve 17- alfa hidroksi progesteron kaproat ile ilgili çalışmaları içeren meta-analizde ise progesteronun erken doğum insidansını %33 oranında azalttığı ortaya konmuştur (Rölatif risk (RR) 0,58 (%95 güven aralığı 0,38-0,90). Bu çalışmada kullanılan ilaç dozu haftalık intramüsküler uygulamalar şeklinde 250-500 mg'dır. Geçen yıl yayımlanan 2 yeni çalışmadan biri 17- alfa hidroksi progesteron kaproat ile preterm eylem proflaksisi yapmıştır. 17- alfa hidroksi progesteron kaproat, korpus luteum ve adrenal salgılanan bir progesteron metaboliti olup, etkisi progesterondan zayıf fakat etki süresi daha uzundur. Bu çalışmada daha önceden 1 veya daha fazla erken doğumu veya erken membran rüptürü olan, anomalisi olmayan tekil gebeliği olan 463 kadın çalışmaya dahil edilmiş, heparin, progesteron, antihipertansif ilaç ile tedavi edilen hastalar, serklaj yapılmış ya da 20 haftayı geçmiş olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastalar gebeliğin 21-36. haftaları arasında, haftalık intramüsküler enjeksiyon şeklinde, 17- alfa hidroksi progesteron kaproat veya plasebo (inert yağ) alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre progesteron tedavisi alanlarda

plaseboya göre 37, 35 ve 32. haftalarda erken doğum insidansı anlamlı ölçüde azalmıştır ($p < 0,01$). Etnik gruplara göre karşılaştırma yapıldığında sonuçlar aynı kalmıştır. Ek olarak progesteron tedavisi neonatal nekrotizan enterokolit ve intraventricüler kanama oranlarını da belirgin ölçüde azaltmıştır ($p < 0,01$). Bulgular 37. haftadan önce gerçekleşen 1 preterm doğumu engellemek için, önceden 1 veya daha fazla spontan doğumu olan 5-6 kadını, 32. haftadan önce gerçekleşen 1 preterm doğumu engellemek içinse aynı şekilde 12 kadını tedavi etmek gerektiğini göstermektedir. Çalışmanın sonucunda preterm doğum oranının 1/3 oranında azaldığı bildirilmiştir (RR:0,66 (%95 güven aralığı 0,54-0,81) ki bu oran 1990'da yayınlanan meta-analiz sonuçlarına çok yakındır. Ancak bu çalışmanın bazı açık ve kafa karıştırıcı noktaları vardır. Örneğin, çalışmanın yapıldığı kurumda daha önce bildirilen erken doğum insidansı %37 iken, çalışma grubunda progesteron alanlarda buna yakın %36 preterm doğum insidansı, plasebo grubunda ise yaklaşık 2 kat yüksek %54 preterm doğum insidansı bulunmuştur. Buna göre, progesteron tedavisinin insidansı azaltıcı bir etkisi yoktur. Ayrıca plasebo grubunda neden insidansın yükseldiğine de bir açıklık getirilmemiştir. Plasebo olarak kullanılan inert yağın barsakta metabolize olduktan sonra risinoleik aside dönüştüğü bilinmektedir. Risinoleik asit ise uterus kasılmalarını uyarır. Ancak intramusküler uygulama da ve haftalar sonra böyle bir etki yaratabileceği pek mantıklı değildir. Bir başka önemli nokta, çalışma da kullanılan progesteron tipi ile ilgilidir. Çalışmaya başlandıktan ve 150 kadın çalışmaya dahil edildikten sonra, üretici firma ilacın üretimini durdurmuş, bunun üzerine çalışma ilacının üretimini başka bir firma üstlenmiş ve çalışma bu şekilde devam etmiştir. Ancak, ilk dahil edilen 150 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca ilacın üretimi özel şartlarda gerçekleştiğinden, bu ilacın kullanılması istendiğinde pratikte bulunması ne ölçüde mümkündür? Diğer bir nokta, preterm eylem nedeniyle hastaneye başvuran hastaların sayısı progesteron grubunda plaseboya göre hafifçe fazladır (%16 ya karşı %13, RR: 1,15 %95 güven aralığı 0,72-1,69). Yine tokoliz uygulama oranı progesteron grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazladır (%17 ye karşı %15 , RR:1,09 %95 güven aralığı 0,70-1,69). Bunun açıklaması da çalışmada yoktur. Son olarak preterm doğumların ne kadarının erken membran rüptürü sonrası, ne kadarının spontan olarak başladığı da belli değildir.

Yeni çalışmalardan diğeri ise, 100 mg vajinal progesteron, her gece 24-34 haftalar arasında uygulanmasını içermektedir. Bu çalışmada yine yüksek riskli gebelikler dahil edilmiş olup, diğerinden farklı olarak daha önceden preterm doğumu olan hastaların yanı sıra, uterin malformasyonu ve proflaktik servikal serklajı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Bu araştırmacılarda 37 ve 34. haftadan önceki doğumlarda progesteron tedavisi ile belirgin azalma bildirmişlerdir. Bu kurumdaki preterm doğum oranı %25 olarak bildirilmiştir. Plasebo grubunda preterm doğum oranı %28 iken, progesteron grubunda bu oran %13'e azalmıştır. Bu çalışmanın diğer bir ilginç sonucu, progesteron uygulanan gebelerde tokolizin daha başarılı bulunmuş olmasıdır. Ancak bu çalışmada, çalışma öncesi güç analizi yapılırken, preterm doğum oranında %50 azalmayı göstermek için her grupta 48 gebeye ihtiyaç duyulduğu belirtilmiş, fakat daha sonra bunun iki katı (plasebo grubunda 76, progesteron grubunda 81, toplam 157) gebe çalışmaya dahil edilmiştir.

Sonuç olarak daha önceki ve önceki yıl yayımlanan iki çalışmanın sonuçları, progesteronun preterm eylem profilaksisinde, yüksek riskli gebelerde etkin olabileceğini göstermektedir. Ancak bilindiği gibi, preterm eylemlerin çok küçük bir kısmı yüksek risk grubundaki gebelerde oluşmaktadır. Bu da ilacın kullanılabilmesi popülasyonu azaltmaktadır. Yine preterm eylem için risk grubunda yer alan çoğul gebeliklerde progesteron tedavisi etkisiz bulunmuştur. Bunun nedeni iki grupta preterm eylemin ortaya çıkış mekanizmalarının farklı olması olabilir. Düşük risk grubunda ilacın etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Geçtiğimiz ay yayınlanan düşük riskli gebelerde yapılan deneysel bir araştırmada, progesteronun etkinliğinin direk kontraksiyonları azaltıcı mı, yoksa beta-adranerjik ajanların tokolitik etkisini artırıcı mı olduğu araştırılmış ve progesteronun her ne kadar oksitosin tarafından uyarılan uterus kasında relaksan etkileri olsa da, daha çok non-genomik mekanizmalarla tokolitik etkiyi artırarak etkili olduğu gösterilmiştir.

Özetle tüm indirek bulgular ve yeni yayınlanan umut verici çalışmalara karşın, progesteronun preterm eylemin tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Bulguların pratiğe ve farklı gruplara uygulanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Preterm eylemin ortaya çıkış mekanizmaları çeşitli olduğundan, her hasta grubunda aynı tür ilaçlar etkili olmayabilir. En önemlisi, ilacın henüz hangi mekanizma ile etki gösterdiği bilinmemektedir. Preterm eylemin patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar, bu konuya da ışık tutacaktır.

NEW ASPECTS OF ANTENATAL CORTICOSTEROID THERAPY FOR FETAL MATURATION; WHICH STEROIDS TO GIVE AND REPEAT COURSE VALIDITY: REVIEW

Prof. Dr. Zehra Neşe Kavak

Marmara Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
nesekavak@superonline.com

SUMMARY

Prematurity is the major cause of neonatal death and antenatal corticosteroid administration is one of the main, sometimes the only positive intervention that the obstetrician is able to offer to improve the outcome of the premature infant. The current benefit and risk data are insufficient to support routine use of repeat or rescue courses of antenatal corticosteroids in clinical practise. We searched literature for new aspects of antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation and evidence obtained was reviewed and evaluated

Key Words: Antenatal corticosteroids, fetal maturation

FETAL LUNG MATURATION

During the final prenatal period of fetal lung development in humans, important maturational processes occur, including the production of surfactant necessary to decrease surface tension at the air-liquite interface of alveoli.¹ During early gestation, the glucocorticoid receptor is expressed in the fetal lung, and glucocorticoids stimulate the production of surfactant associated proteins and increase phospholipid synthesis by enhancing the activity of phosphatidylcholine. Recently it was suggested that glucocorticoids are also important in postnatal pulmonary development and may be related to the development of the neonatal lung disease in preterm infants.² Surfactant deficiency that can be prevented by antenatal corticosteroid treatment causes infant respiratory distress syndrome and requires mechanical ventilation. Ventilation by itself or in combination with high levels of oxygen, fluid overload, pulmonary infections, sepsis and air leak syndrome causes an acute pulmonary inflammatory reaction that may result in chronic lung disease or bronchopulmonary dysplasia.³ Glucocorticoids are effective in the treatment of the chronic lung disease of prematurity and regulate the inflammatory response by the interaction with transcription factors such as nuclear factor of chemokines and cytokines in bronchoalveolar fluid which decrease after dexamethasone treatment. However treatment of fetuses and preterm infants with repeated and/or high doses of corticosteroids may have considerable long term side effects on somatic, brain and lung growth. The difficult balance between short term gain and the possible long-term side effects of glucocorticoids in preterm remains as difficult issue.⁴

BENEFITS OF CORTICOSTEROIDS USED ANTENATALLY

In 1972 Liggins and Howie described the beneficial effects of corticosteroid administration to accelerate lung maturity in premature infants. Since then corticosteroids have been used to reduce morbidity and mortality in preterm neonates with great success.^{2,5} Corticosteroids are powerful regulators of differentiation and maturation in the central nervous system. They regulate maturation of oligodendrocytes and hence myelination and can alter brain development. Most studies agree that the effects of steroids correspond to their dose. Till the results of the proposed randomized trials are available, obstetricians need to temper their enthusiasm for repeated administration of antenatal corticosteroids.⁶ Pregnant who are thought to be at risk of preterm delivery are

routinely offered a short course of corticosteroids because there is compelling evidence that this intervention reduces neonatal death, respiratory distress syndrome, and neonatal intraventricular hemorrhage without causing any harmful long term side effects.⁷ The administration of corticosteroids to accelerate fetal lung maturity has become the standard of care in the world for nearly all women at risk of preterm delivery between 24 and 34 weeks of gestational age and are not limited by the infant's gender or race. Review of meta-analyses based on randomized trials supports general opinion that premature infants whose mothers received corticosteroids before delivery are less likely to develop RDS and these complications. In the presence of premature rupture of membranes or better with intact membranes, antenatal corticosteroids reduce frequency of intraventricular hemorrhage (IVH) and finally mortality and morbidity.^{6,7}

The beneficial effects of corticosteroids are the best pronounced after more than 24 hours from the beginning of the treatment. Noteworthy is the therapy less than 24 hours of duration may also improve. Recent data showed that benefits derived from antenatal corticosteroids (ANS) are additive to those of surfactant therapy, rendering the latter more effective. Follow up of children up to 12 years of age indicate that ANS do not impair physical growth or psychomotor development. Short term adverse effects including maternal infection, maternal pulmonary edema were not clearly demonstrated. Pulmonary edema has not been reported when ANS were used alone (i.e. not in combination with betamimetic tocolytics). No long term unwanted effects on maternal adrenal function have been observed.^{1,3,6,7}

There is no serious maternal risk resulting from immunosuppressive effect of corticosteroid therapy on maternal immune system. Although glucocorticoid therapy is likely to provoke insulin resistance, and thereby deterioration in diabetic control, and potentially causes cortisol resistance in the fetal lung, the results of scarce randomized trials are not conclusive. Current available data are not indicative of higher risk of fetal mortality in association with maternal hypertensive disease and ANS.^{5,6,7}

HARMFUL EFFECTS AND RISKS

We also reviewed current animal and human data regarding possible adverse fetal effects and risk from antenatal steroid treatment. Data have also raised concerns that relate to a transient increase in bone resorption and osteonecrosis of the maternal femoral head.⁸ In addition, a recent Australian cohort study of 477 preterm neonates reported that fetal growth restriction in 9% of babies whose mothers were given repeated doses of corticosteroids antenatally.⁹ The potential risk of multiple doses of steroids are possible suppression of fetal hypothalamic adrenal axis, growth retardation or neurodevelopmental delay. Newborn infants whose mother's had received multiple corticosteroids for lung maturity exhibited an appropriate response to external stresses such as infection allaying the fear about fetal hypothalamic adrenal axis suppression. Animal studies have shown retardation of brain development with the use of antenatal steroids however the animals used were small the dosage used was higher and for prolonged duration with a shorter period gestation.^{9,10,11} A recent nonrandomized analysis of 710 neonates enrolled in the North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial showed that more than two courses of antenatal steroids were associated with a small decrease in fetal growth, did not improve survival and there was no change in the head circumference.¹²

SINGLE VS WEEKLY COURSES OF ANTENATAL CORTICOSTEROIDS FOR WOMEN AT RISK OF PRETERM DELIVERY

We evaluated studies of single versus repeat courses of antenatal corticosteroids for benefits and risk through a review of published literature and data presented during the consensus conferences. The clear evidence that a single course of antenatal corticosteroids improve neonatal outcome has led obstetricians to give further courses to women who remain at risk of preterm delivery 7-14 days after their first course.¹ The optimal benefits of antenatal corticosteroids are seen 24 hours after administration, peak at 48 hours, and continue for approximately seven days. If therapy for preterm labor is successful and the pregnancy continues beyond 1 week, there appears to be no added benefit with repeated courses of corticosteroids. In fact, multiple courses may be associated with delayed psychomotor development in the infant.^{2,7,12} In many units some women could receive weekly courses of corticosteroids from 24 weeks until 34 weeks (11 courses) or in some cases even longer. No unbiased evidence exists that this practice is of benefit and recent animal studies have shown that it has the potential to cause harm.⁷

There is evidence that there may be a decrease in the incidence of RDS secondary to the use of multiple doses of antenatal corticosteroids: However, a concomitant increase in neonatal deaths may also occur. A single course of corticosteroids reduces perinatal mortality, respiratory distress syndrome, and intraventricular hemorrhage. Information regarding repeat courses of corticosteroids is limited and conflicting, with many studies being retrospective and nonrandomized.¹³ Some studies suggested a reduction in respiratory distress syndrome with repeat courses, but some found increased rates of neonatal and maternal infections adrenal suppression; decreased fetal or neonatal somatic and brain growth; and increased perinatal mortality.^{14,15} Growing number of studies have demonstrated harmful effects that have been associated with multiple courses of antenatal steroids. Despite this, it should not be forgotten that multiple courses of antenatal steroids may have beneficial effects and the assumption underlying their widespread use may be correct. It is possible that both beneficial and harmful effects could be caused simultaneously.¹⁶ A greater number of recent studies have suggested harm than have suggested benefit but this could be because more studies have investigated adverse outcomes or there has been selective reporting of results suggesting harm.¹⁷ In 2001 Thorp JA et al have made a study. This study was undertaken to determine whether prolonged betamethasone therapy is, as has been suggested, associated with adverse maternal or neonatal outcomes. A randomized controlled trial was performed to determine whether duration of betamethasone therapy was associated with adverse maternal or neonatal outcomes. They found that prolonged antenatal betamethasone therapy was not associated with higher risk of antenatal maternal fever, chorioamnionitis, reduced birth weight, neonatal adrenal suppression, neonatal sepsis, and neonatal death.¹⁸ However, another very recent randomized, double blind placebo controlled trial conducted in 13 centers to evaluate the efficacy of weekly administration of antenatal corticosteroids compared with a single course in reducing the incidence of neonatal morbidity and to evaluate potential complications of weekly treatment showed that weekly courses of antenatal corticosteroids did not reduce neonatal morbidity compared with a single course of treatment. So, they resulted in that weekly courses of antenatal corticosteroids should not be routinely prescribed for women at risk of preterm delivery.¹⁹ There is no good evidence that repeated courses reduce death or respiratory distress syndrome more than a single course. Moreover there is a possibility that they may be harmful. Recent evidence from animal studies has suggested that repeated courses may have a variety of detrimental effects on the fetus including neurodevelopmental delay, growth delay, and adrenal suppression. Evidence from randomized controlled trials in animals suggests that repeated doses of antenatal corticosteroids may have beneficial effects in terms of lung function but may have adverse effects of brain function and fetal growth.¹³ Because of the differences between animals and humans it is difficult to extrapolate directly the results of these studies to humans. A recent cohort study was carried out in mothers of singleton infants who had more than five courses of betamethasone (80-120 mg cumulative dose). Patients were compared to concurrent controls who had taken one course of corticosteroid therapy. There was no significant difference between groups in head circumference, length, and body weight at birth and at age 4 years. The ability to sit and to walk without assistance and to use two-word phrases was attained at similar ages. The use of glasses or hearing aids, allergies, asthma or recurrent upper respiratory infections were not reported more frequently in repeated course group.²⁰

This study failed to ascertain adverse long-term effects of repeated antenatal corticosteroids administration in infants and children to the age of 4 years. Therefore, more randomized, controlled trials in humans are needed to assess the effects of pregnant women who are at increased risk of preterm birth in terms of important perinatal, neonatal and maternal outcomes.

So it would be prudent to minimize antenatal steroid treatments to a single course with repeated dosing only if there is a persistent threat of preterm delivery. The practice of giving weekly injections of steroids starting at fetal viability and continuing into the third trimester is not supported.

Another aspect from the literature suggest that improvement in lung function after repeated courses depends on the reduction of the treatment/birth interval and not to the rise of cumulative dose. These benefits must be balanced against the risk of decreased birth weight induced by repeated courses. A recent retrospective chart review of 204 patients showed that Apgar scores, neonatal hospital stay, specific neonatal morbidity and combined morbidity were not different between the two groups. Combined neonatal morbidity was higher after three courses antenatal steroids. Weekly antenatal steroids did not improve neonatal morbidity.²¹ In preterm animals, multiple doses of antenatal corticosteroids improve lung function when compared with a single dose. These benefits include improved lung mechanics and gas exchange as well as increased lung volume and

surfactant pools.¹³ No published data on any of the possible benefits to humans of repeat courses of antenatal corticosteroids were available from randomized controlled trials and the data from nonrandomized controlled trials were limited in quality. Despite their limitations these studies suggested possible benefits in reduction of the incidence and severity of respiratory distress syndrome and reduction in the incidence of patent ductus arteriosus. There is little or no evidence to support other possible benefits including a reduction in mortality rate or reductions in the incidence of intraventricular hemorrhage, chronic lung disease, sepsis, necrotizing enterocolitis or retinopathy of prematurity. With the usage of multiple courses of corticosteroids no increase in cerebral palsy and no consistent effect on intraventricular hemorrhage was apparent from the available data.^{22,23}

Neurodevelopmental follow-up studies suggest an increase in psychomotor delay and behavioral problems. Data from studies on both animals and humans raise questions about the safety of repeat doses of antenatal corticosteroids. Animal studies have also shown that repeat courses of antenatal corticosteroids have deleterious effects on lung growth and organization of cerebral myelination, the function of the hypothalamic pituitary adrenal axis and retinal development. In addition there is evidence for a dose dependent effect on fetal growth and persistence of immature lung architecture. Evidence from human studies on both the short and long term adverse effects of repeat doses of corticosteroids is contradictory and therefore inconclusive.^{22,23,24}

WHICH STEROID TO USE

A single course of steroids, 24 mg betamethasone or dexamethasone, given in 2 to 4 doses does not seem to result in long term adverse effects although relatively few follow-up studies have been carried out. However betamethasone causes a temporary – yet considerable – reduction in fetal heart rate variation as well as in fetal breathing and body movements. Familiarity with this phenomenon prevents unnecessary medical intervention (because of presumed fetal distress).²⁵

The effect of betamethasone versus dexamethasone on fetal biophysical parameters are searched in clinical observations, which suggest that betamethasone reduces maternal perception of fetal movements and short term variability, but that this dose not occur after treatment with dexamethasone. A recent randomized, prospective study in 2001 has shown that when comparing the effect of betamethasone and dexamethasone on fetal biophysical parameters, unlike betamethasone, dexamethasone does not induce a decrease in fetal movements. Dexamethasone might, therefore, be preferred for enhancement of lung maturation in imminent preterm labor.²⁶ But in another study, a placebo controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation; differences in neurobehavioral development of mice offspring were evaluated (to determine whether antenatal betamethasone or dexamethasone is the preferred drug for neurobehavioral development assesment of exposed mice offspring). In this study, corticosteroid treatment did not induce significant changes in sensory, motor, motivation and learning performances or in reproductive capability and progeny development. Subtle differences in offspring performances of neurobehavioral development tasks favored antenatal betamethasone rather than dexamethasone. This finding, along with the knowledge that dexamethasone is less potent in accelerating lung maturity in the fetal mouse, suggests that betamethasone may be the preferred corticosteroid to use when human preterm delivery is imminent.²⁷ Both dexamethasone and betamethasone appear to be ideal corticosteroids for enhancing fetal maturation when they are given between 24 and 34 weeks gestation. These drugs are similar in structure and function have a long half life (up to 72 hours) and cross the placenta in biologically active forms.

Treatment should consist of either two doses of 12 mg betamethasone intramuscularly given 24 hours apart or four doses of 6 mg of dexamethasone intramuscularly given 12 hours apart. Optimal benefits begin 24 hours after administration of therapy and last for 7 days.²⁸

Differential effects of maternal betamethasone and cortisol on lung maturation and growth in fetal sheep was searched in pregnant sheep, maternal betamethasone decreased the birthweight by 16% and induced lung maturation. Fetal cortisol or betamethasone induced only lung maturation. Maternal cortisol treatments had no apparent effects on the fetus, suggesting that growth restriction caused by betamethasone may result from unidentified effects on the maternal-placental unit.²⁹ There is limited information about alternatives to bethamethasone and dexamethasone for the enhancement of fetal lung maturity in women at risk of preterm delivery. However, in the absense of these two preferred drugs, hydrocortisone can be given at a dose of 500 mg intravenously every 12 hours for four doses for this indication.³⁰

Recommendation

The literature was examined for evidence regarding a dose response of the benefits and detriments of antenatal corticosteroids. Here, we present the last point which was the world opinion come for antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation (American College of Obstetricians and Gynecologists, The National Institute of Child Health and Human Development and the Office Medical Applications of Research of the National Institutes of Health convened conferences in 1994 and 2000 and Maternal Fetal Medicine committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists (Canada assessment in 2003)).^{6,12,31,32}

1. All pregnant women between 24 and 34 weeks' gestation who are at risk of preterm delivery within 7 days should be considered candidates for antenatal treatment with a single course of corticosteroids.
2. Treatment should consist of two 12 mg doses of betamethasone given in 24 hours apart, or four 6 mg doses of dexamethasone given in 12 hours apart. There is no proof of efficacy for any other regimen.
3. Because of insufficient scientific data from randomized clinical trials regarding efficacy and safety, repeat courses of corticosteroids including so-called "rescue therapy" should not be routinely used but should be reserved for women enrolled in clinical trials.

Also in 2002 from California University, Caughey AB and Parter JT have made another logical decision analysis which was very near to the above recommendation. They reviewed the evidence regarding multiple versus single courses of antenatal corticosteroids. 138,000 patients who presented between 27-34 weeks of gestation at risk for preterm delivery, with 91,915 deliveries were assessed.³³

On the basis of their results, They recommended the following:

- 1- All fetuses between 24 and 34 weeks' gestation at risk for preterm delivery should be given the first course.
- 2- If there is a persisting risk of preterm delivery subsequent to this, the next course should be given two weeks later.
- 3- No more than 2 courses should be given. These recommendations need to be examined in a randomized controlled trial.

CONCLUSION

The collective international data continue to support unequivocally the use and efficacy a single course of antenatal corticosteroids using the dosage and interval of administration specified in the 1994 and 2000 Consensus Development Conference report. The current benefit and risk data are insufficient to support routine use of repeat or rescue courses of antenatal corticosteroids in clinical practice. Clinical trials are in progress to assess potential benefits and risks of various regimens of repeat courses of antenatal corticosteroids, including rescue therapy, should be reserved for patients enrolled in clinical trials.

References

1. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*; 2000; (2):CD000065.
2. Terrone DA, Rinehart BK, Rhoads PG, Roberts WE, Miller RC, Martin Jr JN. Multiple fetal lung maturation do not suppress neonatal adrenal response. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1349-1353.
3. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lefeber HN, Delemarre-van de Wa HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Jul; 32(1):76-91.
4. Kinalski M, Sledziewski A, Kretowski A. Intrauterine stimulation for respiratory system maturation; benefits and risks. *Wiad Lek* 2000; 53(9-10):538-45.
5. Schmitz T, Goffinet F, Harreau PH, Moriette G, Cabrol D. Repetition of corticoid treatment for fetal maturation: clinical and experimental scientific data. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000 sep;29(5):458-68.
6. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consens Statement* 2000 Aug 17-18;17(2):1-18.
7. Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirevic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey practice in the UK. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:977-979.
8. O Khastgir G, Studd J, Jons J, Alaghband-Zadeh J, Johnson M. Antenatal corticosteroid therapy and risk of osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:551-555.
9. Spencer C, Pakarian F. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. *BJOG*. 2000 Mar;107(3):434-5
10. Kay HH, Birs IM, Coe CL, Dudley DJ. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence?. *J Soc Gynecol Investig* 2000 Sep-Oct;7(5):269-78.

11. French N, Hagan R, Evans S, Godfrey M, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-121
12. NIH Consensus Development Panel on the effects of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Effects of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413-418.
13. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Apr; 186(4):843-9.
14. Goldenberg RL, Wright LL. Repeated courses of antenatal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2001 Feb;97(2):316-7
15. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consensus Development Conference. *Obstet Gynecol* 2001 Jul;98(1):144-50.
16. Gates S, Brocklehurst P. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. *BJOG*. 2000 Mar;107,576-578.
17. Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk DH, Willet K, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:178-184.
18. Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Jan;184(2):196-202.
19. Guinn DA, Atkinson MW, Sullican L, Lee M MacGregor S, Parilla BV et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Oct 3;286(13):1581-7.
20. Hasbargen U, Reber D, Versmold H, Schulze A. Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration. *Eur J Pediatr* 2001 Sep; 160(9):552-5.
21. Jazayeri A, Gavrilu D, Sincich T. Repeated antenatal corticosteroid treatments. Do they reduce neonatal morbidity? *J Reprod Med* 2001 Sep;46(9):788-90.
22. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999;3:1-9.
23. Banks BA, Merrill JD, Cnaan A, Macones G, Samilio D, Ballard R. Multiple courses of antenatal corticosteroids: Association with increased mortality and early severe lung disease in preterm neonates. *Pediatrics* 1999;104:739(abstract8).
24. Sinervo K, Lang I. Maternal and neonatal outcomes following single versus multiple courses of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:S52 (abstract 103).
25. Visser GH. Antenatal administration of glucocorticosteroids in threatened preterm birth. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001 Dec 29;145(52):2517-21. Dutch.
26. Mushkat Y, Ascher-Landsberg J, Keidar R, Carmon E, Pauzner D, David MP. The effect of betamethasone versus dexamethasone on fetal biophysical parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Jul;97(1):50-2.
27. Rayburn WE, Christensen HD, Gonzalez CL. A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioral development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 April 176(4):842-50; discussion 850-1.
28. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Jul;78(1):95-7.
29. Jobe AH, Newnham JP, Moss TJ, Ikegami M. Differential effect of maternal betamethasone and cortisol on lung maturation and growth in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jan;188(1):22-8.
30. Moore LE, Martin JN Jr. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. *J Perinatal* 2001 Oct-Nov;21(7):456-8.
31. ACOG committee opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2002 May;99(5 Pt 1):871-3.
32. Crane J, Armson A, Brunner M, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L et al. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003 Jan; 25(1):45-52.
33. Caughey AB, Parer JT. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Jun, 186(6)1221-6;discussion 1226-9.

TOKOLİZ: NE KADAR FAYDALI?

Doç. Dr. Ali Ergün

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
aergun@gata.edu.tr

Amaç ve Kapsam

Preterm doğum, hem survi hem de yaşam kalitesi açısından kötü infant sonuçları ortaya koyan önemli bir faktördür. Preterm doğum 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmasına rağmen, mortalite ve morbidite genellikle 34. haftadan önce doğan infantlarda görülmektedir. Preterm eylemin oluşumunun önlenmesi ve tedavisi önem arz eder.¹ Preterm doğum eylemi içerisinde bulunan kadınların, çoğuna tokolitik tedavi uygulanması uygun olmayabilir. Preterm eylem çok ileri safhada olabilir bunun yanı sıra, gebelik sürecinin geciktirilmesi intrauterin infeksiyon ve abruptio plasenta gelişiminde rol oynayabilir.

Uterin kontraksiyonları baskılamada bir çok ajan ortaya konulmuştur. Asıl olarak kullanılan ilaçlar arasında beta agonistler, kalsiyum kanal blokörleri, PG sentetaz inhibitörleri, nitrik oksit donörleri ve oksitosin reseptör antagonistleridir. Bu ajanların klinik kullanımınlarına ait güvenilirlikleri hakkında bilgimiz azdır. Günümüzde bir beta agonist olan Ritodrin HCl genel olarak en yaygın kullanılan tokolitik ajandır. Magnesium sülfat ABD’de tokoliz için popüler olarak kullanılan ilaç olmasına rağmen, İngiltere’ de nadir olarak kullanılmaktadır.

Tokoliz, ayrıca intrapartum fetal distressin, bozulmuş fetal gelişimin menanjmanı ve termde eksternal sefalik versiyonu kolaylaştırmak için kullanılmaktadır. Bizim amacımız ise, preterm eylem için tokolitik ajanların etkinliği hakkında ki mevcut kanıtları özetlemek ve bu kanıtların klinik uygulamalara adaptasyonu için yol göstermektir.

Bu guideline da kullanılan kanıt tipleri, ABD Agency for Health Care Research and Quality’ den alınmış olup öneriler, mümkün olduğunca bunu destekleyen kanıtlara dayandırılmış veya ilişkilendirilmiştir. Kanıtların yetersiz olduğu alanlar, vurgulanmıştır.

Preterm eylem sürecinde tokoliz uygulanması uygulanmamasından daha iyi midir?

Sonuçları iyileştirdiğine dair açık bir kanıt olmadıkça, tokolitik ilaçları kullanmak kabul edilebilir değildir. Bununla birlikte, in utero transfer ve kortikosteroid tedavisinin tamamlanması için bir kaç gün zaman kazanılması için tokolitik tedavi düşünülebilir.

17 çalışmayı birleştiren bir sistematik review’da tokoliz tedavisi uygulanan ve tedavi uygulanmayan 2284 hasta karşılaştırıldı.² Çalışmaların çoğunda, kontraksiyonlar dursa bile tedaviye devam edilmiştir. Bazı çalışmalar, membran rüptürü olan olguları içine almazken, bazı çalışmalar dahil etmiştir. En sık incelenmiş olan ajan bugün için ritodrinidir. Ritodrin asıl olarak beta-2 reseptör agonist etkisine sahiptir. Bu etki, uterus, arteriol ve bronşlardaki kasları gevşetir. Bu çalışmada değerlendirilen diğer tokolitik ajanlar, İsoxuprine, Terbutalin, Magnesium sülfat, Indometasin ve Atosibandır. Tüm tokolitikler ilk 24 saat (OR 0.47; 95 % CI 0.29-0.77), 48 saat (OR 0.57 95 % CI 0.38-0.83) ve 7 gün (OR 0.60; 95 % CI 0.38-0.95) içinde, doğum olasılığında azalma ile ilişkilidir. Beta agonistler, indometasin ve atosiban için bu etkiler istatistiksel olarak anlamlı iken, magnesium sülfat için anlamlı değildir. Bununla birlikte, 30 haftadan önce (OR 1.33; 95 % CI 0.53-3.33), 32 haftadan önce (OR 0.81; 95 % CI 0.61-1.07) veya 37 haftadan önce (OR 0.17; 95% CI 0.02-1.62) doğum oranını azaltmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanılmamıştır. (Kanıt düzeyi Ia)

Tokoliz işlemi, perinatal ölüm (OR 1.22 95% CI 0.84-1.78) respiratuar distress sendromu (OR 0.82; 95 % CI 0.61-1.07) ve intraventriküler hemoraji (OR 0.73; 95 % CI 0.46-1.15) gibi erken doğum ile ilişkili neonatal morbidite nedenleri ile ilişkili bulunmamıştır. (Kanıt düzeyi Ia)

Bu review'a kadar, plasebo ile gliseril trinitratı karşılaştıran, 33 olguluk bir çalışma rapor edilmiş olup kesin bir sonuç için çok küçük bir grup çalışması olarak yorumlanmıştır.³ Diğer bir çalışmada, 501 kadın hasta üzerinde atosiban ile plasebo karşılaştırılmaktadır.⁴ Bu çalışma da atosiban ve (5 / 295 (1.7 %) plasebo (RR 2.66; 95% CI 0.96-7.37) kullanımına ait infant ölümleri ve canlı doğum oranları rapor edilmektedir. Bu çalışmalardaki bilgilerin tümü, daha önce tartışılan sistematik reviewlar den alınmaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri ile ilgili plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. (Kanıt düzeyi Ib)

Bu yayınlar göstermiştir ki, tokolitik ajanlar, tedavinin başlamasından sonra 7 gün içinde meydana gelen doğum oranını azaltmaktadır. Bu perinatal morbidite ve mortaliteyi net olarak ortaya koymaz. Bu etkileri güvenilir bir şekilde ortaya koymak için, geniş yüksek kaliteli randomize bir çalışma gerekmektedir. Perinatal sonuçlar üzerinde bu major etkilerin yetersizliğini ortaya koyabilen 3 makul açıklama vardır. Bunlardan birincisi, çalışmaların ileri gestasyonel yaşa sahip kadınlar üzerinde yapılmış olabileceği ve bunun bebek için sınırlı yarar sağladığıdır. İkincisi, transfer için zaman kazanma ve kortikosteroid tedavisinin etkinliği için yeterli zaman geçmemiş olabileceği, ve son olarak da üçüncüsü, tokolitiklerin, gebeliğin uzatılması durumunda bebeğe zarar verebilecek direk ve/veya indirek yan etkilere sahip olabilecekleridir.

Preterm eylemi takiben fetal iyilik sonuçlarını artırdığına dair açık kanıtların yokluğunda, tokolitik ilaçların kullanımı kabul edilebilir gözükmemektedir.⁵ İleri derecede preterm olan, postpartum neonatal yoğun bakım ünitesine transportu gerekecek ve fetal akciğer maturasyonunu tamamlayabilmesi için gerekli sürenin doldurulabilmesi, amacıyla tokolitik ilaçlar kullanılmalıdır.

Tokolitik İlaçların Seçimi

Eğer bir tokolitik ilaç kullanılacaksa, ritodrine uzun kullanım açısından iyi bir tercih değildir. Bu açıdan bakıldığında atosiban veya nifedipin daha iyi bir seçenek olarak görülmekte ve yan etkileri daha az olarak karşımıza çıkmaktadır. Atosibanın İngiltere'de kullanım izni almış olmasına karşın Nifedipine henüz alamamıştır.

Bir tokolitik kullanılmaya karar verilmişse en iyi seçenek ne olmalıdır? Ritodrine önceden yaygın olarak kullanılan ve her türlü etkisi bilinen bir ilaçtır. Tüm beta-agonist etkileri bulunmaktadır. Bundan dolayı pek önerilmemekte ve sıklıkla yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda daha az yan etkileri olan daha etkili, güvenli, eşit miktarda etki gösteren birçok ilaç ortaya çıkmıştır.

Beta-agonist kullanan hastalarda kullanmayanlara göre veya plasebo grubuna göre çarpıntı (%48-%5), tremor (%39-%4), bulantı (%20-%12), baş ağrısı (%23-%6), göğüs ağrısı (%10-%1) gibi yan etkiler daha sık görülmektedir.² Nadir ancak ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit edici yan etki olarak maternal ölüm bile bildirilmiştir. Genelde agresif hidrasyon nedeniyle ortaya çıkan pulmoner ödem en iyi bilinen komplikasyondur. Literatürde 852 hastadan birinde pulmoner ödem geliştiği bildirilmiştir.² Diğer tokolitik ajanlar için (Magnezyum sülfat, indometazin ve atosiban) yan etki oranları daha az olup ve daha az sıklıkta gözlenmektedir.(2) Örneğin Magnezyum sülfat ve İndometazin kullanımında yan etki nedenli tedavinin kesilmesi gerekmemiştir. Atosiban da ise yan etki olarak bulantı ortaya çıkmıştır (%11-%5).(4) Bu çalışmada kusma, baş ağrısı, göğüs ağrısı gibi yan etkilerde artış gözlenmemiştir.⁴

Atosiban 733 olguluk 3 farklı Beta-agonist (Ritodrine, sarbutamol, terbutalin) ile çok merkezli büyük bir çalışmada karşılaştırılmış (6-8) beta-agonistler ile atosiban arasında doğumun geciktirilmesi açısından önemli bir fark gözlenmemiştir. 48 saatlik doğumun geciktirilmesi atosibanda 317/361 (%88) iken diğer beta agonistlerde 330/372 (%89) bulunmuş, atosibanda 7 günlük gecikme oranı 287/361 (%80) iken beta agonistlerde 288/372 (%77) olmuştur.⁶ Bu araştırmada doğum haftaları rapor edilmemiş olup, perinatal mortalite oranının oldukça az olduğu tahmin edilmektedir. Atosiban diğer beta-agonistlere göre oldukça az maternal yan etkilere sahiptir. Yan etki oranları sırasıyla göğüs ağrısı %1 vs %5, çarpıntı %2 vs %16, taşikardi %6 vs %76, hipotansiyon %3 vs %6, dispne %0.3 vs %7, bulantı %12 vs %16, kusma %7 vs %22 ve baş ağrısı %10 vs %19 şeklinde rapor edilmiştir.⁶ Pulmoner ödem tablosu atosiban grubunda 1 olguda gözlenirken (daha öncesinde 7 gün süreyle sarbutamol kullanan hasta), beta-agonist grubunda 2 olguda saptanılmıştır. (Kanıt düzeyi Ia)

Atosiban, nifedipine, gliseril trinitrat ve indometazin ile ritodrin randomize olarak karşılaştırılmıştır. Beta-Agonistler ile nifedipini karşılaştıran iki sistematik review'de benzer sonuçlar elde edilmiştir. (9 çalışma, 607 kadın⁹, 9 çalışma 679 kadın.¹⁰ Her iki çalışmada, neonatal mortalite açısından incelendiğinde yetersiz verilere sahiptirler. Nifedipin doğumun 48 saatten fazla geciktirilmesi açısından daha iyi bir seçim olarak görülmektedir. (RR 1.13; %95 CI 1.01-1.26).¹⁰ Ayrıca diğer beta agonistlere, özellikle de ritodrine göre daha az maternal yan etkilerinin olması, respiratuar distres açısından daha az risk taşınması nifedipinin tercih edilme nedenleridir. Yan etki profili kişisel çalışmalara göre değişmektedir. Bir çalışmada %0 vs %7, diğerinde %16 vs %45 şeklinde farklılıklar bulunmuştur.⁹ Yakın zamanda yayınlanan Cochrane sistematik reviewde (11 çalışma, 870 kadın) kalsiyum kanal blokerleri ile diğer tokolitik ajanlar özellikle beta agonistler karşılaştırılmıştır.¹¹ Bu çalışma göstermiştir ki; kalsiyum kanal blokerleri 48 saat (RR 0.73; %95 CI 0.54-0.98) ve 7 gün (RR 0.76; %95 CI 0.59-0.99) içinde doğum yapan kadınların sayısında azalma ve doğum eyleminin geciktirilmesi ile ilişkilidir. Buna karşın 34 (RR 0.84; %95 CI 0.70-1.02) ve 37. gebelik haftalarından (RR 0.91; %95 CI 0.79-1.06) önceki doğum oranlarına bu ilişkinin yansması istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine bu çalışma da kalsiyum kanal blokerlerinin perinatal ölüm (RR 1.39; %95 CI 0.60-3.24) üzerinde belirgin etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Alternatif ajanlarla karşılaştırıldığında kalsiyum kanal blokerlerinin neonatal respiratuar distress sendromu (RR 0.64 CI 0.45-0.91) ve neonatal sarılık (RR 1.39; %95 CI 0.60-3.24) risklerini arttırdığı gözlenmiştir. Nifedipin uygulamasını takiben fetal ya da plasental dolaşım üzerinde teorik olarak yan etki riski olduğu gösterilmiştir.¹² Bu bilgilerin klinik verilerle doğrulanmamış olmasına rağmen, ilacın güvenilirliğine yönelik kısa ve uzun dönem sonuçlar gerekmektedir. (Kantı düzeyi Ia)

Son zamanlarda yayınlanan başka bir araştırmada nitrik oksit donörleri (primarily glyceryl trinitrate) ile ritodrine, magnezyum sülfat ve beta-bloker (4 deneme, 433 kadın) gibi diğer tokolitik ajanlar karşılaştırılmıştır.¹³ Bu ajanların mukayesesinin etkinliği hakkında herhangi bir sonuca varmak için yetersiz kanıt bulunmasına rağmen, nitrik oksit donörlerinin daha az maternal yan etki ile ilişkilendirilmiştir. (Kantı düzeyi Ib)

Indometazin ile beta-agonistleri (ritodrine ve nylidrin) karşılaştıran 209 olguluk üç çalışmanın¹⁴⁻¹⁶ sonucunda, doğumu geciktirme üzerine farklı etkileri olup olmadığı hakkında kesin bir sonuca varılamamış, fakat beta-agonistlere göre indometazinin daha az maternal yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İndometazinin kullanımında düşünceler fetus ve yenidoğanın güvenliği üzerinde odaklanmıştır. Bununla birlikte yüksek doz ve uzun süreli maruziyetle duktusun premature kapanması, serebral ve renal vasokonstriksiyon ve nekrotizan enterekolit riskinin artma riski fetus ve yeni doğan için indometazinin güvenliği konusundaki kaygıyı arttırmıştır.¹⁷⁻¹⁸ Kuzey Amerika'da Glyceryl trinitrate'ı da kapsayan geniş bir plasebo kontrollü çalışma yapılmaktadır. Yinede bu ajanlar daha geniş seriler yapılabilece kadar klinik uygulama için önerilemez. (Kantı düzeyi Ib)

Eğer bir tokolitik ajan kullanılmaya karar verilecekse ritodrine günümüzde artık en iyi seçenek olarak görülmemektedir. Atosiban ve nifedipine gibi alternatifler, doğumu birkaç gün geciktirmede benzer etkinliğe sahip olmalarına rağmen daha az oranda ve daha az ciddi maternal yan etkileri olduğu gösterilmiştir. Fetal veya neonatal dönem sonuçlarında önemli avantajlara sahip olup olmadığı henüz ortaya konmamıştır. (Kantı düzeyi Ia/b)

Atosiban İngiltere'de erken doğum tehdidinin tedavisinde kullanım lisansına sahiptir. Atosiban için önerilen doz üç-basamaklı bir prosedürdür.¹⁹ İlk olarak 1 dakikadan uzun sürede 6.75 mg. bolus dozu, devamında 3 saatlik 18 mg/saat infüzyon ve sonra 45 saate kadar 6 mg/saat uygulanır. Toplam tedavi süresi 48 saati ve toplam doz tercihen 330 mg.'ı geçmemelidir.¹⁹ Nifedipine veya beta-agonistler gibi alternatiflerine göre atosiban oldukça pahalıdır Avrupa da, 19 saatlik ortalama tedavi maliyeti 240£'tur.¹⁹ Ritodrine için aynı süredeki tedavi ücreti 40-80£, nifedipine için ise 17-25£'tur.²⁰ Fiyatlar hakkında tam bir karşılaştırma henüz rapor edilmemiştir fakat bu hesap yapılırken her ilacın uygulama şekli, faydaları ve yan etkileri de göz önüne bulundurulmalıdır.

Nifedipine oral kullanım avantajına sahip ve ucuz bir preparattır. Bununla birlikte İngiltere'de tokolitik ajan olarak lisanslı değil yani kullanımındaki sorumluk ilacı reçete eden hekime aittir. Nifedipinin uygun tedavi rejimi hakkında ortak bir karar bulunmamaktadır. Optimal doz henüz tanımlanmamış olup, uygulama şekli ve günlük gerekli dozu değişkenlik gösterebilmektedir. En geniş çalışmadaki dozaj, kontraksiyonlar geçene kadar ilk saat 15 dakika bir 10 mg. dilaltı sonrasında, uterin aktiviteye göre 60-160 mg/gün yavaş salımlı nifedipin şeklindedir.²¹

Erken Doğum Tehdidi Sonrasında İdame Tedavi Protokolü Rutin Uygulamalarda İdame Tokoliz Tedavisi Önerilmemektedir.

Sistemik olarak taranan çalışmalardan elde edilen verilerde, oral beta ajanist ve oral magnezyum tedavisinin veya herhangi bir idame tedavisinin (1590 hasta) erken doğumu veya beraberindeki komplikasyonları önleyeceğine dair kanıt elde edilememiştir.^{22,23,24} 513 olguluk bir çalışmada subkutan atosiban ile plasebo karşılaştırılmış²⁵ ve atosibanın bir sonraki gelişebilecek erken doğum tehdidi epizodunu önleyebileceği gösterilmiştir. Ancak konu hakkında kesin karara varabilmek için yeterli kanıt elde edilememiştir.

İdame tokoliz tedavisinin erken doğum tehdidinde değerli olup olmadığı hakkında kesin bir karara varabilmek için elimizde yeterli kanıt yoktur. Dolayısıyla rutin kullanımda idame tedavinin tavsiye edilmesi uygun bir yaklaşım olmayacaktır. (Kanıt düzeyi Ia)

ÖZET

Tokolitik tedavi kullanımının erken doğum ve sonuçları hakkında kesin kanıtları mevcut olmadığından bu ajanları kullanmamak uygun olacaktır. Erken doğum tehdidindeki bir hastada tokolitik tedavinin amacı, hastanın ilaç başladıktan sonraki yedi gün içerisinde doğum eyleminin gerçekleşmesinin engellenmesidir. Perinatal veya yenidoğan mortalitesi üzerine veya ciddi neonatal morbitide üzerine etkileri konusunda karara varabilmek için elimizde yeterli veri henüz bulunmamaktadır. Seçilmiş hastalarda, neonatal yoğun bakım ünitesi olan bir yere transfer edebilmek veya kortikosteroid etki süresini tamamlayabilmek için tokolitik tedavi kullanmak akla yatkın gözükmemektedir. Ancak tokolitik tedavilerin bu faydası henüz randomize çalışmalar ile kanıtlanmamış ve resmi olarak rutin uygulamaya girmemiştir.

Eğer tokolitik tedavi kullanılacak ise, artık en uygun seçenek ritodrin değildir. Atosiban veya nifedipin gibi, doğumu yedi güne kadar engelleyebilecek etkileri olan ritodrin ile karşılaştırılabilir ve yan etkileri daha az olan ilaçlar denenebilir. Atosiban tokolitik bir ajan olarak lisanslandırılmış olup yüksek maliyete sahiptir. Nifedipin tokolitik ajan olarak onay almamış olup ve ideal doz ve formülasyonu belirlenmemiştir. Her iki ajan içinde neonatal mortalite, morbitide ve çocuk üzerine olan uzun dönem etkileri açısından ve güvenilirliklerinin değerlendirilebilmesi için daha ileri kanıtlar gerekmektedir.

Sonuç olarak bebeğin tokolizden elde edeceği faydanın kısıtlılığı ve annenin görebileceği zararlar aileye ayrıntılı olarak anlatılmalı, tedavinin düzenlenmesi aşamasında mutlaka ebeveynlerin rızaları alınarak karar verilmelidir.

Referanslar

1. Enkin M, Keirse MJNC, Neilson J, Crowther C, Duley LMM, Hodnett E, et al. Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
2. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869–77.
3. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:736–9.
4. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1173–83.
5. Hannah ME. Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet* 2000;356:699–700.
6. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001;108:133–42.
7. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1191–9.
8. French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:177–85.
9. Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, Broilmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:783–8.
10. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:840–7.
11. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3).
12. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal haemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1003–8.

13. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3).
14. Morales WJ, Smith SG, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989;74:567-72.
15. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:981-6.
16. Kurki T, Eronen M, Lumme R, Ylikorkala O. A randomized double-dummy comparison between indomethacin and nylidrin in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 1991;78:1093-7.
17. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Ylikorkala O, Hallman M. The effects of indomethacin and a beta-sympathomimetic agent on the fetal ductus arteriosus during treatment of premature labor: a randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:141-6.
18. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993;329:1602-7.
19. Formulary pack. Ferring Pharmaceuticals Ltd, June 2000.
20. British National Formulary website: <http://bnf.vhn.net/home>. Last accessed 27 August 2001.
21. Papatsonis DN, van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230-4.
22. Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:313-7.
23. Crowther CA, Moore V. Magnesium for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1).
24. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:484-90.
25. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1184-90.

FETAL BRAIN INJURY

Prof. Dr. Sabaratnam Arulkumaran

Department of Obstetrics and Gynaecology, St. Georges Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London
sarulkum@sghms.ac.uk

Fetal brain injury may be of various forms although cerebral palsy is always highlighted with obstetric care. Cerebral palsy (CP) is a persistent disorder of movement and posture caused by non-progressive defects or lesions of the immature brain. Closer scrutiny enables us to identify several causes of brain injury in fetus and infants. They are: a) Malformation – genetic/chromosomal/anatomical; b) Toxic; c) Metabolic; d) Trauma; e) Infection; f) Hypoxia-ischaemia; g) Coagulation disorders; h) Maternal thyroid dysfunction; i) Inflammatory conditions /pyrexia in labour.

Birth defects in children with newborn encephalopathy are more common. In one study 276 term infants with moderate or severe encephalopathy and 564 controls were studied. Birth defects in the former group were 27.5% vs 4.3% in the controls (Felix JF et al *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:803-8). In another series 29% had birth defects in those with moderate to severe CP compare with 4.9% in normal population (Palmer *Antenatal antecedents Paed & Perinat Epidemiol* 1993;16:6:298. However 90% of birth defects were not specific anomalies of the CNS. It is well established that birth defect is associated with increased risk of having severe encephalopathy, increased risk of death and of CP.

Maternal infection by TORCH organisms and neurological injury are well known especially with rubella and cytomegalovirus. The damage is more severe if infection is in 1st and early 2nd trimester. It is now clear that chorioamnionitis, and infection with mycoplasma/bacterial vaginosis associated with preterm labour, birth weight <2500g and temp>38°C is associated with 4.2 - 12 fold risk of CP and 19 fold risk of Quadri Plegia. Raised cytokines, IL-1,IL-6, IL-8, TNF and coagulopathy in the cerebral circulation at micro vascular level is incriminated for such insults (Grether. *JAMA* 1997; 278:207; Nelson. *Neurol* 1998; 44:665; Murphy. *Lancet* 1995 346:1449; Wheater. *Developmental medicine & Child Neurology* 2000; 42:364). Infection not only damages the brain directly but also sensitises the brain to hypoxic insult. Experimental data from the rat combining ischemia from carotid artery occlusion and lipo-polysaccharide infusion (Bacterial endotoxin) is shown to sensitize the immature brain to hypoxic ischemic injury (Eklind S et al *Eur J Neurosci.* 2001; 13:1101-6)

Intrapartum maternal fever and even without infection is associated with neonatal encephalopathy and neurological damage. Maternal pyrexia (odds ratio 3.82),

A persistent occipitoposterior position (4.29), and an acute intrapartum event (4.44)

were all found to be risk factors for newborn encephalopathy (N. Badawi, et.al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*1998; 317 (7172):1554-8). In another study of 4915 low risk term labours fever was associated with epidural use but controlling for epidural use, odds ratios associated with fever were: Encephalopathy 4.7 (1.3 - 17.4); metabolic acidosis 2.91 (1.14 - 7.39); Admission to SCBU 1.78 (1.1 - 2.89) (Impey L et.al.*BJOG* 2001;108;594-597). These studies suggest; that pyrexia in labour has a strong association with neonatal encephalopathy and cerebral palsy; Most pyrexia are not infective in origin; Neonatal brain cooling can reduce damage in hypoxic ischemic encephalopathy; Preventing temperature rise is known to limit hypoxic ischemic damage in animals and stroke victims; Trials of temperature control in labour in relation to both short term and long term outcome are urgently needed. There is also evidence that suggest that the rise in temperature associated with regional analgesia in labour is harmful and should be treated (Banerjee S & Steer PJ. *International Journal of Obstetric Anaesthesia* 2003; 12; 280-286).

Asphyxia both ante partum and intrapartum is a recognised cause. It may be a generalised hypoxia and asphyxial injury of the brain. This could be slow taking place over 30 minutes or more or may take place acutely within 30 minutes as in the case of abruption, cord prolapse, scar rupture or prolonged bradycardia. Localised asphyxial injury of the brain (fetal stroke) can take place due to blockage of a cerebral vessel or intracranial haemorrhage. Intrapartum cardiotocograph, neuroimaging of the infant and the extent of neurological damage provides some clue as to the type of injury.

Potential treatment for asphyxial damage is being explored. They are: prevention of energy depletion by strict pharmaceutical prevention of seizures; Hypothermia of the neonatal head to prevent energy utilisation; Stabilisation of the cell membrane there by minimising the need for sodium/potassium pump and depressing cerebral glutamate release through sodium channel blockage; inhibition of glutamate release through administration of adenosine or Calcium channel blockade.

Several mechanisms of neurological brain injury are identified and prevention and treatment strategies are being explored with the realisation that in many cases little could be done. It is important for the physicians from various disciplines to work as a team and to take all steps to prevent these incidents where possible and to offer parents the explanation and prognosis of their child.

4D SONOGRAPHY IN THE STUDY OF FETAL CNS FUNCTION

Asim Kurjak, Wiku Andonotopo¹, Milan Stanojevic, Guillermo Azumendi², J. M. Carrera³

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School University of Zagreb, Sveti Duh
Hospital, Zagreb, Croatia

¹Department of Health, Ministry of Health of Republic of Indonesia, Jakarta, Indonesia, ²Centro Gutenberg,
Malaga, Spain, ³Department of Obstetrics and Gynecology, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, Spain
asim.kurjak@public.srce.hr

INTRODUCTION

The development of human brain proceeds through a series of milestones, from induction of the neuro-ectoderm to formation of the neural tube, cephalic folding, proliferation of neurones, migration, synaptogenesis, and wiring. The first steps are probably strictly genetically controlled, but it is difficult to understand how about 30,000 genes involved in the formation of the human brain can control the organization of about 100 billion neurones and their trillions of synapses. One possible solution is multiple combination of gene activity in time and space; another is that genes are just involved in the scaffolding of the brain and only impose certain genetic constraints.¹ Major events in human brain development and peak times of occurrence are described in the Table 1.

Table 1. *Major events in neural development*

Developmental event	Peak time of occurrence
Primar neurulation (dorsal induction)	3-4 weeks
Prosencephalic cleavage (ventral induction)	5-6 weeks
Neuronal proliferation	
Cerebral	2-4 months
Cerebellar	2-10 months postnatal
Neuronal migration	
Cerebral	3-5 months
Cerebellar	4-10 months postnatal
Neuronal differentiation	
Axon outgrowth	3 months-birth
Dendric growth and synapse formation	6 months-1 year postnatal
Synaptic rearrangement	Birth-years postnatal
Myelination	Birth-years postnatal

Neuralation refers to the inductive events that occur on the dorsal aspect of the embryo, the result in the formation of the brain and spinal cord. These events can be divided into those related to the formation of brain and spinal cord exclusive of those segments chordal to the lumbar region, i.e. primary neuralation, and those related to the later formation of the lower sacral segments of the spinal cord, i.e. chordal neural tube formation

or secondary neuralation. Disturbances of the inductive events involved in primary neuralation result in various errors of neural tube closure, which are accompanied by alterations of axial skeleton as well as overlying meningovascular and dermal covering. Disorders of primary neuralation in order of decreasing severity include craniorachischizis, anencephaly, myeloschizis, encephalocele, myelomeningocele, Arnold-Chiari malformation.

Recognised causes include:

- (1) Multi factorial inheritance
- (2) Single mutant genes (e.g. the autosomal recessively inherited Meckel Syndrome)
- (3) Chromosomal abnormalities (e.g. trisomies 13, and 18)
- (4) Certain rare syndromes of uncertain modes of transmission
- (5) Specific teratogens (e.g. Thalidomide, Valproic acid)
- (6) Specific phenotypes of unknown causes.

The second phase of brain development, Prosencephalic development occurs by inductive interactions under the primary influence of the prechordal mesoderm. The peak time period involved is the second and third months of gestation. Development of the Prosencephalon is considered best in terms of three sequential events: Prosencephalic formation, Prosencephalic cleavage and midline Prosencephalic development. Disorders of prosencephalic development are considered best in terms of these three events and the spectrum of pathology varies from a profound dearrangement (e.g. Aprosencephaly) to certain disturbances of midline prosencephalic development and perhaps the most important is sonic hedgehog (Shh).

After the first 6 weeks of gestation, expansion of the cerebral hemispheres occurs by the proliferation of neurons and glia and then by the growth of neural and glial processes. Over the first 3 months of the post-embryogenic period, the full adult complement of neurons proliferate and populate the developing brain. It is a remarkable fact that the neurons formed during this relatively short period may live as long as a century or more. Because differentiated neurons are unable to replicate, they are unable to repopulate the cortex following losses sustained in the perinatal period.

The differentiation of neurons begins after proliferation of neuronal precursors within specific germinal centers that are always in close proximity to the ventricular or pial surfaces of the developing brain. These young neurons, then, must migrate to the site that they will occupy in the mature brain. As neuronal differentiation proceeds, axons are elaborated and grow to specific sites in the brain to establish synaptic contacts with dendrites and somatic neurons. Over the course of months to years, there is a refinement of these synaptic connections, and the axons become ensheathed by myelin.

The awesome complexity of the human brain begins its evolution after the essential external form is established. The events that follow are proliferation of the brain's total complement of neurons, migration of those neurons to specific sites throughout the central nervous system (CNS), the series of organizational events that result in the intricate circuitry characteristic of human brain and finally the ensheathment of this circuitry with the neural-specific membrane, myelin. The events span a period from the second month of gestation to adult life.

It is useful to summarize structural development in embryonic and early fetal period, based on many published studies from Croatian Institute for brain research.¹⁻³ During the embryonic and early fetal period, the histogenetic events (proliferation, migration and early cytoarchitectonic differentiation) lead to the formation of cortical anlage below the pial surface and the formation of different nuclei in the brain stem, diencephalon and basal forebrain.

Events related to the development of neuronal connections (ingrowth of axons, synaptogenesis and development of postsynaptic dendrites) begin during this early fetal period. The earliest afferent axons (of unknown origin) approach the cortical anlage through the marginal and subplate zone. The development of synapses in the human cerebral cortex begins after the formation of the cortical plate at the end of the 8th week of gestation.² This does correspond with the first Doppler detection of cerebral circulation.

In early fetal period very few synapses are found. The number of synapses increases significantly during the formation of the new deep synaptic zone, the so-called subplate zone between 13 and 15 weeks of gestation. Evaluating this early phase of development of the neural connections in the neocortical anlage, one can conclude that connectivity elements (axons, dendrites, synapses) develop in bilaminar fashion, above and below the cortical plate.

Summarizing this period, Kostovic et al emphasize that the major event in early fetal period is the ingrowing of afferent fibers through the special fetal subplate zone. The other important feature is the simultaneous occurrence of intensive proliferation, migration, neuronal differentiation, axonal ingrowth and intracortical synaptogenesis. In contrast to this, earlier developmental periods are dominated by proliferative, migratory processes while later, the perinatal period, is dominated by neuronal differentiation and synaptogenesis. The development of the neuromuscular system and of its functional correlates are now better understood.

This system develops earliest among all components of the nervous system. Indeed, the morphologic, biochemical and physiologic features of the neuromuscular system are among the best understood of neurologic components. Not surprisingly, aberrations of tone, power, and reflexes are among the best described of neurologic phenomena in the human infant.⁴

DEFECTS IN BRAIN DEVELOPMENT

Defects in brain development may arise during all phases of gestation. The timing of the teratogenic event is critical. Insults incurred early in gestation, when the basic structure of the nervous system is being established, tend to have devastating effects on central nervous system structure and function. Later in gestation, the most important developmental events include organizational events in the cortex and myelination of axons. Aberrant development during this period will result in disorders of cerebral cortical function, which in the least affected cases may account for children born with learning disorders or other subtle neurologic dysfunction. In this respect, the events of neural development extend over a protracted period, during which the nervous system may be susceptible to a variety of insults. It is well established that the human brain is susceptible to a wide variety of genetic, developmental and acquired abnormalities and insults. These brain injuries can occur prenatally, perinatally and/or neonatally or postnatally. The spectrum of neurological compromise that may result from such insults extends from behavioral and learning disabilities to severe cerebral palsy.

Besides genetics, the possibility of important environmental influences is suggested by large variation in the incidence as a function of geographical location and, under certain circumstances, social class and season of the year. The interaction of environmental and genetic influences has been demonstrated in experimental studies. Among specific environmental influences, the particularly important

role for vitamin deficiency during the period of neural tube formation is suggested by experimental and recent clinical studies.

The cortical susceptibility to injury also depends on the stages of anatomical maturation of the fetal brain. In the very low birth weight infants, the distinctive white matter lesion, periventricular leukomalacia (PVL) is the major pathological associated of later developmental handicap. Key factors in the pathogenesis of white matter injury include vascular development, the intrinsic vulnerability of the oligodendrocytes to neurotoxic factors, and exposure to maternal/chorionic membrane infection. The maturity of oligodendrocytes precursors is clearly critical, as the period of greatest risk of PVL is before myelination has begun, at time when oligodendrocytes precursors are actively proliferating and differentiating. Such actively differentiating cells have an increased metabolic demand and are sensitive to the excitatory neurotransmitter glutamate and to free radical toxicity because of a developmental lack of anti-oxidant enzymes. Finally, compelling evidence has recently linked prenatal inflammation or infection to fetal/ neonatal brain injury. It is likely that the effect of infection is mediated by systemic inflammation since fetal plasma interleukin levels including interleukins,^{1,8,9} TNF-alpha and the interferons, are strongly and independently associated with PVL. Pre-existing metabolic status and chronic hypoxia also modulate the effect of asphyxial insults on fetal brain. For example, neural maturation is markedly altered in intra uterine growth restriction with some aspects delayed and others advanced. This is likely to influence the response to asphyxia but also to introduce a confounding independent affect on neural development. Severe global retardation has been associated with altered neurotransmitter expression, reduced cerebral myelination, altered synaptogenesis and small brain size. There is also good evidence from a range of species that small, clinically relevant changes in post-ischaemic cerebral temperature can critically modulated encephalopathic processes that are initiated during hypoxia ischaemic insults and which extends into the secondary phase of neuronal loss. Not surprisingly, the role of therapeutic hypothermia in neonatal brain protections currently a hot topic in perinatal medicine.⁵

CEREBRAL PALSY

Indeed, neurological disability is the most feared complication of pregnancy, labor and the neonatal period. The cause and effect relationship, however, is often uncertain. For example, while perinatal asphyxia is certainly capable of causing cerebral palsy are not related to asphyxia. In this sense asphyxial injury to the fetal central nervous system is one of the most vital and yet highly controversial areas of concern in perinatal medicine. For most of the 20th century, the concept of perinatal brain damage centred around cerebral palsy and intrapartum asphyxia. It is only in the last 20 years that this view has been seriously challenged by clinical and epidemiologic studies which have demonstrated that approximately 70–90% or more of cerebral palsy is unrelated to intrapartum events. Most term infants who subsequently developed cerebral palsy are believed to have sustained asphyxial events in mid-gestation. In some cases, prenatal injury may lead to chronically abnormal heart tracings, and impaired ability to adapt to labor which may be confounded with an acute event.^{26–32}

Undoubtedly, the assessment of the integrity of the fetal nervous system is a major task in modern perinatal medicine. There are many good reasons for that. One of them is the fact that two to four children per 1000 newborns are affected by cerebral palsy whose incidence did not change since 1951. Cerebral palsy is a term used to describe a group of chronic condition affecting body movements and muscle coordination. It is caused by damage to one or more specific areas of the brain, usually occurring during fetal development, or during infancy. “Cerebral” refers to the brain and “Palsy” to a disorder movement or posture. If someone has cerebral palsy that means that because of an injury to their brain they are not able to use some of the muscles in their function in the normal way (palsy). Children with cerebral palsy may not be able to walk, talk, eat or play in the same way as most other children. This type of cerebral damage has an interesting history. In 1862, the orthopedic surgeon Little advanced the hypothesis that the dominant causes of cerebral palsy were prematurity, asphyxia neonatorum, and birth trauma. However, unintended, Little is the father of what has now become a global childbirth litigation industry. Payments to children with cerebral palsy are some of the largest in the select states reach figures beyond \$40 million per case.⁵

The research journey, begun years ago, has progressed substantially over the last 25 years. However, despite earlier optimism that cerebral palsy was likely to disappear with the advent of improvements in obstetrical and neonatal care, there has apparently been no consistent decrease in frequency in the past several decades. Isolated pure intrapartum hypoxia accounted for only 4% of moderate to severe newborn encephalopathy. Indeed, intrapartum hypoxia may have been superimposed on preconceptional or antepartum risk factors with preexisting insult in 25% of cases. The causes of newborn encephalopathy are heterogeneous and many causal pathways start either preconceptionally or in the antepartum period. Looking specifically at the intrapartum period, it has been observed that there was no evidence of intrapartum hypoxia in over 70% of cases of newborn encephalopathies.

Recently, there have been many advances in a wide variety of scientific areas associated with cerebral palsy. However, it is still not possible to recognize the point at which cerebral damage becomes irreversible in the case of an intermittent type of fetal asphyxia or intrauterine growth restriction. It is possible that the point of irreversible neurological injury could be reached in labor if the fetus has been able to compensate adequately until that time. In recent years increasing emphasis has been placed on prenatal origins of brain injury in the case of neurologically impaired infants. It was found that 25% of infants who died within one neonatal week had prenatal brain damage. Furthermore, a strong evidence was provided that most examples of cerebral palsy were not the result of perinatal asphyxial events in full term infants, but of prenatal intrauterine problems. Therefore, classic causal relationship between birth asphyxia and cerebral palsy should be questioned.

FETAL MOVEMENTS AS POSSIBLE SCREENING PROCEDURE

Some attempts have been made to initiate a prenatal screening system in order to discriminate fetuses from the general population with compromised CNS function. The development of movement patterns has been described as a major maturational process and a sensitive indicator of neurobehavioral organization and future temperamental and cognitive status.^{35–41} The real breakthrough in the analysis of fetal movement patterns was due to the introduction of high quality ultrasound equipment which enabled the observer to carry out real-time observations with sufficient dynamics and good image resolution (Figure 1).

The capacity to store observations on video tape for subsequent off-line analysis was a further important factor which greatly facilitated the accuracy of the data. In numerous elegant studies scientists from The Netherlands established most of the fetal behavioral patterns.^{6,7,8–12,42}

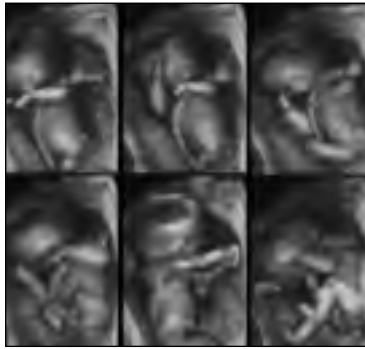


Figure 1. 4D ultrasound sequence of the fetus at 12 weeks of gestation showing general movements. The complex movements of the limb, trunk and head are clearly visible and cause a shift in fetal position. In the first sequence, the right hand is flexed in elbow joint. In the next sequence, the fetus raised the hand and began to deflect in elbow joint. In the last sequence, further elevation of hand is seen

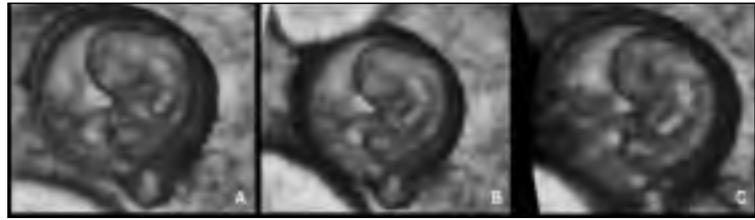


Figure 2. 4D imaging sequence of the fetus at 7 weeks' gestation showing extension of the neck



Figure 3. 4D imaging sequence of the fetus at 7-8 weeks' gestation showing a rapid phase contraction of limbs with complex movements involving neck and trunk

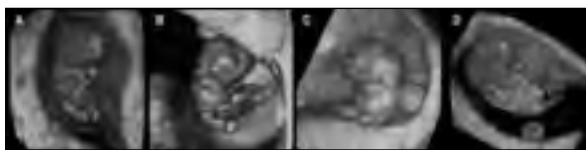


Figure 4. Fetus at 7-8 weeks of gestation. The fetal hands are located in front of chest and no movements of wrist and fingers are visualized

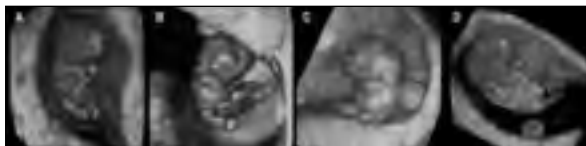


Figure 5. Fetus at 8-9 weeks of gestation. Isolated hand movements in front of the chest are visualized. Note the wrist and fingers are on the same level

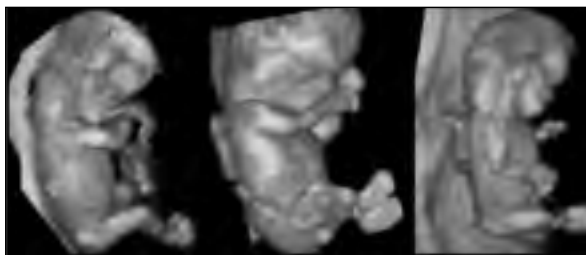


Figure 6. Fetus at 10-11 weeks of gestation. The fetal hands are moving directly to the face. Note the movements of wrist and fingers are depicted and also lateral rotation of the head is clearly visible.

The very first movements seen in any fetus are slow extensions of the neck at 7–7.5 weeks (Figure 2). They are present for a few days and are then followed by the occurrence of startles and general movements. While the first type consists of a rapid phase contraction of all limb muscles, often with secondary involvement of neck and trunk muscles, the latter are complex movements involving neck, trunk and limbs (Figure 3 and 4). They vary in speed and are forceful but fluctuating in intensity.

After the ninth gestational week the repertoire expands rapidly. Hiccups appear, often in series, for up to several minutes, and isolated arm and leg movements can be observed (Figure 5). This is remarkable in two respects. First, that the young fetus is able to perform isolated movements of one limb at an age when one would expect a longer period of diffuse and generalized motor activity. The second is the unexpected finding of the simultaneous onset of arm and leg movements, unexpected because of the long held principle of a cephalocaudal development in spinal motor functions. After ten weeks, head movements of various types can be seen. They consist of lateral rotation of the head and overextension of the neck (Figure 6).

These movements are carried out with moderate speed and occur in isolation. At about the same age, hand-face contact is seen for the first time. Usually, this is an accidental contact of a hand with the face or the mouth. Between 10.5 and 12 weeks the fetus starts to make breathing movements. At 11 weeks

three new patterns, namely the opening of the jaw, bending forward of the head and complex stretch movements, are added to the repertoire (Figure 7). Somewhat later than the irregular jaw movements, yawns occur. These have the same pattern as in children and adults and hence are easily recognizable. The same holds true for the most complex stretches, which also retain an identical movement form into adult life. At 13 weeks, rhythmical sucking movements, often followed by swallowing, occur in bursts. The rate of these sucking movements at 14 weeks is already about the same as in term infants during breastfeeding. Fetal drinking regulates the amount of amniotic fluid (Figure 8).

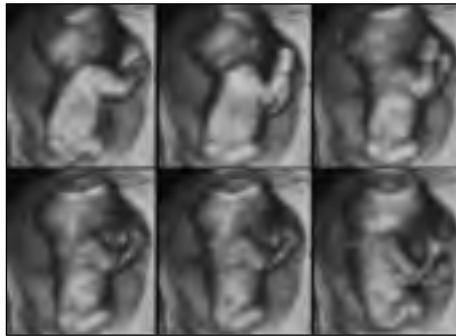


Figure 7. 4D imaging of fetus at 11 weeks demonstrated complex stretch movement involving active arm and hand movements associated with active body and limb movements



Figure 8. 4D sequence demonstrated fetal drinking and rhythmical sucking movements

After fetal eye movements (Figure 9) were discovered by Bots et al (1981), Birnholz (1981) reported the onset of slow, rolling eye movements at 16–18 weeks followed by rapid eye movements at 20–22 weeks which include also nystagmoid movements. During the second half of pregnancy hardly any new movement patterns emerge.⁴ What is especially noteworthy about fetal movements is the fact that right from the beginning they are patterned into recognizable forms. There is no stage of amorphic and random movements. In the light of recent studies of embryonic neuronal tissue culture, the order as well as the endogenous generation of the fetal movements become understandable. In order to provide sound data on normal development, the temporal course of the various movement patterns has been studied extensively.^{6-8,10,12} The frequently occurring patterns have a clear developmental course in that the general movements show an increase in incidence from 8 to 10 weeks, reaching a plateau at about 15% of the recording time. At the end of pregnancy there is a decline from about 32 weeks onwards. Startles were found to be the most frequent pattern at 9 weeks and to show a gradual decline until 36 weeks. The incidence of eye movements increases gradually from 20 to 36 weeks. The distribution of breathing movements is also established. At 10 and 11 weeks the mode of the interval between consecutive breathing movements is between 2 and 3 s. This is an indication that in the beginning the central respiratory pattern generator works autonomously, and only later is it influenced and modulated, leading to more irregular breathing patterns and consequently to a wider scatter of the interval distribution. Isolated arm movements (Figure 10) increase considerably during the first half of pregnancy, while isolated leg movements (Figure 11)



Figure 9. 3D surface rendering demonstrated fetal eyelid opening

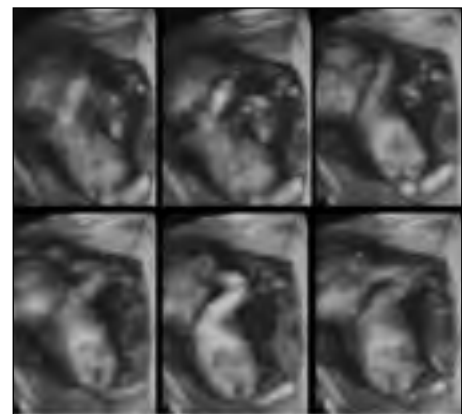


Figure 10. 4D sequence shows isolated arm movement of the fetus at 13 weeks.

increase up to 15 weeks gestation and decline thereafter until 20 weeks (Table 2). Interestingly, the extensive studies of the quantity of fetal movements and the installation of movement counts as a widely used clinical test failed to detect neurological defects.

Table 2. Chronology of the functional development of fetal nervous system. Detailed description is given in the text

Weeks of gestation	Motor system	Sensor system	Circadian rhythm
6	Earliest spontaneous movements gross body movements	Development of taste buds	
7		Development of nociceptors Generalized movements after cutaneous stimulation	
8	Movements of extremities, head trunk, solated limb movements	Localized movements after cutaneous stimulation	
9			
10	Sporadic breathing movements	Penpheral afferents from nociceptors to spinal cord begin to form reflexive rections to pain	
	Spontatnous movements observed over 15% of 24 hour time	Cutaneous reflexes seen in hands	
11			
12			
13			Spontaneous movements and breathing movements associated with heart rate acceleration
14	Facial movements-swallowing yawing grimacing	Legs sensitive to cuntaneous stimulation-reflexes	
15	Very intensive motor activity 15 different types of body movements can be observed	Secretion of leptin and VP-possible regulation of appetite	
16			
17	Sporadic eye movements		
18		Alterations in cerebra blood flow in response to painful stimuil	
19			
20		Nociceptors present all over the body	
21			
22			
23		Elevation of cortisol and beta endorphin levels in response to panful stimuli	
24	Breathing movements observed over 14% of 24 hours period		Consolication of eye movements alternation of eye movements (EM) and non-eye movement (NEM) periods
25		Cochlear function established (22-25 week) Response to vbroacoustic stimulation without lag time	
26			
27			
28			
29			
30	Number of breathing movements charge in response to alteration in CO2 concentration in maternal blood	Fetus responds to purely acoustic stimulation	
31			
32	The number of spontaneous movements begins to decrease		
33			Rapid eye movements (REM) periods and slow eye movements (SEM) periods can be distinguished
34	Breathing movements sensitive to the maternal plasmatic glucose concentration		
35			
36			
37			
38			Constant duration of eye movement and non-eye movement periods integration of eye movements with other parameters of fetal activity heart rate movements)
39			
40			

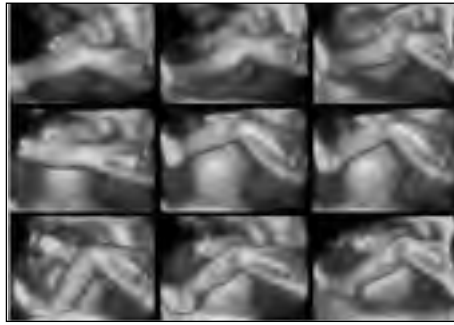


Figure 11. 4D imaging demonstrated isolated leg movements

What turned out to be different in fetuses, preterm infants and term infants with neural dysfunction is the quality of their general movements. General movements were chosen because of their complex character and their frequent occurrence. Fetuses with prenataally acquired leukomalacia, as documented after birth by cystic abnormalities of their brain which must have occurred at least 10 days earlier, have shown the abnormal pattern of general movements before birth.¹² Unfortunately, there is still no widely accepted diagnostic approach for prenatal detection of cerebral impairment in fetuses with normal growth. In studies on the relationship between fetal motor behavior and the development of the central nervous system, general movements have proved to be of major importance, due to their early emergence, frequent occurrence, and complexity.⁴³

According to the definition, general movements are motor patterns in which all parts of the body are involved and which may last from a few seconds to a minute. The sequence of arm, leg, neck and trunk movements which follow each other within one general movement is variable. The character of general movements remains essentially unchanged from their emergence until the second month after birth at term. The early emergence of general movements and consistency in pattern provoked research on the clinical significance of fetal movements in the assessment of the integrity of the fetal central nervous system. For this purpose, studies were performed on fetal motor behavior during undisturbed, low risk pregnancies, in which fetal motor behavior was analyzed with respect to the quantity and the quality of the movements. Formerly, the quantity of fetal movements was assessed either by means of maternal counts of perception, or by means of fetal movement-related frequencies detected by piezo-electric crystals on the maternal abdomen. However, neither method gave direct visual access to the fetus, so that no distinction between the different movement patterns could be made. A significant improvements are expected from the recent introduction of 4D sonography in the accurate and reliable assessment of many behavioral patterns.¹³⁻¹⁹

Four-dimensional sonography is capable of simultaneous spatial imaging of entire fetus and its movements. The fetus can now be simultaneously observed with its movement in three dimensions. Therefore, much more details concerning the quality and direction of movements can be recognized. Using this advantages many fetal activities can be better observed (as illustrated in Figures 1-11). Although clinical research into possible applications of 4D ultrasound is still lacking, the new diagnostic tool seems to be quite promising, particularly for the more accurate and reliable assessment of fetal behavior through all three trimesters of pregnancy. There is potential for possible discovery of neurological test for fetus.

WORK IN PROGRESS

Recently multicentric study of fetal brain function has been established. Some Preliminary reports are already published (ref) and special issue of this Journal included overviews of the all participants.^{4,20-24} Interested reader can find there a large number of new information obtained by new technology. The goal of this long term study is to investigate whether the prenataally detected abnormal behavioral pattern increases the number of newly discovered prenatal brain function impairment. We will use 4D US for detailed evaluation of type and quality of fetal movements. Aim of usage of 4D is to find out whether the quality of peripheral and body movements and fetal facial expressions can be used as an additional diagnostic criteria for prenatal brain impairment. Furthermore, other goals are to differentiate prenatal and perinatal brain damage, find out its costs and economic justability, and finally, to evaluate the value of its nation-wide application.

Regarding the fact that fetal brain impairment is a relatively rare condition with incidence 2-4/ 1000 it is necessary to define target population in order to detect the maximum number of cases. In the systematic motor assessment we will study specific movement patterns, quality of speed, amplitude, participating body parts in general movements and quantity in adequate observation period. Additional part of our research will include fetal facial expressions as a possible sign of brain function. In this multiprofessional group of scientists close collaboration between obstetricians, neonatologists, physiologists, child neurologists, genetics and pathologists is established. At this stage of project development high risk population will include patients with family history of neuromuscular-skeletal disorders and prenataally detected structural anomalies like contractures, facial anomalies, subcutaneous edema, abnormal fetal lie and maternal anxiety caused by abnormal fetal movements.

Gravidas from high risk group will be subjected to extensive 3D and 4D ultrasound observation, especially designed to assess whether functional brain impairment had prenatally occurred by the utilization of above mentioned different behavioral patterns.

NEONATAL ASSESSMENT

Current data suggest that 60–70% of neurodevelopmental disabilities are caused during the prenatal period. Efforts to prevent cerebral palsy will require focusing on factors and events during pregnancy. Identification of changes in movement patterns over gestation and postnatally may assist in explicating the role of some of these factors and events.^{14,18}

When comparing fetal and neonatal movement patterns, we should always have on mind that fetus is moving in the amniotic fluid, within very precisely defined and bounded environment of stable temperature and composition. The birth process is considered as a major stress or challenge to the infants immature nervous system, and delivery factors play a significant role in shaping infants behavior during the first days of life. Some factors influencing newborns movement patterns are:

- delivery process with the transition to the extra-uterine environment (no water, gravity, unlimited surroundings, visual perception)
- level of the prenatal and postnatal stress
- kangaroo care
- rooming in
- prenatal and postnatal communication with parents
- dietary intake
- light conditions.

The aim of our multicentric research project is to find out whether pathological movement patterns in the fetal period are continuing in the neonatal period and which of them are predictable for the developmental impairment in infants and toddlers. Indeed, numbers of data are supporting the fetal origin of neonatal behavior. It was assumed that individual differences in motor activity level in the first month following birth probably arise during fetal life, and existence of fetal-to-neonatal continuity for numbers of leg movements per minute was proved. Fetal motor activities appear to predict temperament attributes related to regulatory behaviors in early childhood, and they are the basis for individual differences in reactivity and regulation in infancy. Fetal state organization reflects the development of the central nervous system and is a stable individual attribute indicating the postnatal state organization. Fetal movement patterns could reflect the emotional state of the fetus and they might predict how much they are likely to cry postnatally (Figure 12).

Postnatal data collection of term and preterm newborns by video recording of spontaneous movement patterns during the early postnatal period in the hospital are performed according to the Prechtl's methodology.²⁵ Although the first three days after birth are not recommended for data collection due to physiological instability



Figure 12. *The emotional state of the fetus prenatally can predict how much they are likely to cry postnatally. Note the fetal facial expression demonstrated in utero using 4D technique is similar to the neonatal period*

of the newborns, mentioned period is the best for the assessment of the correlation between the fetal and neonatal movement patterns during active sleep periods. The recorded data of newborn behavioral patterns will then be correlated with in utero 4D recordings regarding the activity level, amplitude and number of movements. At the postnatal age of 6 and 12 months, Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) will be used for the assessment of development. The infants with abnormal development will be rechecked at 18 months. It will be investigated whether developmentally disabled infants had more frequently abnormal fetal and neonatal movement patterns, and whether prenatal motor developmental index (PMDI) could be created to predict neurodevelopmental outcome in infancy and childhood.

CONCLUSIONS

Understanding the structure and function of the fetal nervous system has been the dream of physicians for centuries. The pioneering efforts of Ian Donald in obstetric ultrasound in the latter part of the 20th century have permitted this dream to become a reality. The initial contribution of obstetric ultrasound focused on normal and abnormal structure. Initially, anencephaly was described and followed by increasingly subtle central nervous system abnormalities such as agenesis of the corpus callosum. The current and evolving challenge for investigators in obstetric ultrasound is to have similar success with the understanding of fetal neurological function. There are many functional neurological abnormalities such as cerebral palsy whose causes are poorly understood. This uncertainty regarding causation vitalizes plaintiff's attorneys in the United States and increasingly throughout the world who attempt to relate these neurological abnormalities exclusively to intrapartum events such as usage of oxytocin, forceps deliveries and failure to perform a Cesarean delivery. While there are some cases where causation is probably related to such intrapartum events, this is usually not the case.

Only as our understanding of the precise origin and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy advances can logical hypothesis be designed and tested to reduce their occurrence. Indeed, an evolving challenge for the medical profession is to better define normal and abnormal fetal neurological function in utero so that we can better predict antenatally which fetuses are at risk for adverse neurological outcomes irrespective of intrapartum management.²⁰ Could not the energy and resources invested in our current insurance and litigation system do greater societal good if redirected to scientific research of prevention and direct health care for those affected? The introduction of 4D sonography might help in reaching our goal. However, there is still long way to go.

References

1. Kostovic I, Judas M, Petanjek Z, Simic G. Ontogenesis of goal-directed behavior: anatomo-functional considerations. *International Journal of Psychophysiology* 1995;19:85–102
2. Kostovic I. Zentralnervensystem. In KV Hinrichsen, ed. *Humanembryologie*, Springer-Verlag: Berlin, 1990; 381–448 (Kostovic 1990a)
3. Molliver ME, Kostovic I, Van der Loos H. The development of synapses in cerebral cortex of the human fetus. *Brain Res* 1973;50:403–7
4. Salihagic-Kadic A, Medic M, Kurjak A. Neurophysiology of fetal behavior. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:2–12
5. Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 102(3):628–33
6. De Vries JIP, Visser GHA, Precht HFR. The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. *Early Hum Dev* 1982;7:301
7. De Vries JIP, Visser GHA, Precht HFR. The emergence of fetal behaviour. II. Quantitative aspects. *Early Hum Dev* 1985;12:99
8. Precht HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev* 1990;23:151
9. Precht HFR, Cioni G, Einspieler C, Bos AF, Ferrari F. Role of vision on early motor development: lessons from the blind. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:198
10. Precht HF, Hopkins B. Developmental transformations of spontaneous movements in early infancy. *Early Hum Dev* 1986;14:233
11. Precht HFR. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum Dev* 1997;50:1
12. Precht HF. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith Lecture. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:836
13. Kurjak A, Azumendi G, Veccek N, Kupesic S, Solak M, Varga D, Chervenak FA. Fetal hand movements and facial expression in normal pregnancy studied by four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2003; 31:496
14. Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A, Carrera JM, Azumendi G. Behavioral pattern continuity from prenatal to postnatal life – a study by four-dimensional (4D) ultrasonography. *J Perinat Med* 2004;32:346–53
15. Kurjak A, Veccek N, Hafner T, Bozek T, Funduk-Kurjak B, Ujevic B. Prenatal diagnosis: what does four dimensional ultrasound add? *J Perinat Med* 2002;30:57
16. Kurjak A, Veccek N, Kupesic S, Azumendi G, Solak M. Four dimensional ultrasound: how much does it improve perinatal practice? In JM Carrera, FA Chervenak, A Kurjak, eds. *Controversies in perinatal medicine, studies on the fetus as a patient*. A CRC press company: Parthenon Publishing: New York, 2003; 222
17. Andonotopo W, Stanojevic M, Kurjak A, Azumendi G, Carrera JM. Assessment of fetal behavior and general movements by four-dimensional sonography. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:103–114.
18. Stanojevic M, Perlman JM, Andonotopo W, Kurjak A. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:59–71

19. Veccek N, Kurjak A, Azumendi G. Fetal behavior in multifetal pregnancies studied by four-dimensional sonography. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:52–59
20. Kurjak A, Chervenak FA. Editorial: Ultrasound and fetal behavior: an evolving challenge. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:1
21. Maeda K. Fetal monitoring and actocardiogram in the evaluation of fetal behavior. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:12–26
22. Fukushima K, Morokuma S, Nakano H. Behavioral parameters assessing human fetal development. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:26–37
23. Arabin B. Two-dimensional real-time ultrasound in the assessment of fetal activity in single and multiple pregnancy. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:37–46
24. Pooh RK, Ogura T. Normal and abnormal fetal hand positioning and movement in early pregnancy detected by three- and four-dimensional ultrasound. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:46–52
25. Prechtl HFR. The behavioral states of newborn infant: A review. *Brain Research* 1974;76:1304
26. Lamb B, Lang R. Aetiology of cerebral palsy. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:176–8
27. Kuban KCK, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med* 1994;330:188–95
28. Bhutta AT, Anand KJ. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002;29:357–72
29. Sadeh A, Dark I, Vohr BR. Newborns' sleep-wake patterns: the role of maternal, delivery and infant factors. *Early Hum Dev* 1996;44:113–26
30. Buitelaar JK, Huizink AC, Mulder EJ, de Medina PG, Visser GH. Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiol Aging* 2003;24(Suppl 1):S53–60
31. Ohgi S, Fukuda M, Moriuchi H, et al. Comparison of kangaroo care and standard care: behavioral organization, development, and temperament in healthy, low-birth-weight infants through 1 year. *J Perinatol* 2002;22:374–9
32. James DK, Spencer CJ, Stepsis BW. Fetal learning: a prospective randomized control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:431–8
33. Sparling JW, Van Tol J, Chescheir NC. Fetal and neonatal hand movement. *Phys Ther* 1999;79:24–39
34. Groome LJ, Swiber MJ, Holland SB, Bentz LS, Atterbury JL, Trimm RF 3rd. Spontaneous motor activity in the perinatal infant before and after birth: stability in individual differences. *Dev Psychobiol* 1999;35:15–24
35. Almli CR, Ball RH, Wheeler ME. Human fetal and neonatal movement patterns: gender difference and fetal to neonatal continuity. *Dev Psychobiol* 2001;38: 252–73
36. DiPietro JA, Bronstein MH, Costigan KA, Pressman EK, Hahn CS, Painter K, Smith BA, Yi LJ. What does fetal movement predict about behavior during the first two years of life? *Dev Psychobiol* 2002;40:358–71
37. DiPietro JA, Hodson DM, Costigan KA, Johnson TR. Fetal antecedents of infant temperament. *Child Dev* 1996;67:2568–83
38. DiPietro JA, Costigan KA, Pressman EK. Fetal state concordance predicts infant state regulation. *Early Hum Dev* 2002;68:1–13
39. Thoman EB, Denenberg VH, Sievel J, Zeidner LP, Becker P. State organization in neonate: developmental inconsistency indicates risk for developmental dysfunction. *Neuropediatrics* 1981;12:45–54
40. St James-Roberts I, Menon-Johansson P. Predicting infant crying from fetal movement data: an exploratory study. *Early Hum Dev* 1999;54:55–62
41. Einspieler C, Prechtl HFR, Ferrari F. The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants-review of the methodology. *Early Hum Dev* 1997;50:47–60
42. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development, 2nd Edition, Psychological Corporation: New York, 1999
43. De Vries JIP, Banga A. Functional studies of fetal CNS. Abstract. 14th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2004;24:217–68
44. Fukushima K, Satoh S, Nakano H. Fetal behavior: ontogenesis and clinical application. In A Kurjak, FA Chervenak, eds. *Donald School textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology*. Jaypee Brothers: New Delhi, 2003; 500

RECENT ADVANCES IN NEONATAL MECHANICAL VENTILATION?

Atul Sharma and* Anne Greenough

Department of Child Health, King's College Hospital, Denmark Hill, London
Dept of Child Health, Division of Asthma, Allergy and Lung Biology
Guy's, King's & St Thomas' School of Medicine, London UK
anne.greenough@kcl.ac.uk

ABSTRACT

Conventional time cycled, pressure-limited ventilation has been used in neonatal intensive care units for many years. Meta-analysis of randomised trials demonstrated that conventional ventilation at rates of at least 60 breaths per minute rather than at slower rates significantly reduced the risk of airleak. Patient triggered ventilation more successfully than conventional ventilation promotes synchronous ventilation; nevertheless, randomised trials demonstrated the only advantage of patient triggered ventilation was that it was associated with a shorter duration of ventilation. More sophisticated triggered modes, pressure support, volume guarantee and proportional assist ventilation, have been developed. Results from physiological studies suggest these modes may be advantageous, but they have not been tested in large randomised controlled trials with long-term outcomes. Many anecdotal studies report avoidance of intubation and mechanical ventilation by use of continuous positive airways pressure reduces bronchopulmonary dysplasia, but the randomized trials which have been undertaken have been too small to appropriately address that outcome. Prophylactic high frequency oscillatory ventilation has been examined in many trials, but overall no benefit or disadvantage has been demonstrated. In conclusion, studies to date have not identified a clear advantage of any of the newer ventilation modes.

Key words: prematurity; ventilation; chronic lung disease

Introduction

The survival of prematurely born infants, even those born at very early gestations, has improved over the last three decades, but unfortunately this has been associated with a high respiratory morbidity, particularly due to bronchopulmonary dysplasia (BPD). The aetiology of BPD is multifactorial, but it is important to avoid baro- or volutrauma and in infants with established BPD the risk of further lung damage should be minimised. Many new techniques of ventilator support have been introduced with the aim of reducing volu/barotrauma to the lung. The aim of this review is, by critical examination of the literature, to describe the strengths and limitations of the ventilatory techniques currently available and hence enable the reader to make evidence based decisions regarding which ventilatory modes should be used in infants at risk of BPD or with established disease.

(Accepted by Current Paediatric Reviews 2004

Source will need to be acknowledged because of copyright)

Conventional mechanical ventilation (CMV)

CMV is delivered as pressure or volume limited ventilation. Time cycled, pressure limited ventilation is usually delivered with a square airway pressure waveform. The rise time of the peak pressure can be varied, but there are no randomised comparisons of different rise times and, if the same peak (PIP) and end expiratory (PEEP) pressures are used, a slow rise time would be associated with a lower mean airway pressure (MAP), compromising oxygenation. During CMV, positive pressure inflations are delivered at rates up to 120 breaths/minute (bpm) regardless of the infant's respiratory frequency. As premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) breathe at fast rates,¹ use of ventilator rates below 60bpm is frequently associated with asynchrony and the infants may actively expire against positive pressure inflations resulting in airleaks.² Increasing the ventilator rate to 60 breaths/min or above (high frequency positive pressure ventilation) and shortening the inspiratory time has been shown to entrain the infant's respiratory efforts with inspiration and inflation coinciding (synchrony) with a consequent improvement in blood gas tensions.³ Active expiration against positive pressure inflation was reduced by increasing ventilator rate, which may explain the lower incidence of pneumothoraces in infants supported by high frequency positive pressure ventilation in randomised trials.⁴ The trials, however, were undertaken in infants not routinely treated with antenatal steroids and postnatal surfactant nor receiving sedation, thus their results may not be generalisable to the present population of ventilated infants. In infants with developing BPD, elevation of ventilator rate above 60 breaths/min was not shown to improve blood gases.⁵ During volume cycled ventilation (VCV), a constant volume is delivered. In two randomised trials, VCV was shown to be superior to pressure limited ventilation; VCV was associated in one⁶ with less hypotension and serious intracerebral haemorrhage and in the other⁷ a shorter duration of respiratory support. Both studies, however, were of small sample size and long-term outcomes were not assessed.

Patient Triggered Ventilation (PTV)

During PTV, the infant's spontaneous inspiratory effort can trigger positive pressure inflations. In Assist/Control (A/C) mode, otherwise named synchronised intermittent positive pressure ventilation (SIPPV), any number of inflations can be triggered provided that the change in pressure, flow, or volume exceeds the critical trigger level. In synchronised intermittent mandatory ventilation (SIMV) only a preset number of inflations can be triggered regardless of the frequency of the infant's spontaneous respiratory efforts. In physiological studies, PTV compared to CMV was associated with higher rates of synchrony, better blood gas tensions, and less fluctuations in blood pressure and cerebral blood flow velocity. Meta-analysis⁴ of the results of randomised trials, however, showed that the only advantage of PTV was that it was associated with a shorter duration of ventilation and then only when used in the recovery, not the acute, stage of RDS. Explanations for the limited success of PTV in the randomised trials may be that CMV was used in a manner successfully promoting synchrony and/or use of sedation may have influenced the results by reducing respiratory efforts. It is also possible that the ventilators and/or the triggering systems used also influenced the results. Delivered volume is compromised at fast rates and short inflation times in some ventilators and in the largest PTV trial⁸ the majority of infants were supported by a ventilator incorporating an airway pressure trigger, which has been shown to have a significantly lower sensitivity and longer trigger delay than an airflow trigger.⁹ It, however, remains speculation as to whether improvements in ventilator and triggering system performance would ensure greater success for PTV. A/C and SIMV modes have not been compared in randomised studies in infants with acute respiratory distress, but has been during weaning.^{10,11} Two of the trials showed no significant differences between the two trigger modes, but in the third trial A/C was associated with a shorter duration of weaning.¹¹ The duration of weaning was significantly shorter on A/C than on SIMV when the supported breath rate was reduced below 20 breaths/min as, at such a low level of ventilator support, oxygen consumption and the work of breathing are increased.¹²

Pressure support Ventilation (PSV)

During PSV, the patient triggers a pressure-supported breath at a preset level and inflation is terminated when the inspiratory flow is reduced to a certain level. Inflation is terminated when the flow is reduced to 15% of the maximum inspiratory flow when the Draeger Babylog 8000 (Draeger Medical, Luebeck, Germany) is used in PSV mode and between 5% and 25% of the maximum inspiratory flow if termination sensitivity is used with

the Bird VIP (Bird Products, Palm Springs, California, USA). In physiological studies, PSV appears to be advantageous in that increasing the termination sensitivity to maximum (that is with the Bird VIP 25% of the maximum inspiratory flow) has been shown to almost eliminate asynchrony;¹³ there are however, no data to determine whether this would translate into a reduction in airleaks. The reduction in asynchrony is the result of the inflation times being shorter during PSV, thus the infants must make a greater contribution to maintain minute volume and whether this is achievable throughout an infant's ventilatory career remains untested.

Volume Guarantee (VG)

In VG, the PIP is servocontrolled so that the volume preset by the clinician is delivered during SIPPV, SIMV, or PSV. It has been demonstrated that adequate gas exchange can be achieved at lower mean airway pressures during VG,¹⁴ this may be the result of a greater contribution by the infant's spontaneous respiratory efforts to minute ventilation.¹⁵ Another advantage of VG is that there may be lower breath to breath variability,¹⁶ but this is not a universal finding.¹⁴

Proportional Assist Ventilation (PAV)

During PAV, the applied pressure is servocontrolled based on input from the patient throughout each spontaneous breath and the frequency, timing, and amplitude of lung inflation are controlled by the patient.^{17,18} The ventilator pressure waveform can be tailored to compensate for changes in lung compliance and airway resistance, reducing the elastic and resistive work of breathing. This is called unloading and the degree of unloading can be modified to reduce the patient's work of breathing to normal. If, however, too much unloading is used then runaway ventilator pressures can result. There are very few data on PAV in neonates, but use of PAV has been associated with similar gas exchange at lower mean airway pressures¹⁹ and less thoracoabdominal asynchrony.²⁰

Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)

During CPAP, a continuous pressure is applied to distend the alveoli throughout the respiratory cycle to prevent the complete collapse of alveoli during expiration. CPAP may be delivered via a Gregory box, an endotracheal tube, single or dual nasal prongs. Gregory boxes are no longer used and, in a randomised trial, placing an infant on endotracheal CPAP rather than extubating directly from intermittent mandatory ventilation was demonstrated to be disadvantageous.²¹ As a consequence, most infants receive CPAP via single or usually dual nasal prongs. CPAP is administered to infants with apnoea or post extubation and more recently as the prime mode of respiratory support in infants with RDS. CPAP has been shown in physiological studies to help infants with obstructive but not central apnoea, but due to a lack of randomised trials, the relevant Cochrane review concluded that this area needs further evaluation.²² There have, however, been many studies which have demonstrated that use of nasal CPAP in VLBW infants can facilitate successful extubation. Anecdotally, use of nasal CPAP very early in infants' respiratory careers has been associated with a reduction in the need for intubation and ventilation and a lower rate of BPD. There are, however, only a few small randomised trials and as a consequence it was concluded in the Cochrane review that there is insufficient evidence to assess the risk and benefit of prophylactic nasal CPAP.²³

Nasal Ventilatory modes

A variety of ventilatory modes have been delivered by nasal prong, but there is only limited evidence to date on the efficacy of these techniques. Unfortunately, two randomised trials comparing nasal IPPV to nasal CPAP to support infants with apnoea of prematurity yielded conflicting results^{24,25} and neither reported whether any gastrointestinal complications were experienced, an increased risk of gastrointestinal perforation had been noted in earlier reports. It has been suggested that nasopharyngeal SIMV compared to nCPAP may reduce extubation failure²⁶⁻²⁸ Use of nasal HFOV was associated with reduction in carbon dioxide levels in infants with moderate respiratory acidosis on nasal CPAP, but there were no randomised comparators and five of the 21 infants studied had to be intubated a few hours later because of carbon dioxide retention and a high oxygen requirement.²⁹

High Frequency Jet Ventilation (HFJV)

High-frequency jet ventilators deliver short pulses of pressurised gas at rates between 150 and 600 breaths/min directly into upper airway through a narrow bore cannula or jet injector.³⁰ The high flow jet produces a venturi effect that creates an area of negative pressure entraining gas into the airway. Exhalation is passive. Tidal volumes are difficult to measure during HFJV, but appear to be equal to or slightly greater than the anatomical dead space.³¹ It may be helpful in conditions, such as pulmonary interstitial emphysema (PIE) with carbon dioxide retention, as during HFJV, CO₂ removal has been shown to be achieved at lower peak and mean airway pressures than with either HFPPV or HFO.^{32,33} There are, however, few randomised trials of HFJV and they have yielded conflicting results. One study of 42 infants demonstrated no significant differences between infants randomised to HFJV or conventional ventilation [34], whereas a second study³⁵ demonstrated more rapid resolution of PIE in infants supported by HFJV and a third study demonstrated HFJV use was associated with a reduction in BPD.³⁶ A fourth study was halted for safety reasons, as use of HFJV was associated with a significant increase in intracerebral haemorrhage and periventricular leukomalacia³⁷ The review of HFJV versus CMV in the Cochrane database concluded that because of concerns about appropriate strategy and the lack of long term pulmonary and neurodevelopmental outcome studies, HFJV was not been recommended as a primary treatment modality.³⁸

High Frequency oscillation ventilation (HFOV)

High frequency oscillators deliver small tidal volumes, usually at frequencies of 10 to 15 Hz., although reducing the frequency below 10 Hz can improve carbon dioxide elimination as the delivered volume increases when rate is decreased.³⁹ In contrast to other forms of respiratory support, both inspiration and expiration are active. Certain oscillators have a variable inspiratory to expiratory ratio, but increasing the inspiratory fraction from 30% to 50% has not been shown to increase gas trapping⁴⁰ and does elevate the MAP and delivered volume with consequent improvements in gas exchange.⁴¹ HFOV has been used with a low volume strategy, that is minimising pressures with the hope of preventing further trauma to the lungs, and a high volume strategy during which a lung recruitment policy is employed. Although these two strategies have not been compared in a randomised study in infants with long term outcomes, in surfactant deficient animals, high volume HFOV resulted in significantly less lung damage than either conventional ventilation or low volume HFOV.⁴² There have been many trials in which the efficacy of prophylactic HFOV (that is started before 12 hours of age) has been examined. Meta-analysis of the results of those trials⁴³ has not shown any advantage or disadvantage of HFOV over conventional ventilation. There have only been two randomised trials comparing HFOV to conventional ventilation in infants with established respiratory failure. In the trial which included infants born prematurely, use of HFOV was associated with a lower incidence of new airleak, but a higher rate of intracerebral haemorrhage.⁴⁴ In infants born at or near term, use of HFOV was not associated with any significant long term benefits.⁴⁵

Conclusion

It is essential that new techniques are introduced into routine clinical practice only after appropriate assessment has shown efficacy and no adverse effects. Results from physiological studies and anecdotal series have demonstrated advantages for all the newer ventilatory techniques but, unfortunately, no long term benefits have been highlighted when systematic reviews of the results of large randomised trials have been carried out. On current evidence, therefore, use of the newer techniques rather than conventional mechanical ventilation cannot be recommended and further studies are required.

Acknowledgements

Dr Sharma is supported by the Wellchild Trust.

Professor Greenough has had research studies supported by a variety of ventilator companies.

References

1. Greenough A, Greenall F, Gamsu H. Synchronous respiration: which ventilator rate is best? *Acta Paediatr Scand* 1987; 76(5): 713-8.
2. Greenough A, Morley C, Davis J. Interaction of spontaneous respiration with artificial ventilation in preterm babies. *J Pediatr* 1983; 103(5): 769-73.
3. Greenough A, Pool J, Greenall F, Morley C, Gamsu H. Comparison of different rates of artificial ventilation in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76(5): 706-12.
4. Greenough A, Milner A, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD000456.
5. Chan V, Greenough A, Hird MF. Comparison of different rates of artificial ventilation for preterm infants ventilated beyond the first week of life. *Early Hum Dev* 1991; 26(3): 177-83.
6. Piotrowski A, Sobala W, Kawczynski P. Patient-initiated, pressure-regulated, volume-controlled ventilation compared with intermittent mandatory ventilation in neonates: a prospective, randomised study. *Intensive Care Med*, 1997; 23(9): 975-81.
7. Sinha SK, Donn SM, Gavey J, McCarty M. Randomised trial of volume controlled versus time cycled, pressure limited ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77(3): F202-5.
8. Baumer JH. International randomised controlled trial of patient triggered ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82(1): F5-F10.
9. Dimitriou G, Greenough A, Cherian S. Comparison of airway pressure and airflow triggering systems using a single type of neonatal ventilator. *Acta Paediatr* 2001; 90(4): 445-7.
10. Chan V, Greenough A. Comparison of weaning by patient triggered ventilation or synchronous intermittent mandatory ventilation in preterm infants. *Acta Paediatr* 1994; 83(3): 335-7.
11. Dimitriou G, Greenough A, Griffin R, Chan V. Synchronous intermittent mandatory ventilation modes compared with patient triggered ventilation during weaning. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72(3): F188-90.
12. Roze JC, Liet JM, Gournay V, Debillon T, Gaultier C. Oxygen cost of breathing and weaning process in newborn infants. *Eur Respir J* 1997; 10(11): 2583-5.
13. Dimitriou G, Greenough A, Laubscher B, Yamaguchi N. Comparison of airway pressure-triggered and airflow-triggered ventilation in very immature infants. *Acta Paediatr* 1998; 87(12): 1256-60.
14. Cheema IU, Ahluwalia JS. Feasibility of tidal volume-guided ventilation in newborn infants: a randomized, crossover trial using the volume guarantee modality. *Pediatrics* 2001; 107(6): 1323-8.
15. Herrera CM, Gerhardt T, Claire N et al. Effects of volume-guaranteed synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm infants recovering from respiratory failure. *Pediatrics* 2002; 110(3): 529-33.
16. Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee: Stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(3): 240-5.
17. Schulze A, Schaller P, Topfer A, Kirpalani H. Resistive and elastic unloading to assist spontaneous breathing does not change functional residual capacity. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16(3): 170-6.
18. Schulze A. Enhancement of mechanical ventilation of neonates by computer technology. *Semin Perinatol* 2000; 24(6): 429-44.
19. Schulze A, Gerhardt T, Musante G et al. Proportional assist ventilation in low birth weight infants with acute respiratory disease: A comparison to assist/control and conventional mechanical ventilation. *J Pediatr* 1999; 135(3): 339-44.
20. Musante G, Schulze A, Gerhardt T et al. Proportional assist ventilation decreases thoracoabdominal asynchrony and chest wall distortion in preterm infants. *Pediatr Res* 2001; 49(2): 175-80.
21. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Extubation from low-rate intermittent positive airways pressure versus extubation after a trial of endotracheal continuous positive airways pressure in intubated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001078.
22. Henderson-Smart DJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001072.
23. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001243.
24. Lin CH, Wang ST, Lin YJ, Yeh TF. Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26(5): 349-53.
25. Ryan CA, Finer NN, Peters KL. Nasal intermittent positive-pressure ventilation offers no advantages over nasal continuous positive airway pressure in apnea of prematurity. *Am J Dis Child* 1989; 143(10): 1196-8.
26. Barrington KJ, Bull D, Finer NN. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2001; 107(4): 638-41.
27. Khalaf MN, Brodsky N, Hurley J, Bhandari V. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation. *Pediatrics* 2001; 108(1): 13-7.
28. Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD003212.
29. van der Hoeven M, Brouwer E, Blanco CE. Nasal high frequency ventilation in neonates with moderate respiratory insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79(1): F61-3.
30. Smith RB. High frequency ventilation. *Chest* 1990; 98(4): 1043.
31. Weisberger SA, Carlo WA, Fouke JM et al. Measurement of tidal volume during high-frequency jet ventilation. *Pediatr Res* 1986; 20(1): 45-8.

32. Boros SJ, Mammel MC, Coleman JM et al. Comparison of high-frequency oscillatory ventilation and high-frequency jet ventilation in cats with normal lungs. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7(1): 35-41.
33. Mammel MC, Ophoven JP, Lewallen PK, Gordon MJ, Boros SJ. Acute airway injury during high-frequency jet ventilation and high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 1991; 19(3): 394-8.
34. Carlo WA, Siner B, Chatburn RL, Robertson S, Martin RJ. Early randomized intervention with high-frequency jet ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1990; 117(5): 765-70.
35. Keszler M, Donn SM, Bucciarelli RL et al. Multicenter controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. *J Pediatr* 1991; 119(1 (Pt 1)): 85-93.
36. Keszler M, Modanlou HD, Brudno DS et al. Multicenter controlled clinical trial of high-frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100(4): 593-9.
37. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS et al. High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics* 1996; 98(6 Pt 1): 1035-43.
38. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000328.
39. Laubscher B, Greenough A, Costeloe K. Performance of four neonatal high frequency oscillators, in *British J intensive care*. 1996; 6: 148-152.
40. Alexander J, Milner AD. Determination of gas-trapping during high frequency oscillatory ventilation. *Acta Paediatr* 1997; 86(3): 268-73.
41. Dimitriou G, Greenough A, Kavvadia V, Milner AD. Comparison of two inspiratory: expiratory ratios during high frequency oscillation. *Eur J Pediatr* 1999; 158(10): 796-9.
42. McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(5): 1185-92.
43. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD000104.
44. HiFO Study Group. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 12(4): 609-19.
45. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994; 124(3): 447-54.

İNTRAPARTUM ULTRASONOGRAFİ

Dr. Hakan Kanit

SSK Buca Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

hakankanit@yahoo.com

Ultrason teknik gelişmelerin de desteğiyle zamanımızda obstetrik bakımın en önemli araçlarından biri olmuştur. Daha önce kapalı kutu olarak belirtilen intrauterin çevre rahat bir şekilde incelenebilmektedir. Anomalilerin saptanması, bazı koşullarda fetal sonuçların ultrasonla görülerek prognozlarının belirlenmesi sağlanmıştır. Doğum sırasında ultrason obstetride yaygın olarak yararlanılan bir araçtır. Antenatal izlem sırasında fetusun değerlendirilmesi doğumun da yönlendirilmesi açısından kullanılmaktadır. Doğumhanede ultrason kullanımı ve kullanılacak ultrasonun nasıl bir ultrason olması gerekliliği ve bu konuda eğitim yönetimi son zamanlarda yaygın bir şekilde tartışılmaktadır.¹ Doğum sırasında ultrason hastanın başvurusu, doğumun uyarılması, pasif, aktif fazlar ve 3. fazda ayrı ayrı değerlendirilebilir. Bunun dışında tüm faktörlerin tek tek değerlendirilmesi de olasıdır. Doğumda ultrason kullanımı aşağıdaki gruplar altında incelenebilir:

Fetus

Uterus

Pelvis

Amnion

Plasenta

Umbilikal Kord

Maternal Mesane

Fetus

Fetusu doğumhaneye başvuru sırasında ve doğumun ilerleyen evrelerinde ultrason kullanımı ile aşağıdaki yönlerden değerlendirilebiliriz:

- **Çoğul Gebelik:** Günümüzde antenatal ultrason kullanımı gebelerin çoğunda çoğul gebelikleri daha önceden tanıma olanağı vermektedir. Ancak daha önceden değerlendirilememiş olgularda fetus sayısı, fetal büyümenin değerlendirilmesi, geliş anomalileri belirlenebilir.^{2,3,4}
- **Gebelik Haftası:** Doğumhanede ilk kez karşılaşılan bir hastada gebeliğin haftasının belirlenmesi farklı koşullarda doğum yönetimini etkiler.
- **Biyometri:** Fetal gelişimin değerlendirilmesi doğumda karşılaşılabilecek durumlar hakkında bize ek bilgiler verir. Gelişme gerilikli fetuslarda doğumun yönetiminin farklı olması gerektiği iddia edilmektedir. Aynı zamanda fetal makrozomi doğum yönetimini etkiler. Baş çevresi/ Karın çevresi oranı makat gelişlerde, omuz distosisinde doğum yönetimini etkiler.⁵
- **Presentasyon:** Erken gebeliklerde, obes hastalarda presentasyonun değerlendirilmesinde ultrasonun yararlı olduğu bildirilmektedir.
- **Oksiput Posterior doğumlar:** Oksiput posterior gelişer fetal ve maternal riskin arttığı, operatif doğumların daha sık görüldüğü gelişlerdir.^{6,7} Tanısında doğumhanede çalışan hekimler arasında yapılan çalışmalarda sadece vaginal muayene ile tanının yetersiz olduğu ve ultrasonun bu amaçla altın standart olarak kullanılması

önerilmiştir.^{8,9} Yapılan araştırmalarda yine ultrasonun kişiler arası ve aynı kişilerle yapılan değerlendirmelerde farklılık göstermediği, oksiputun açısının doğumda anteriora dönme olasılığını belirlediği, ve ilk gebeliklerde oksiput posterior doğumlarda sezaryen oranının yüksek olduğu bildirilmiştir.^{10,11,12,13} Ayrıca forseps ve vakum gibi operatif doğumlarda ultrason ile fetal başın duruşunun değerlendirilmesinin uygulamada hataları engelleyebileceği bildirilmiştir.¹⁴

- **Angajman:** Fetal başın angajmanının değerlendirilmesinde ultrason yararlı bir tetkiktir.¹⁵ Ultrason ile baş angajmanının tespiti ile vaginal muayene arasında yüksek oranda uyum olduğu ve değerlendirenin ölçüme etkisi bulunmadığı bildirilmiştir. Dietz ve Lanzarone Fetal başın angajmanının simfiz pubis referans alınarak translabial ultrason ile ölçülmesinin klinik değerlendirmelerle örtüştüğü ve bu konuda intrapartum etkinliğinin araştırılacağı bir çalışmayı başlattıklarını bildirmişlerdir.¹⁶
- **Anomaliler:** Gebelerde anomali taramasının doğum başladıktan sonra yapılması beklenmez, ancak bazı hastaların gebelikte ultrasonla karşılaşmalarını olasılığı göz önüne alındığında ciddi hidrosefali, fetal tümörler, diafram hernisi ve osteogenesis imperfekta gibi iskelet sistemi anomalileri benzeri fetal hastalıklarda ultrason doğum yöntemini belirler.
- **Fetal hipoksi:** Yapılan çalışmalarda riskli gebelerde Doppler ultrason kullanımı gereksiz girişimi engelleyen yararlı bir yöntem olarak bulunmuştur.¹⁷ Doppler ultrason ile fetal midserebral arter ölçümlerinin pulse oksimetri ile paralel sonuçlar verdiği bildirilmiştir.^{18,19} Intrapartum fetal biofizik skorlama ve amniotik sıvı ölçümlerinin fetal prognozla bağlantısı belirtilmiştir.^{20,21}

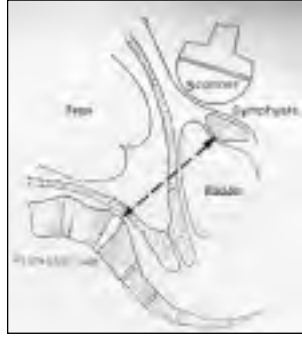
Uterus

Doğumun ilerleme ve başarısında uterin tümörler, anomaliler, servikal özellikler ve alt segment değerlendirmesi önemlidir.

- **Doğumun başlatılması, başarısı:** 41. haftadan sonraki gebeliklerde doğumun indükte edilerek başlatılması önerilmektedir.²² İndüksiyon sonrası doğumun gerçekleşme olasılığı ve süresinin ultrason kullanılarak belirlenebileceği iddia edilmektedir.²³ 37. Haftada yapılan transvaginal ultrason ile gūnaşımı olasılığını belirleyebileceğimiz,²⁴ gibi doğum indüksiyonunun başarısını belirlemek için de ultrason yararlıdır.^{25,26} Doğumun indüklenmesi öncesinde transvaginal ultrasonografi ile uterin serviksin değerlendirildiği 134 hastanın incelendiği bir çalışmada Bishop skorunun normal doğumun gerçekleşmesini belirlemede yararlı olmadığı, servikal uzunluğun 26 mm altında olmasının normal doğumun gerçekleşmesini belirlemede daha yararlı olduğu bildirilmiştir.²⁷
- **Eski sezaryen sonrası vaginal doğum:** Eski sezaryenli olgularda normal doğumun risklerinin ve başarısının belirlenmesinde ultrason kullanılmaktadır.^{5,28} Yapılan çalışmalarda eski insizyon bölgesinin kalınlığının, servikal uzunluğun ve fetal ağırlığın vaginal doğum başarısı ve rüptür riskinin belirlenmesi amacıyla kullanılabilirdiği söylenmektedir. Eski sezaryenli gebelerde alt segment kalınlığının incelendiği bir çalışmada transabdominal ve transvaginal ultrasonla alt segment kalınlığının 2.5 mm üstü olanlarda nedbe komplikasyonlarının olasılığının azaldığı bildirilmiştir.^{29,30} Eski sezaryenli gebelerin normal doğum için başvurduklarında alt uterin segmentin ultrasonografik ölçümlerinin değerlendirildiği bir çalışmada eski sezaryenli gebelerde alt segment kalınlığının azaldığı ve ultrason ile alt segment değerlendirmesinin yapılabileceği ileri sürülmüştür. Eski sezaryenli olgularda normal doğum başarısının fetal ağırlıkla karşılaştırıldığı 2749 hastayı içeren çalışmasında fetus ağırlığının 4000 gr üstünde olduğu hastalarda rüptür olasılığının %1.6 olduğu, daha düşük doğum ağırlıklı gebelerde bu oranın % 1 olduğu ancak aralarında anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir.³¹ Eski sezaryenli 9960 olguda vaginal doğumun fetal ağırlıkla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada fetal ağırlığın 4000 gr üstünde olduğu gebelerde başarılı normal vaginal doğum şansının % 50' nin altında olduğu ve önceki sezaryen gerekçesi sefalopelvik uyumsuzluk olanlarda başarısızlık olasılığının arttığı, rüptür şansının %3.6 olduğu bildirilmiştir.⁵

Pelvis

Pelvisin ultrason ile ölçülmesi (ultrason pelvimetre) sefalopelvik uyumsuzluğun tanısında yararlı olabilecek bir yöntemdir. Transvaginal, transabdominal, transperineal yapılabilir. Heidegger 1987' de ultrasonla simfiz pubis – promontoryum arasını ölçerek konjugata vera ölçümünün 11.67 ± 1 cm olduğunu bildirmiştir. BPD ölçümü ile konjugata vera arasının >1 cm (Kratochwill) veya $>1,5$ cm (Heidegger) olmasının vaginal doğum için gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir (Şekil 1-2).



Şekil 1: Ultrason pelvimetre



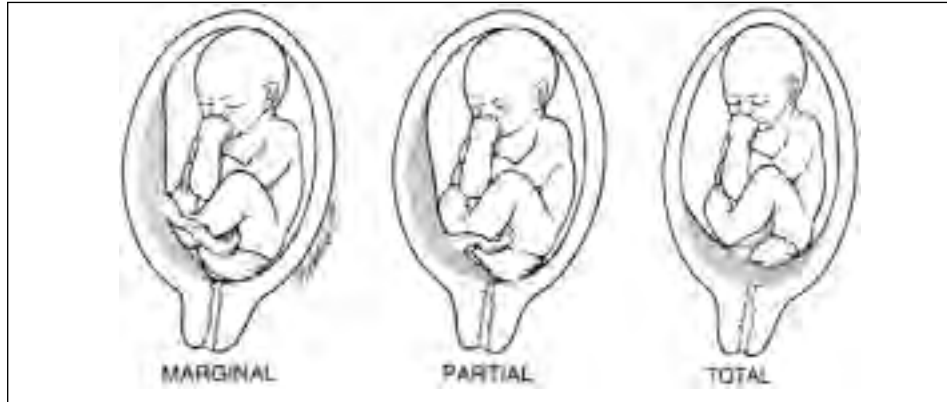
Şekil 2: Transvaginal ultrason ile transvers diyametre ölçümü

Amnion

- Oligohidramnios fetal durumun belirlenmesinde önemli bir bulgudur. Doğumhaneye başvuruda kullanılması önerilmekte aynı zamanda deselerasyonlar açısından doğum ekibinin önceden bilgisinin olması yararlıdır.²¹
- Polihidramnios (Makrozomi ayırıcı tanısı) Makrozomi ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca geliş anomalileri, kordon komplikasyonları daha sık görülebileceğinden bilinmesi doğum ekibine yardımcı olur.

Plasenta

- *Plasenta previa*: Plasentanın yerleşim, invazyon özellikleri, ablasyo, anomali ve tümörleri ile ilgili doğumun değişik evrelerinde ultrason ile değerlendirmeler yapılabilir. Yerleşim anomalileri açısından en önemlisi plasenta previadır (Şekil 3). Ayrıca alt segment yerleşimli plasentalarda omuz distosisi olasılığı artmış bulunmuştur. İnseriyo velamentosada ultrasonla doğum öncesi tanı olasıdır ve fetal prognoz açısından değerlidir.³²



Şekil 3: Plasenta Previa

- *Plasenta Accreta*: Placenta accreta plasentanın uterusu anormal invazyon göstermesidir.

(1) *accreta vera*, myometriuma invazyon yok.

(2) *incretta*, myometriuma invazyon .

(3) *percretta*, tüm uterin duvarın invazyonu, serozal yüzeyler dahil, çevre dokulara da invazyon olabilir.

Plasenta accretanın doğum öncesi ultrasonografik tanısı olasıdır, ve anne – fetus açısından önemli rol oynar.

Umbilikal Kordon

Umbilikal kordon travmaları fetal morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Nukal kord doğumların 1/3'ünde bulunur. Hipoksi ve distosiye neden olduğunun belirlendiği olgular bildirilmiştir.^{33,34} Ultrasonla nukal kord saptanması mümkündür. Ancak yapılan çalışmalarda nukal kordon hipoksi nedeni olduğu kanıtlanmamıştır.³⁵ Doğumda değişken deselerasyonların görülebileceği nedeniyle dikkat edilmelidir. Umbilikal kordonun uzunluğunun, turlamasının(coiling) fetal sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gerçek düğüm olan olgularda prenatal tanı bildirilmiştir.³⁶ Umbilikal kan akımında bazı bulgulara neden olabileceği ileri sürülmüştür.^{37,38}



Şekil 4: Nukal kordon şematik görüntüsü



Şekil 5: Renkli Doppler ultrason ile nukal kordon, kordonda gerçek düğüm görüntüsü

Maternal Mesane

Dolu mesane doğumun ilerlemesini engeller. Maternal mesanenin doğum sırasında ultrason ile değerlendirilmesi ile boşaltılması sağlanabildiği gibi gereksiz yere sonda kullanımını engeller.^{39,40}

Sonuç

Doğum sırasında ultrason kullanımı kolay, yoğun koşullarda da yapılabilen, doğum yönetimini etkileyebilecek bir uygulamadır. Özellikle referans merkezlerinde doğum sırasında ultrason kullanımı yararlıdır.

Kaynaklar

1. Ugwumadu A. The role of ultrasound scanning on the labor ward: Opinion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:222.
2. Ramsey PS, Repke JT. Intrapartum management of multifetal pregnancies. *Semin Perinatol* 2003 Feb; 27 (1):54
3. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 Aug;18(4): 557
4. Barrett JF, Ritchie WK. Twin delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002 Feb;16(1): 43
5. Elkousy MA, Sammel M, Stevens E, Peipert JF, Macones G. The effect of birth weight on vaginal birth after cesarean delivery success rates. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar;19(3): 258
6. Ponkey SE, Cohen AP, Heffner LJ, Lieberman E. Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2003 May; 101(5Pt1):915

7. Gardberg M, Tuppurainen M. Anterior placental location predisposes for occiput posterior presentation near term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 Feb; 73(2):151.
8. Sherer DM, Miodovnik M, Bradley KS, Langer O. Intrapartum fetal head position I: comparison between transvaginal digital examination and transabdominal ultrasound assessment during the active stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Mar; 19(3):258
9. Sherer DM, Miodovnik M, Bradley KS, Langer O. Intrapartum fetal head position II: comparison between transvaginal digital examination and transabdominal ultrasound assessment during the second stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Mar; 19(3):264.
10. Akmal S, Tsoi E, Howard R, Osei E, Nicolaides KH. Investigation of occiput posterior delivery by intrapartum sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Sep; 24(4)
11. Souka AP, Haritos T, Basayiannis K, Noikokyri N, Antsaklis A. Intrapartum ultrasound for the examination of the fetal head position in normal and obstructed labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003 Jan;13(1):59
12. Akmal S, Kametas N, Tsoi E, Howard R, Nicolaides KH. Ultrasonographic occiput position in early labour in the prediction of caesarean section. *BJOG* 2004 Jun;111(6):532.
13. Akmal S, Tsoi E, Nicolaides KH. Intrapartum sonography to determine fetal occiput position: interobserver agreement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Sep;24(4):421.
14. Akmal S, Kametas N, Tsoi E, Hargeaves C, Nicolaides KH. Comparison of transvaginal digital examination with Intrapartum sonography to determine fetal head position before instrumental delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Sep;24(4):421. 2003 May;21(5):437
15. Sherer DM, Abulafia O. Intrapartum assessment of fetal head engagement: comparison between transvaginal digital and transabdominal ultrasound determinations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 May;21(5):430.
16. Dietz HP, Lanzarone V. Measuring engagement of the fetal head: validity and reproducibility of a new ultrasound technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Oct 26.
17. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
18. Kassanos D, Siristatidis C, Vitoratos N, Salamalekis E, Creatsas G. The clinical significance of Doppler findings in fetal middle cerebral artery during labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Jul 1;109 (1):45
19. Siristatidis C, Salamalekis E, Kassanos D, Loghis C, Creatsas G. Evaluation of fetal intrapartum hypoxia by middle cerebral and umbilical artery Doppler velocimetry with simultaneous cardiotocography and pulse oximetry. *Arch Gynecol Obstet* 2003 Nov 5
20. Kim SY, Khandelwal M, Gaughan JP, Agar MH, Reece EA. Is the intrapartum biophysical profile useful? *Obstet Gynecol* 2003 Sep;102(3):471.
21. Kawasaki N, Nishimura H, Yoshimura T, Okamura H. A diminished intrapartum amniotic fluid index is a predictive marker of possible adverse neonatal outcome when associated with prolonged labor. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(1):
22. Crowley P. Routine induction of labour after 41 weeks gestation appears to reduce perinatal mortality. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
23. Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Oct;24(5):538
24. Ramanathan VG, Yu C, Osei E, Nicolaides KH. Ultrasound examination at 37 weeks' gestation in the prediction of pregnancy outcome: the value of cervical assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Dec;22(6):598.
25. Pandis GK, Papageorghou 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 Dec;18(6):623
26. 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-to-delivery interval. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Jul;22(1):44
27. Gabriel R, Darnaud T, Chalot F, Gonzalez N, Leymarie F, Quereux C. Transvaginal sonography of the uterine cervix prior to labor induction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Mar; 19(3):254.
28. Martel MJ, Mac Kinnon CJ. Guidelines for vaginal birth after previous Caesarean section. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Jul;26(7):660
29. S.Sen, S.Malik, S.Salhan, Ultrasonographic evaluation of lower uterine segment thickness in patients of previous cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Dec;87(3):215-92004
30. Gotoh H, Masuzaki H, Yoshida A, Yoshimura S, Miyamura T, Ishimaru T. Predicting incomplete uterine rupture with vaginal sonography during the late second trimester in women with prior cesarean. *Obstet Gynecol* 2000 Apr;95(4):596
31. Cheung VY, Constantinescu OC, Ahluwalia BS. Sonographic evaluation of the lower uterine segment in patients with previous cesarean delivery. *J Ultrasound Med* 2004 Nov;23(11):1441
32. Sepulveda W, Rojas I, Robert JA, Schnapp C, Alcalde JL. Prenatal detection of velamentous insertion of the umbilical cord: a prospective color Doppler ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Jun;21(6):564.

33. Qin Y, Wang CC, Lau TK, Rogers MS. Color ultrasonography: a useful technique in the identification of nuchal cord during labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 May;15(5):413
34. Silva SR, Jeanty P, Turner C, Dryver L. Ultrasound diagnosis of quintuple nuchal cord entanglement and fetal stress.
35. Peregrine E, O'Brien P, Jauniaux E. Ultrasound detection of nuchal cord prior to labor induction and the risk of cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Nov 15.
36. Sepulveda W, Shennan AH, Bower S, Nicolaidis P, Fisk NM. True knot of the umbilical cord: a difficult prenatal ultrasonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 Feb;5(2):106.
37. Gembruch U, Baschat AA. True knot of the umbilical cord: transient constrictive effect to umbilical venous blood flow demonstrated by Doppler sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Jul;8(1):53.
38. Aranyosi J, Major T, Fulesdi B, Zatik J. Fetal arterial redistribution indicating true umbilical cord knot. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Feb 10;106(2):225
39. Gyampoh B, Crouch N, O'Brien P, O'Sullivan C, Cutner A. Intrapartum ultrasound estimation of total bladder volume. *BJOG* 2004 Feb; 111(2):103
40. Barrington JW, Arulkanaivanan AS, Abdal Fattah M. The accuracy of Bladderscan in intrapartum care. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003 Aug;14(3):214

DOĞUMDA SIVI ve KALORİ YÖNETİMİ

Doç Dr Ahmet Yalınkaya

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
ayalinkaya@dicle.edu.tr

Doğum sırasında sıvı ve kalori alımı ile ilgili hala kesin bir fikir birliği yoktur ve doğum merkezlerinin çoğunda oral beslenme ile ilgili kesin bir politikaları yoktur. Bununla beraber son zamanlarda genel eğilim, eğer bir risk faktörü taşııyorsa doğum sırasında sıvı içeceklerin alınması ve katı yiyeceklerin kısıtlanması yönündedir. Kadınların doğum sırasında sıvı ve enerji ihtiyaçlarını karşılamak için içecek ve yiyecek almaları fizyolojik self-regülasyonu için gereklidir. Doğumda uzun süren açlık durumunda ortaya çıkabilen olumsuz metabolik sonuçlara karşı yiyecek ve içeceklerin alınması koruyucu olduğu savunulmaktadır. Obstetrisyenlerin konu ile ilgili az sayıda çalışmaları bulunmaktadır, daha çok Anestezistlerin ve Ebelerin çalışmaları mevcuttur.

Doğum sırasında kadınların 1940'lara (ABD) kadar doğum süresince yiyecek ve içecek alması durumunda genel güçsüzlüğü, travayın uzamasını ve postpartum hemorajiyi azalttığına inanılırdı ve bu nedenle doğum sırasında yeme ve içme desteği yapılırdı. Günümüzde doğum yapan kadınların tümü doğumun en az bir evresinde hiç oral yiyecek ve içecek almadığı ortaya konulmuştur. Kadınların çoğu sıklıkla travayın erken döneminde az veya orta derecede yiyecek ve içecek aldığı, en çok sıvı içecekler tercih edildiği ve travayın ilerleyen dönemlerinde ise oral alımın azaldığı veya tamamen kesildiği saptanmıştır.

Gebelik süresince kümülatif ilave enerji miktarı yaklaşık 80.000 kcal'dir ve gebelikte artan günlük kalori ihtiyacı yaklaşık 300 kcal olarak belirlenmiştir. Gebelikte ilave enerji ihtiyacının tamamı veya bir kısmı fiziksel aktivitenin azaltılması ile kompanse edilebilir. Literatürde, doğumun aktif döneminde olan bir kadının en az 50-100 kcal/h enerjiye ihtiyacı olduğu belirtilmiştir.

İlk olarak 1946 yılında Dr Curtis Lester Mendelson doğum sırasında asit aspirasyon pnomonisinin maternal mortaliteye neden olduğunu bildirmiş ve tarihe Mendelson sendromu olarak geçmiştir. Bundan sonra pek çok benzer çalışma yapılmış ve doğum sırasında sıvı ve katı yiyecek kısıtlamasına gidilmiştir. Oysa doğum sırasında bir kadının bir atlet kadar sıvı ve enerjiye ihtiyacı olduğu, bu ihtiyacın oral ya da parenteral karşılanması gerektiği belirtilmiştir. Dolaşımda yeteri kadar glukoz bulunmadığı durumlarda yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak kullanıldığı, kan ve dokularda serbest yağ asit düzeyinin arttığı, ketozis ve ketonüriye neden olduğu bilinmektedir. Bu bulgular metabolik imbalansın göstergeleridir. Ketonemi ve ketonüri anne ve fetus için zararlı olabilir. Oral alımın istenmediği durumlarda mutlaka intravenöz yolla enerji ihtiyacı karşılanmalıdır. Bir litre %5 Dekstroz içeren sıvı yaklaşık 225 kalori içermektedir. Buna göre 1800 kalori için tam 8 litre %5 Dekstroz gerekir. Bu da annede aşırı sıvı yüklenmesine, yenidoğanda hiponatremiye ve hipoglisemiye yol açmaktadır. Buna dikkat edilmelidir ve bu amaçla daha yüksek konsantrasyonlarda glukoz içeren sıvılar tercih edilmelidir.

Son zamanlarda pek çok çalışmada, doğum sırasında oral yiyecek alan kadınlar üzerinde anestezi ile ilişkili morbidite ve mortalite problemleri araştırılmıştır. Doğum sırasında oral gıda alan 12.000 sağlıklı kadında aspirasyon ile ilişkili morbidite ve mortalite görülmemiştir. Midenin boş kaldığı durumlarda ağrı, emosyonal rahatsızlıklara ve strese yol açar ayrıca narkotik ilaçların mide üzerindeki etkilerini de artırmaktadır. Bununla beraber, intraabdominal ve intragastrik basıncı artıran ilave bazı risk faktörlerinin varlığında anestezi ile ilgili

maternal morbidite ve mortalite riski artmaktadır. Bunlar; mide distansiyonu, çoğul gebelik, hidramniyos, obesite, litotomi pozisyonu, trendelenberg pozisyonu, fundal bası uygulamaları, mide hastalığı, cerrahi operasyon geçirmesi ve kronik reflü özofajit aspirasyon riskini artıran faktörlerdir. Dolayısıyla intrapartum nutrisyon yönetimi kadının risk taşıyıp taşımadığına göre değişmektedir.

Komplike olmayan doğumların travayın aktif dönemine kadar bir kadın ihtiyaç duyduğu kadar su, posasız meyve suları, karbonatlı içecekler, açık çay, et suyu, kraker ve hafif yiyecekleri tüketebilir, katı ve yağlı yiyecekler ise kısıtlanabilir. Katıksız sıvıların ve hafif yiyeceklerin doğum sırasında alınması maternal konforu ve memnuniyeti artırır. Alınan sıvının miktarı değil sıvının çeşidi önemlidir. Bununla beraber morbid obesite, diabetes mellitus, solunum yolu problemleri veya operasyon riski olan hastalara katı yiyecekler ek olarak sıvı içecekler de kısıtlanmalıdır. Regional analjezi/anestezi uygulamalarından 8 saat önce karbohidrat içerikli içecekler hariç, oral gıda alımı kısıtlanmalıdır. Elektif sezaryenden önce 8 saatlik bir sürede oral katı gıda alınmaması önerilir.

Pulmoner asit aspirasyonu maternal morbidite ve mortalite için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir ancak günümüzde klinikte ciddi bir problem oluşturmamaktadır. Bu nedenle doğum sırasında oral yiyecek ve içecek engellenmemelidir. İngilterede 12 yılda 9 milyon doğumdan pulmoner aspirasyon nedeniyle sadece dört maternal mortalite görülmüştür. Bu dört kadında da parenteral yüksek dozda opiyad kullanıldığı belirtilmiş ve dolayısıyla opiyad kullanımına dikkat çekilmiştir. Doğumda oral beslenen kadınların opiyad konusunda bilgilendirilmesi ve parenteral opiyad kullanılırken dikkat edilmesi gerekir. Regional anestezi uygulamaları, H2-antagonistleri, anestezi alanındaki diğer gelişmeler sayesinde son 50 yılda anestezi nedeniyle doğumda ölümler dramatik bir şekilde azalmıştır. Doğum sırasında bir kadının oral saf sıvı (katıksız) alımı 60 ml/h altında ve parenteral opiyad kullanılmamış ise intravenöz sıvı infüzyonunun yapılmaması barbarca bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. ABD’de College of Sports Medicine uzun maraton koşucularına yarış sırasında sıvı ve kalorilerini dikkatli bir şekilde kontrol etmeleri için önceden dengeli diyet önerilmektedir. Atletler, dehidrate ve ketotik duruma gelemelerine asla izin vermezler. Buna karşın doğum sırasında kadınların çoğu, özellikle nullipar annelerin 8-24 saat aç-susuz bırakılmaları doğru bir yaklaşım değildir. Aktif travay sırasında bir kadının bir atlet kadar sıvı ve enerjiye ihtiyacı vardır. Atletlerin sıvı alımının artışı ile performanslarının arttığı bildirilmiştir. Uzun maraton koşucularında vücut ağırlığının %2 kaybı olan hafif dehidratasyon performansı azaltmaktadır. Vücut ağırlığının >%5 kaybı çalışma kapasitesini %30 azaltmaktadır. Intravasküler volum %3 düşerse idrar çıkışı azalır. Doğum sırasında bir kadına yeteri kadar sıvı ve yiyecek ihtiyaçları karşılanmasa benzer tabloların ortaya çıkması muhtemeldir. Buna karşın ABD’de normal doğum sırasında yaygın olarak oral sıvı ve yiyeceklerin kısıtlanması, doktorların defansif tıp pratiklerinden kaynaklandığı belirtilmektedir.

Doğum sırasında kadınların oral sıvı ve yiyecek almamalarının anne ve bebek için daha iyi olacağına dair bilimsel hiç bir kanıt bulunmamasına rağmen, geleneksel olarak doğum sırasında yeme-içmenin kısıtlanması çok yaygın olarak sürdürülmektedir. ABD’de ise çoğu hastanelerde özellikle katı yiyeceklerin doğum sırasında alınması kısıtlanmaktadır ancak bazı merkezlerde kısıtlama yapılmamaktadır. Doğum sırasında annenin aç kalması fetus ve yenidoğan üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar henüz yeterli değildir.

Doğumda intravenöz sıvı tedavisi; replasman (diare, septik ve hipovolemik şok), idame (idrar ve diğer vücut kayıplar) ve defisit (asit-baz ve elektrolit imbalansı) düzeltilmesi amacıyla verilmektedir. Hastanelerin çoğunda erken travay döneminde intravenöz sıvı rutin olarak verilmektedir. Oysa, normal gebe kadınların çok az bir kısmının gerçek anlamda parenteral sıvıya ihtiyaçları vardır. Oral kontrendikasyon varsa, IV sıvı 60-120 ml/h şeklinde verilmelidir.

Doğumda stres de sıvı ve kalori üzerinde önemli rol oynar. Stres katekolamin deşarjına neden olarak uterus kontraksiyonlarını etkiler, utero-plasental kan akımını azaltır ve travayın uzamasına neden olur. Bu etki sonucunda fetal hipoksi, fetal kalp trasesinin bozulmasına ve skalp kan sonuçlarının bozulmasına neden olur. Travayın uzaması, ilave oksitosin ve operatif doğum insidansını artırır. Genel anestezi altında acil operatif doğumlar pulmoner aspirasyon için risk oluşturur. Doğum sırasında kadınlara hidrasyon, nutrisyon ve rahat bir ortam sağlandığında stres ve strese bağlı problemler de azalır. Stres altında doğum yapan kadınlarda anksiyete artar, ağrı eşiği düşer, travay uzar ve daha çok perineal sorunlarla karşılaşılır.

Normalde oral alımın azaltılması doğumda aspirasyon pnömonisini azaltır görüşü egemendir. Buna karşın doğumda yiyecek ve içecek kısıtlaması uygulanmayan 11.814 kadın üzerinde yapılan çalışmada aspirasyon pnömonisinden maternal morbidite ve mortalite bildirilmemiştir. Aynı çalışmada acil sezaryen uygulanan olguların %20'sinin katı gıda aldığı belirtilmiştir. Sleutel ve Golden çalışmalarında aspirasyona bağlı maternal mortaliteyi 10 milyon doğumda 7 olarak vermişlerdir.

Anestezi ile ilgili mortalite nedir? Bu konuda hala yeteri kadar data bulunmamakla beraber son 50 yılda oldukça gelişen anestezi pratiği sayesinde mortalite son derece düşürülmüştür. Mendelson aspirasyona bağlı maternal mortaliteyi %0.15 olarak vermiştir. Olsson ve ark. İsviçre'deki çalışmalarında aspirasyon oranını 4.7/10.000 (87/185.358) bulurken, aspirasyona bağlı mortalite bulamamışlar. Sezaryen olgularında ise 15/10.000 (4/2.643) oranında aspirasyon gözlenmiştir. Olguların 53'ü hafif seyrederken, 34'ü ağır syretmiş ve yoğun tedaviye gereksinim duyulmuş. Warner ve ark. retrospektif çalışmalarında pulmoner aspirasyonu 67/215.488 olguda saptamışlar, 256 elektif ve 389 acil sezaryen uygulanan olguların hiç birinde pulmoner aspirasyon izlememişlerdir. Preoperatif kötü durumdaki hastalar pulmoner aspirasyon için en önemli risk faktörünü oluştururlar. ABD'de 1990'da maternal mortalite 9.1/100.000 ve total maternal mortalitenin sadece %1-4'ünün aspirasyondan kaynaklandığı bildirilmiştir. Aspirasyona bağlı bir ölümün engellenebilmesi için 200.000 hastanın tedavi edilmesi gerekir. Hawkins regional anesteziye bağlı fataliteyi 1.9/milyon olarak vermiştir. Anestezi ile ilişkili maternal mortalite daha çok, genel durumu kötü, acil girişim uygulamaları, obesite, hipertansiyon, embolizm ve kanama gibi durumların varlığında görülmektedir.

Sonuç olarak doğum sırasında kadınların oral sıvı ve kalori almaları ile ilgili dünya genelinde bir politika veya fikir birliği bulunmamasına rağmen, günümüzde genel eğilim risksiz kadınlarda sıvı ve kalori ihtiyaçlarının oral yolla, risk faktörü taşıyan kadınlarda ise parenteral yolla karşılanması tercih edilmelidir.

GLOBAL ASPECTS OF BIRTH ASPHYXIA

Ola Didrik Saugstad

Department of Pediatric Research Rikshospitalet University Hospital
University of Oslo, Norway
oladsaugstad@hotmail.com

Global mortality of children < 5 years has recently declined, unfortunately with an unchanged neonatal mortality. This means that the proportion of neonatal deaths is increasing. 3.9 mill - 1/3 - of deaths in children < 5 years are among newborns of these 3 mill in the early newborn period. In addition, to each early neonatal death one stillbirth occur. 98% of perinatal deaths occur in low income countries. Today there are globally four main newborn killers: Infections, asphyxia, prematurity and congenital malformations. To reduce neonatal mortality and morbidity these risk factors should be reduced to the lowest level as possible.

Birth asphyxia occurs in 4-7 million births and of these approximately 1 mill die and a similar number develop sequelae. There are, however, large regional differences with neonatal deaths rate of < 5/ 1000 in Western European countries and > 40 /1000 in African countries. 70% of all neonatal deaths occur in Africa. However, also in low income countries there are wide regional differences. In for instance S. Africa D Woods found that hypoxia related deaths constituted 1/10 of neonatal deaths in metropolitan areas and 1/3 in rural areas. In a study from India by Kumar et al 2% of all births in a rural community suffered birth asphyxia with a case fatality of 74%.

Risk factors are different between industrialized and low income countries. In high income countries antepartur risk factors represent 70% and intrapartur risk factors 40%. In low income countries this is reversed with 60% intrapartur and 40% antepartur risk factors.

In a study from Nepal by Ellis et al neonatal encephalopathy was found in 6/1000 compared with 4/1000 in Australia as found by Badawi et al. Case fatality rate was 3 fold higher in Nepal than in Australia and prevalence of still births > 2 kg 10 fold higher.

Saugstad et al have identified some early prognostic factors that already the first 10 min of life may pick out those children having worse prognosis. At 5 min Apgar score < 4 or a heart rate < 60 bpm gave Odds Ratio for death in first week of 14.5 (95% CI 6.6-29.2) and 16.5 (95% CI 3.1-86.5) respectively. Sensitivities were 0.63 and 0.71 and specificities 0.89 and 0.87. Such prognostic factors can be used to identify children in need of special care or interventional therapy before onset of secondary energy failure.

Optimized therapy can reduce death substantially. For instance, we have calculated that substituting 100% oxygen by room air for newborn resuscitation reduces neonatal mortality 40%. If this is correct it means that more than 100, 000 newborn lives can be saved each year.

It seems that relatively simple changes of procedures and therapies significantly can reduce neonatal mortality.

C/S AND NEONATAL OUTCOME

Ola Didrik Saugstad on the behalf of the Norwegian C/S breakthrough group

Department of Pediatric Research, Rikshospitalet University Hospital
University of Oslo, Norway
oladsaugstad@hotmail.com

In Norway a so-called break through project was organised with the purpose of reducing the C-section rate. As part of this project neonatal outcome variables were analysed.

2380 caesarean sections in singleton pregnancies from 24 maternity units during a 6 months period were analysed prospectively. These represented 65.1% of all caesarean sections in Norway. For neonatal outcomes, corresponding information on caesarean sections and 18 069 vaginal deliveries (71.7% of all vaginal deliveries in Norway) in the same departments and same period was retrieved from the Medical Birth Registry of Norway and analysed according to intended mode of delivery.

Results The caesarean section rate in singleton pregnancies was 12.5 %. About 63% of the caesarean sections were emergency operations. Bagging, intubation and chest compression were carried out in 8.5%, 4.3% and 1.9% of all caesarean sections, respectively, and transfer to neonatal intensive care unit in 26.6%. Compared with planned vaginal deliveries planned caesarean section significantly increased transferral rate to the neonatal intensive care unit NICU (19.8% vs 7.9%, $p < 0.001$) and risk for pulmonary disorders (transient tachypnoea of the newborn and respiratory distress syndrome (4.2% vs 1.4%, $p < 0.001$). There were no significant differences in the risks for cerebral symptoms.

Conclusion A planned caesarean section double the risk for transfer to the NICU and triple the risk for pulmonary disorders compared to a planned vaginal delivery. For the child, a planned vaginal delivery seems superior to a planned caesarean section if not a caesarean section is clearly indicated.

THE DEMISE OF ADVANCED MATERNAL AGE

Mark I. Evans, MD

Professor of Obstetrics & Gynecology Director, Institute for Genetics MT.
Sinai School of Medicine New, York, NY
miegene@aol.com

Historically, advanced maternal age, whose definition has been lowered periodically over the past 30 years, has been used to decide which patients are offered prenatal diagnosis by amniocentesis or chorionic villus sampling. However, the "maternal age test" only identifies about 30% of chromosome abnormalities, as the vast majority actually occur to younger women. From such statistics came the concept of biochemical screening of "younger" women to identify who from the low risk group was actually at high risk. Second trimester screening can detect about 65% of abnormalities. The advent of nuchal translucency screening and first trimester biochemistry can raise that detection to about 80-85%. Since a critical component of first trimester screening is accurate measurement of the nuchal translucency, imprecision in its measurements can cause significant errors in risk assessment. The development of a quality assurance program through the Fetal Medicine Foundation has been shown to significantly enhance the accuracy of screening. When performed properly first trimester screening detects a higher proportion of abnormalities for a lower false positive rate than AMA. There is already a major shift in approach occurring in the US and Western Europe towards greater reliance upon first trimester screening as a prelude to invasive testing. We anticipate many fewer women having amniocentesis as those identified in the first trimester will have CVS and those at low risk will have no invasive procedures. There are tremendous cultural changes that need to take effect for maximum effectiveness of such new technologies to be effective.

MİKRODELESYON SENDROMLARI

Prof. Dr. Beyhan Tüysüz

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları & Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
beyhan@i.edu.tr

Kromozom analizi ile tanımlanamayan ve mikrodelesyon sendromları olarak isimlendirilen bir grup kromozomal hastalık vardır ki doğumsal malformasyonlar içinde önemli yer tutarlar; sıklığı 1000 canlı doğumda 1'dir. Mikrodelesyon sendromları içinde yer alan 22q delesyon sendromu ise 2000-4000 canlı doğumda 1 görülür ve Down sendromundan sonra en sık rastlanılan kromozomal bozukluktur. Bu grup hastalıklara Floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi ile tanı konur, nadiren yüksek çözünürlü bantlama (HRB) yöntemi ile delesyon gösterilebilir. İlk kez 1980 yılında HRB 'nin pratiğe seçmesi ile Prader Willi sendromunda 15q11-13 bandında mikrodelesyonu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Son 10 yılda FISH yöntemi ile 50'den fazla mikrodelesyon sendromu tanımlanmıştır.

Mikrodelesyon Nedir?

Kromozomal mutasyon tiplerinden biridir. Tek gen hastalıklarında, bozukluk moleküler metotla tanımlanan geni içi mutasyonları ile oluşurken, mikrodelesyonlar, komşu birkaç geni ortadan kaldırarak mutasyona neden olurlar. Bu nedenle mikrodelesyon sendromları contiguous gen sendromu olarak ta adlandırılırlar. Bu tip kromozomal delesyon moleküler genetik tekniklerle gösterilemeyecek kadar büyük, standart kromozom analizi ile mikroskopta görülemeyecek kadar küçüktür. Sitogenetik ile moleküler genetik arasında bir köprü oluşturan FISH metodu ile kritik bölgeye ait lokus spesifik proplar kullanılarak tanımlanırlar.

Kromozom analizinde band düzeyi 550 civarında ise 6 megabaz (6 milyon) bazlık DNA parçasına ait bozukluklar görülebilir. Mikrodelesyonlar 3 megabazdan küçüktür ve kromozom analizi ile görülemezler. FISH metodu ile 1-5 milyon bazlık DNA mutasyonları tanımlanabilir. Bir gen ortalama 100.000 bazdan oluşur ve 3 milyon bazlık bir mikrodelesyonda yaklaşık 30 gen bozulmuştur.

Nasıl Oluşur?

Mikrodelesyonlar genellikle sporadiktir. Nadiren (%1-10) anne/babadaki dengeli translokasyon sonucu ortaya çıkarlar. Sporadik olgular, yeni mutasyonla mayoz sırasında eşit olmayan krosingover sonrası mikrodelesyon veya duplikasyonların ortaya çıkması ile oluşurlar. Klinikte sıklıkla mikrodelesyon sendromları olarak karşımıza çıkarlar, mikroduplikasyon sendromları daha nadirdir.

Prenatal Tanıda Önemi Nedir?

Bu grup hastalıkların prenatal tanı için önemi;

sıklığı,

kromozom analizi ile tanımlanamaması,

%90 yeni mutasyonla ortaya çıkması,

ultrasonda görülebilecek intrauterin gelişme geriliği, kongenital kalp anomalisi gibi bazı malformasyonların varlığında bu hastalıkların akla getirilmesi, ve mental retardasyon olduğu için prenatal tanı gerektirmesidir.

Bu Hastalıklar Nelerdir?

Mikrodelesyonlar hemen hemen tüm kromozomlarda görülebilirler.50 farklı mikrodelesyon sendromu tanımlanmıştır. En önemlileri, en sık görülen 22q11 delesyonu, William sendromu, Prader Willi ve Angelman sendromu'dur.

Klinik, delesyonun büyüklüğü ile değil, delesyon olan bölgedeki genlerin önemi ile ilişkilidir. Tek bir kromozom bölgesi delesyona uğradığı için dominant kalıtılan genlerle ilişkili klinik ortaya çıkar.

Delesyon özel bir tek gen bölgesinde ise klinik ona uygun olarak ortaya çıkar. Örneğin Angelman sendromlu hastalarda farklı patogenezele ortaya çıkan genetik bozukluk vardır (delesyonla ve nokta mutasyon gibi), nokta mutasyonu olan olgularda klinik delesyondan daha iyidir. Yanı sıra delesyon boyutunun zeka ve davranış fenotipi ile ilişkisi ortaya konmuştur, bu durumda delesyon bölgesinde yer alan genlerin multigenik etkisinden söz edilmektedir.

Bazı mikrodelesyon sendromları çok belirli bir fenotip gösterirler. Örneğin: Prader Willi sendromu gibi. Diğerleri örneğin 22qdel sendromu normal IQ ve boydan ağır fenotipe gidebilen farklılıklar gösterir.

22q11 delesyon sendromları: 22q11.2 bölgesinin delesyonu sonucunda DiGeorge sendromu (DGS), Velokardiofasial (Shprintzen) sendromu (VCFS), Konotrunkal anomali face sendromu, Cayler sendromu ve Opitz GBBB sendromu gibi farklı klinik fenotipler ortaya çıkabilir. Delesyona uğramış kromozom genellikle anneden alınmıştır. Bu grup hastalıkların klinik önemi olguların %75' nde Fallot tetralojisi, interrupted aortic arch tip B, trunkus arteriosus, aberran sol subklavian arter, sağ infundibular stenosis, ventriküler septal defekt gibi konotrunkal kongenital kalp anomalisi bulunmasıdır.

Ayrıca olguların %69 Velofarengal yetersizlik, %70 dismorfik yüz, %77 timus hipoplazisi (azalmış T cell), %50 hipoPTH (hipokalsemi), %70-90 öğrenme sorunları, gelişimsel gerilik bulunur.

22q11.2 bandında de 3 Mb'lık bir bölge delesyona uğramıştır. Bu bölgede 25-30 adet gen vardır. Bunlardan bazıları tanımlanmıştır: TBX1, UFD1L, GPIIbβ.....

Mikrodelesyon %94 de novo ortaya çıkar , bu durumda sonraki gebelik için risk yoktur.

Olguların %5–10 kalıtsaldır, bu durumda bir sonraki çocuk için risk %50'dir.

Williams sendromu: 7.ci kromozomun q11.2 bölgesindeki mikrodelesyon sonucu ortaya çıkar. Sıklığı değişik çalışmalarda canlı doğumda 1/7500 ve 1/20.000 oranında olarak bildirilmiştir.

Olguların %75'nde supraavulver aort stenozu vardır, hafif mental retardasyon ve davranış bozukluğu, tipik peri yüzü, hiperkalsemi, hiperkalsiüri olguların çoğunda bulunur.

Mikrodelesyonun boyutu değişkenlik göstermekle birlikte kritik bölgedeki bazı genler tanımlanmıştır: ELN, LIMK1, GTF2I, LIMK1 (lim kinase 1), GTF2I (transkripsiyon faktörü).....

Çoğunlukla yeni mutasyonla ortaya çıkar.

Angelman (Mutlu çocuk sendromu); Anneden kalıtılan kromozomun 15q11-13 bölgesindeki mikrodelesyon sonucu ortaya çıkar. Ağır mental gerilik, epilepsi, spontan gülme atakları tipik bulgularıdır.

Farklı genetik patogeneze ile ortaya çıkar;

%70 Mikrodelesyon (Anneden gelen kromozomda)

%3-5 Paternal Uniparental disomi: Homolog iki kromozomun aynı ebeveynden gelmesi

%2-4 Tek gen mutasyonu UBE3A Geni

%7-9 İmprinting center mutasyonu

%10-20 Bilinmiyor

Mikrodelesyon genellikle sporadik, tekrarlama riski yok ancak eğer imprinting center veya UBE3A genini içeren mikrodelesyon annede varsa %50 oranında sonraki gebelik için risk var, Uniparental disomi sporadiktir. Kromozomların anne veya babadan geçişine göre farklı fenotipin ortaya çıkmasına *Genomik İmprinting* denir. Angelman ve Prader Willi sendromlarında aynı kromozomun aynı bölgesinde genlerde problem vardır. Ancak anneden gelen kromozomdaki delesyon Angelman sendromuna yol açarken babadan gelen kromozomdaki

delesyon Prader Willi sendromuna neden olmaktadır. Bunun nedeni Angelman sendromunda babadan gelen kromozom metillenmiştir yani üzerindeki genlerin klinik ekspresyonu yoktur, bu durumda anneden gelen kromozomda mikrodelesyon varsa veya her iki kromozomda babadan alınmışsa (*Uniparental disomi*) hastalık ortaya çıkmaktadır. Prader willi sendromunda ise bunun tam tersi bir durum söz konusudur.

Prader Willi sendromu: Babadan kalıtılan kromozomun 15q11-13 bölgesindeki mikrodelesyon sonucu ortaya çıkar. Sıklığı canlı doğumda 1/10.000 kadardır. Klinik bulguları:

hipotoni, obezite, hafif-orta mental gerilik, inmemiş testis, küçük el ve ayaklar, hipogonadotropik hypogonadizm dir. Angelman sendromu gibi farklı genetik heterojenite gösterir. Olguların

%70 mikrodelesyon (Babadan gelen kromozomda)

%25-30 Maternal uniparental disomi

%1-5 İmprinting center mutasyonu vardır.

Mikrodelesyonlar ve uniparental disomi sporadik tir ancak imprinting center mutasyonunda %50 tekrarlama riski vardır.

Subtelomerik mikrodelesyonlar: Yukarıda bahsedilen tipik kliniği olan sendromlardan başka, son yıllarda mental retardasyonu olan olgularda subtelomerik proplarla yapılan FISH çalışmalar sonucunda ciddi idiyopatik mental retarda olguların %5'inde subtelomerik mikrodelesyon saptanmıştır. Bu olguların %50 sinde parental translokasyon bulunmuştur, bu durumda sonraki gebelikler için tekrarlama riski çok yüksektir.

Sonuç olarak mikrodelesyon sendromlarının genetik danışma için önemi; hemen hemen tüm mikrodelesyon sendromlarının genomik imprinting, UPD, imprinting center, translokasyon, gen mutasyonu, farklı boyda delesyon (Williams) gibi genetik heterojenitenin yanı sıra klinik heterojenite (22qdel sendromları) göstermesi ve bu farklı durumların gerek tanı açısından gerekse risk hesaplaması açısından genetik danışmanı çok zorlamadır.

Prenatal tanı açısından önemi ise ultrasonografide gelişim geriliği, ciddi malformasyonlar (Özellikle kongenital kalp anomalileri) varlığında ve kromozom analizinin normal sonuç verdiği durumlarda akla gelmesi gerektiğidir.

WHY MENDEL WAS WRONG

Mark I. Evans, MD

Professor of Obstetrics & Gynecology Director, Institute for Genetics MT.
Sinai School of Medicine New, York, NY
miegene@aol.com

Historically, genetic disorders have been categorized as having inheritance through Mendelian or polygenic/multifactorial patterns or chromosomal disorders. Increasingly over the past several years, a number of genetic conditions have been seen which do not follow this dogmatic patterns and . Disorders such as Huntington's Disease, Fragile X, and Myotonic Dystrophy follow tri-nucleotide expansion patterns. Angleman's and Prader-Willi Syndrome classic examples of imprinting effects, and several disorders follow mitochondrial maternal inheritance. Likewise, Uniparental Disomy defines a situation in which both copies of a gene came from one parent and none from the other. Appreciation of these mechanisms is important in the counseling of patients with a number of increasingly recognized conditions.

MEDİKO-LEGAL SORUNLARDAN NASIL KORUNMALI?

Prof. Dr. M. Arif Akşit

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
aaksit@ogu.edu.tr

ÖZET

Bir hekimin mediko legal sorunlardan korunması için iki yaklaşım yapması gerekir. Birinci; tıp mesleğini yapmaması ve ikincisi; hukuksal konularda bilgi sahibi olarak, yaklaşımlarını medikal bilim yanında hukuksal denetim altında yapmasıdır. Bunu sağlamak için hasta ve hekimin hakları temel alınarak, açıklayıcı model yaklaşımı çerçevesinde hasta bilgilendirmesi yapılarak hasta onamı alınmalıdır. Ayrıca etik ilkeler olan, yararlılık, adalet (gerekliliğe göre eşit yaklaşım), zarar vermeme ve özerkliğe saygı (aydınlatılmış onam, sadakat, gizlilik ve güven) temelinde yaklaşımlar yapılmalıdır.

İnsanlar birbirlerine muhtaçtır. İnsanlar arasında, toplumdan uzak ve izole yalnız yaşayanlar olabilmektedir. Bu yaşama biçimi depresyon sonucu olmadan, bireyin kendi varlığı ile bütünleşmesini sağlaması ile oluşabilmektedir. Birçok filozoflar düşünme boyutunu etkin kılabilmek veya bazıları gece sessizliği ve uyaransızlığından yararlanarak bu düzeyi yakalamaya çalışmaktadırlar. Hekimler ise birey ve/veya toplumlar üzerinde etkin iletişim ve etkileşim içinde olmaları gerekir.

Hekimin insan olan her yerde işlevi vardır. Hekimin mesleğini insanlar üzerine uyguladığı dikkate alındığında, en azından bireylerle iletişim içine girmeli ve etkileşim yaparak sağlık hizmetini yapmalıdır. Medikal işlevin boyutları çok değişken olabilirse de, tümündeki temel faktör insan iyiliği ve mutluluğunu temel almasıdır. Yapılan yaklaşımın temelinde amaç sağlıklı olma vardır. En azından faydalı olunamıyorsa, zarar vermeme olmalıdır. Hekim tıbbi fiili yanında çeşitli iletişim gibi tutum ve davranışlarından da sorumlu tutulmaktadır. *Kısaca tıbbi fiil hekimin tüm davranışlarıdır.* İspat hakkı açısından tüm dosya ve belgelerin saklanma gereği vardır. Bu süreç, 5 yılın ötesinde devamlı kalıcı nitelikte olması beklenir. Bilgi Edinme Hakkı nedeniyle sadece hasta alabilir. Buna karşın, müdahil olmadığı sürece doktorun, doğrudan dosyadan bilgi edinme hakkı yoktur. Hekim hukuksal sorun oluşmaması açısından dosyaya prospektif olarak gerekçeleri, veri analizlerini yazmalıdır. Bu daha sonra, geriye dönük yorumlamayı kaldırmaktadır. Bu gerekçeyi yazan hekimlerin ABD’de hiçbirinin suçlanmadığı belirtilmektedir. Suçlu olmadan, sadece tazminat ödeyebileceği belirtilmektedir.

Hukuk anlam olarak, hak kelimesinin çoğulu, haklar demektir. Toplumlardaki hakların dengelenmesi, doğruluk ve dürüstlük olarak tanımlama hukuk olarak belirtilmektedir. Burada haklar en azından iki yönlüdür; hasta ve hekim hakları. Hukuk bilimi açısından üç temel gerekli görülmektedir. Bunlar;

- *Adalet:* hakkı tanıma, haklara uyma, doğruluk ve dürüstlük
- *Düzen,* sulhu (sağlığı) koruma
- *Bireylerin ve toplumsal gereksinimleri* karşılamaktır.

Bir hekim hakları bu çerçevede yorumlanmalıdır. Her hastasına hastalığı ve bulgularına göre farklı olsa da bilimsel temel çerçevesinde, gereksinimlerine göre eşit medikal yaklaşım yapmalıdır. Buradaki amacı hastanın sağlıksal iyiliği olmalı, en azından zarar vermemeye çalışmalıdır. Tüm bunlar belirli bir gerekçe ve gereksinim çerçevesinde olmalıdır.

Hukukta kurallar çeşitli şekillerde yorumlanabilmektedir. Kurallar sadece ceza şeklinde değil, medeni, asli hukuk ve sulh hukuk olmak üzere farklı mahkemelerin oluşturduğu dikkate alınmalıdır. Toplumsal düzen oluşturmada farklı yapılanma vardır. Hukuk kurallarının yaptırıcı özellikleri aşağıdaki şekilde tanımlanabilmektedir. Tüm kaideler bilimsel ve etik çerçevede olması gerekir.

- **Emredici Kurallar:** Mecburi, amir yapılması gereken, yapılmadığında suç olarak tanımlanabilecek sağlık kaideleri
- **Tamamlayıcı Kurallar:** İhtiyari, yapılması uygun ama mecburi olmayan, bir bakıma yedek kaideler
- **Yorumlayıcı Kurallar:** Tefsir edici, yorumlayıcı medikal kaideler. Yapılan işlevin fayda ve etkinliği üzerinde görüş bildirilmesi, konsultanlık işlevlerini kapsar.
- **Tanımlayıcı Kurallar:** Tarif edici, olayın laboratuvar verilerini gerekli kılmasını tanımlayan kaidelerdir.

Yaklaşımların veriye dayalı gerçekçilik temelinde olması gerekir. Kanıt düzeylerine göre tedavi/yaklaşım planı aşağıda özetlenmektedir. Hekim her medikal yaklaşımının meta analizlerle kesin doğruluğu saptanan olmadığını hastaya iletmesi, rızasını alması gerekmektedir.

A DÜZEYİ

- Ia: Randomize, kontrollü, birçok çalışmanın, META analizi ile elde edilen sonuca göre tedavi/yaklaşım
- Ib: En az bir randomize, kontrollü çalışma sonucuna göre tedavi/yaklaşım

B DÜZEYİ ÖNERİ

- IIa: Randomize olmayan, iyi tasarlanmış, kontrollü çalışma ile elde edilen sonuca göre tedavi/yaklaşım
- IIb: En az bir iyi tasarlanmış, kısmen deneysel çalışmadan elde edilen kanıtla göre yapılan tedavi/yaklaşım
- III: Karşılaştırmalı çalışmalar, korelasyon çalışmaları ve olgu sunumları gibi deneysel olmayan, tanımlayıcı çalışma kanıtlarına dayanılarak yapılan tedavi/yaklaşımlar

C DÜZEYİ ÖNERİ

- IV: Uzmanlık komite raporları, otoritelerin görüş ve/veya klinik deneyimlere, rehberlere dayanan görüşlere göre yapılan tedavi/yaklaşımlar olup olmadığı hastalara söylenmeli ve bilgilendirme ile onamları alınmalıdır.

Altın Kural: Felsefi anlamda altın kural; sana nasıl yapılmasını istiyorsan öyle davran yaklaşımıdır. Kendine verilmesini isteyeceğin ilacı ver, yapılması gerekeni yap yaklaşımıdır. Bunun dengesi zarar oluşma durumu ile kurulabilir.

Zarar oluşması durumunda hukuk devreye girmektedir. Burada ilk planda cezalandırma konusu, kısaca Türk Ceza Kanunu (TCK) çerçevesi incelenmelidir. Ceza yasasının da yeni düzenlenmesinde farklı yaklaşımlar getirilmektedir. TCK 1. Maddesinde yasanın temel ilkeleri sunulmaktadır.

Ceza Kanununun amacı TCK (Türk Ceza Kanunu: **5237 Sayılı, 26.9.2004 tarih, Resmi Gazete: 12 Ekim 2004**) 1. Maddesinde belirtilmektedir. 1 Nisan 2005 tarihinde yürürlüğe girecek Türk Ceza Kanununun amacı, sadece suçlara ceza verilme şeklinde yapılandırılmadığı, kişilerin hak ve özgürlüklerini koruyucu özelliği olduğu da, hatta suç işlenmesini önlemenin de yasal boyuta alındığını vurgulamaktadır.

- Kişi hak ve özgürlüklerini,
- Toplum barışını korumak,
- Hukuk devletini,
- Kamu sağlığını ve çevreyi,
- Toplum barışını korumak,
- Suç işlenmesini önlemektir.

Ceza Kanunundaki konu ile ilgili olabilecek bazı maddeler aşağıda sunulmaktadır.

- Kanunun açıkça suç saymadığı bir fiil için kimseye ceza verilemez
- İdarenin düzenleyici işlemleriyle suç ve ceza konulamaz.
- Kanunların suç ve ceza içeren hükümlerinin uygulanmasında kıyas yapılamaz. Suç ve ceza içeren hükümler, kıyasa yol açacak biçimde geniş yorumlanamaz.
- Suç işleyen kişi hakkında işlenen fiilin ağırlığı ile orantılı ceza ... hükmolunur.
- Ceza kanununun uygulanmasında kişiler arasında... ayırım yapılmaz ve hiçbir kimseye ayrıcalık tanınamaz.

- Bu Kanunun genel hükümleri, özel ceza kanunları ve ceza içeren kanunlardaki suçlar hakkında da uygulanır.
- Ceza sorumluluğu şahsidir. Kimse başkasının fiilinden dolayı sorumlu tutulamaz.
- Suçun oluşması kastın varlığına bağlıdır. Kast, suçun kanuni tanımındaki unsurları bilerek ve istenerek gerçekleşmesidir.
- Taksir, dikkat ve özen yükümlülüğüne aykırılık dolayısıyla, bir davranışın suçun kanuni tanımında belirtilen neticesi öngörülmeyle gerçekleşmesidir. (Malpraktis)
- Kişinin öngördüğü neticeyi istememesine karşın, neticenin meydana gelmesi halinde bilinçli taksir vardır; bu halde taksirli suça ilişkin ceza üçte birden yarısına kadar arttırılır.
- Birden fazla kişinin taksirle işlediği suçlarda, herkes kendi kusurundan dolayı sorumlu olur. Her failin cezası kusuruna göre ayrı ayrı belirlenir.
- Kanunun hükmünü yerine getiren kimseye ceza verilmez
- Yetkili bir merciden verilmesi, yerine getirilmesi görev gereği zorunlu olan bir emri uygulayan sorumlu olmaz.
- Konusu suç teşkil eden emir hiçbir surette yerine getirilmez. Aksi takdirde yerine getiren ile emri veren sorumlu olur.
- Hakkını kullanan kimseye ceza verilmez.
- Kişinin üzerinde mutlak surette tasarruf edebileceği bir hakkına ilişkin olmak üzere, açıklandığı rızası çerçevesinde işlenen fiillerden dolayı kimseye ceza verilmez.
- İnsan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için; ... bulunmaması, Gerekir.
- Çocuklar üzerinde bilimsel deney hiçbir surette yapılmaz. (Düzenlemede "deney" terimi bilimsel çalışmanın ilk aşamalarına yönelik kullanılmıştır)
- İsnat edilen ve suç oluşturan fiilin ispat edilmiş olması halinde kişiye ceza verilmez. ... İspat edilmiş fiilinden söz edilerek kişiye hakaret edilmesi halinde, cezaya hükmolunur.
- Yargı mercileri veya idari makamlar nezdinde yapılan yazılı veya sözlü başvuru, iddia ve savunmalar kapsamında, kişilerle ilgili olarak somut isnadlarda ya da olumsuz değerlendirmelerde bulunması halinde, ceza verilmez. Ancak, bunun için isnat ve değerlendirmelerin, gerçek ve somut vakıalara dayanması ve uyuşmazlıkla bağlantılı olması gerekir.

Cürüm ve Kusur farklılığı: Bir zarar oluşması durumunda suç iki farklı şekilde ele alınmaktadır; cürüm ve kusur.

Cürümde bilerek, isteyerek, zarar vermek için yapılan bir işlemdir. Bu sağlıkta nadir olarak gelişen durum olur ve bu şekilde yapan hekimlerin en azından ruhsal tedavi görmeleri gerekir.

Kusurda incelikli illiyet bağı (sebep sonuç ilişkisi) kurulmalıdır. Kusur için dikkat edilecek temel noktalar aşağıda özetlenmiştir;

- Başka türlü davranma olanağı varken, alternatif çözümler ve başka yapan varken,
- Zorunlu olmama durumunda,
- Somut olaydaki gibi davranmamak durumunda kusur oluşur.

Tıbbi zorunluluklar insana müdahaleyi gerekli kılmaktadır. Tüm bu temel hukuk sistematiği içinde insanların vücut bütünlüğüne dokunabilecek temel unsur, medikal zorunluluklar olmaktadır. Bu Anayasanın 17. Maddesinde aşağıdaki şekilde özetlenmektedir. ANAYASA MADDE 17:

- Herkes yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir.
- Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz;
- Rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz.

Hukukun üstünlüğü kavramı, bireyin haklarının üstünlüğü anlamındadır. Yasaların veya yöneten ergin üstünlüğü şeklinde yorumlanmamaktadır. Temel yaklaşım esasları aşağıda sunulmaktadır;

- Bireyin hakları önceliklidir

- Aksi ispat edilemediği sürece kişi suçsuzdur.
- Kanunun olayın olduğu dönemde suç saymadığı şey suç kabul edilemez. Soyut suç olmaz, suç somuttur, ispata dayalıdır.
- Yasalar yöneten ergin lehine yorumlanamaz

Hasta Hakları: *Hukukun üstünlüğü* hakların temel alınmasını ilke olarak benimsediğine göre, öncelikle haklar üzerinde durulmalıdır. Hasta haklarının temel başlıkları aşağıda sunulmaktadır.

- Kaliteli Tıbbi Bakım
- Seçim Yapma Özgürlüğü
- Kendi Kaderini Belirleme
- Bilinci Kapalı Hasta
- Yasal Ehliyeti Olmayan Hasta
- Hastanın İsteğine Karşın Yapılan Girişimler
- Gizlilik Hakkı:
- Onur Hakkı:
- Dini Destek Hakkı:

Hekimlerin görev ve yetkileri Tıbbi Deontoloji Tüzüğü veya Bildirgelerde tanımlanmıştır. Ayrıca malpraktis yasası ve/veya yönerge taslağında da bazı yaklaşımların gündeme geldiği görülmektedir. Aşağıda hasta ve hekim hakları özetlenmektedir.

Hekim Hakları

- Çağdaş bilimsel tıp olanaklarını uygulama hakkı
- Etik ilkelere bağlı kalma hakkı
- Baskı altında olmadan mesleğini uygulama hakkı
- Kendi değerlerine ters düşen durumlardan kaçınma hakkı
- Kendi sağlığını koruma hakkı
- Yeterli bir gelir düzeyi talep etme hakkı
- Hastayı reddetme hakkı
- Yönetmeliklere katılma hakkı
- Hekimin danışma hakkı
- İyileşme garantisi vermeme hakkı
- Yeterli zaman ayırma hakkı
- Tanıklıktan çekilme hakkı
- Tedavi yöntemini seçme hakkı

İki tarafın yaklaşımlarının hukuksal çerçeveye alınması bir bakıma sözleşmedir. Hekim ve hastanın haklarının yazılı metne dökülmesi ve karşılıklı kabulü bir sözleşme niteliğini taşımaktadır.

Sözleşmenin dayandığı noktalar: Hasta yatıştaki imzalar ve muayene olmak için randevu alma, reçete ve muayene ücretinin ödenmesi bir bakıma somut sözleşme niteliğindedir. Sözleşmeler başlıca iki temelde değerlendirilebilir.

A. Ana uyulması gereken noktalar;

- Güven
- Sadakat
- Sır saklama

B. Medikal etik ilkeler;

- Yararlılık
- Adalet
- Zarar vermeme
- Özerkliğe Saygı: (Aydınlatılmış Onam)

Aydınlatılmış onam bir sözleşme niteliğindedir. Anayasa'nın 17. Maddesinde rıza faktörünün dikkate alınması öne çıkmaktadır. Bu hekimlikte aydınlatılma ve onam almaktır. Sözleşme yapma hürriyeti vardır. Sözleşme karşılıklı yapılan anlaşmanın hukukun koruması altına almaktır. Medeni Kanun ve Özel Hukuk kapsamında istisnai sözleşme niteliğinde tanımlanmaktadır. Bir bakıma halen uygulanan yaklaşımlar, dosya çıkarma, ameliyat ve yatış formları, bir bakıma örtülü/zımni sözleşmedir. Borçlar Kanununun 19. Maddesi "*Bir akdin mevzuu, kanunun gösterdiği sınır dairesinde, serbestçe tayin olunabilir. Kanunun kati surette emreylediği hukuki kaidelere veya kanuna muhalefet, ahlaka (adaba) veya umumi intizama yahut şahsi hükümlere müteallik haklara mugayir bulunmadıkça iki tarafın yaptıkları mukaveleler muteberdir*" demektedir. Kısaca hekim ve hasta arasındaki ilişki, yasalara aykırı, kişilerin menfaatlerini zedeleyen, ahlaki olmayan ve hakaret unsurlarını taşıyan olmamalıdır.

Hastane veya kurumsal/muayenehane gibi yerlerde yönetimde kusurlu kabul edilmektedir. Sağlık kurum ve kuruluşlarında ortaya çıkan tıbbi kötü uygulamalardan birinci derecede sağlık kurum ve kuruluşu sorumludur. Medikal hizmet sorunlarında tüm iddialar gerekçe kılınmamakta, genellikle ağır hizmet kusurlarının saptanması ile dava açıldığı görülmektedir.

Bilgilendirilmiş Onam Formu: Bilgilendirilme birçok yerde farklı açılardan ele alınmaktadır. Hekimler sıklıkla medikal bilginin verilmesini anlamaktadırlar. Hukuksal açıdan ise zarar veya yan etkinin kişilere bildiri ve yazılı onayı şeklinde yorumlanmaktadır. İyi Klinik Uygulamalar yaklaşımı (*İyi Klinik Uygulamalar (GCP) Sağlık Bakanlığının 29.12.1995 gün ve 51748 sayılı kılavuzu*) içinde ise daha detaylı olarak ele alınmakta ve çalışma, araştırma açısından yaklaşmaktadır.

Pediatri temel kitabı olarak kabul edilen, Nelson Textbook of Pediatrics kitabında (Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed) USA: A. Harcourt Health Sciences Company, 2000, p.10.) belirtilen açıklayıcı model, sıklıkla klinik açıdan kullanılan bir yaklaşımdır. Bu aşağıda sunulmaktadır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU veya EŞİT SAĞLIK HAKKI (EXPLANATORY MODEL = AÇIKLAYICI MODEL)

1. Bu probleme ne ad vermektесiniz? Hastalık mıdır, bulgu mudur? Hastalık ise ne tip hastalıktır?
2. Hastalığın sebepleri nelerdir?
3. Nasıl başlamış ve nasıl gelişim göstermiştir?
4. Bedeni nasıl etkilemiştir?
5. Hastalığın şiddeti nedir? Nasıl gelişim göstermektedir?
6. Hastalıkta en çok çekindiğiniz ve korktuğunuz gelişme nedir?
7. Hastalığın oluşturduğu temel sorunlar nelerdir?
8. En uygun ve en etkin tedavi yaklaşımları nelerdir, gerekçeleriniz?
9. Tedavi yaparken çekindiğiniz veya dikkat edilmesi gerekenler nelerdir?

"Ben (veya ailesi olarak Babası/Annesi) yukarıda belirtilenleri okudum, hekiminden gerekli açıklamaları aldım, konuları/işlevi anladığımı ve kabul ettiğimi belirtirim". El yazısı ile adını soyadını yazıp, tarih atarak imzalayacaktır.

Etik Yaklaşım: Etik tanımlaması; ben ne yapmalıyım ve ne yapsam doğrudur yaklaşımlarını kapsar. Zarar veya hata yapılması durumunda hukuksal boyuta devreye girer ve etiğin ilgi alanı içinde değildir.

Uygulama sırasında insanlar ne kadar kural, rehber, töre, vicdan veya gereken eğitim almış olsalar bile etik ikilem arasında kalırlar. Bunlar sonuç olarak, retrospektif yorumlanabilirse bile, prospektif, olayın gelişimi sırasında çözümlenemeyen açık uçlu sorunlar olarak görülmektedir. Bu nedenle bir insanın yaşamdaki en önemli sorunu ikilemlerdir.

Uygulamalarda etik ikilemler (Çözümlere ulaşamayan açık uçlu sorular)

- **Özne-Eylem-Sonuç:** Her uygulamada doğal olarak uygulayan bir kişi ve uygulanan bir obje veya hasta olmaktadır. Yapılan da bir işlem, bir eylemdir. Tüm bu boyutlara bağlı olmak üzere sorunlar oluşabilir. Doğru kişi, doğru zaman, doğru yer ve doğru işlem gibi doğruların birçok parametresi birlikte olabilir veya bu

parametrelerden biri veya birkaçı istenilen boyutta veya doğru olmayabilir. Zarar unsuru oluşmadığı sürece hekimin yanılma payı olmaktadır. Komplikasyon beklenen yan etki grubundadır.

- **Gerekçeli uymama:** Bir amaç veya hedef için daha önceden planlama yapılabilir ama bazen bu yaklaşımlar yapılmayabilir veya farklı yaklaşımlar yapılmak zorunda kalınabilir. Hastalığı tedavi eden ilaç böbreklere zararlı olunca kesilmek zorunda kalınabilir. Bu bir ikilemdir, faydalı olanı kesmek zorunda kalıyorsunuz. Gerekçelendirme de ikilem yaşamaktasınız.
- **Çelişen ilkelerde seçim:** Doğrusal seçim çok kolay olmayabilir. Kanser tedavilerinde hastaya çok ağır ve yaşamsal tehlikeye atan ilaçlar mı verilmeli veya daha konservatif mi yaklaşılmalıdır? Zamanımızda bayanların meme kanseri gibi birçok yaklaşımlarda sadece hormon verilmesi gibi daha farklı yaklaşımlar yapılabilmektedir. Tedavi edelim mi, etmeyelim mi sorgusu kolay yanıtlanabilecek bir soru değildir.
- **Pratik Uygulamalar:** Uygulamalarda uzun olan mı, yoksa kısa pratik uygulamalar mı yapılmalıdır? Ateşi olan kişiye antiinfektif başlayalım mı? Bu soru devamlı sorulmakta, hatalı ilaç kullanımı bir ön yargılı yaklaşımdır. Bunu tanımlama o kadar kolay değildir.
- **Olumsuz Etkileri en aza indirmeli:** Olumsuzları en aza indirmeli sözüne evet dememek mümkün değildir, ama o nasıl yapılabilir sorgusunun cevabını bulmak zordur. Bir antiinfektif vermek istediğinizde, en zararsız, en ucuz ve en etkili olandan hangisi verilmelidir? Burada kişiye en zararsız ve en fizyolojik, biyolojik dengeyi bozmayan ilacın, yukarıdaki gerekçelerin önünde önceliği belirgindir.

Etik ilkelerdeki ikilemler (İlkeler soyut kavramlardır. Uygulamalarla somutlaşırlar)

- **OTONOMİ:** Her birey kendi hakkındaki kararını (aklı yerinde ise, çocuk ve akıl hastası veya geri zekâli değil ise) kendisi vermelidir.
 - **ANCAK** Dr ve aile farklı görüşte ise ve bireyin zararına olacak ise, bireyin kararı hukuksal geçerli değildir. Kararı hâkim vermelidir. Uygulamada sıklıkla hâkimler yetkiyi doktorlara vermektedirler.
 - **YARARLILIK:** Hasta için en iyisi seçilmelidir.
 - **ANCAK** temel yaklaşım hastanın yararı değil, öncelik zararımızın dokunmamasıdır.
 - **GÜVEN:** Hekimlikte gizlilik esastır.
 - **ANCAK:** Hasta suçlu ise ihbar edilecek midir? Hekim bildirmez ise ceza görmeli midir?
 - **YARARSIZ YAKLAŞIMLAR:** Başarısız olacak yaklaşımlar yapılmamalıdır. (Futile yaklaşım 1990, CCM)
 - **ANCAK:** Fiziopatolojik etki gözlenip gözlenmemesi kontrol edilmelidir. DNR (Do Not Resuscitate) veya RET (AMA–1974) durumu ancak hukuksal çerçevede içinde geçerli kabul edilir.
 - **ONAY:** Hastadan onay alınmalıdır. Bu bilgilendirilerek yapılmalıdır.
 - **ANCAK:** Standartlar nasıl olabilir. Hastalık yok hasta vardır. Her şartın kendi içinde özellikleri vardır. Nasıl standardize edilebilecektir?
 - **ADALET:** Haklı ve gerekçeli hasta haklarına uyum gerekir.
 - **ANCAK:** Haklar eşit olmalı ve eşit sağlık yaklaşımları prensibine uyulmalıdır. Her durum kendi içinde farklılıklar göstermekte ise, nasıl eşit yaklaşım yapılabilecektir?
 - **DÜRÜSTLÜK:** Doğru ve dürüst yaklaşım yapılmalıdır.
 - **ANCAK:** Yanlış değerlendirme nasıl belirtilebilecektir. Çünkü teknik olarak yalan söyleme (bilerek hatalı bildirim), doktorda çok nadir, ailede özellikle kanserli durumlarda sıktır.
- Hekimler her yaklaşımlarda etiksel ikilemlerini aşağıdaki sorgularla gidermeye çalışmalıdırlar.

Etiksel sorgular/İkilemler

- **Neden Yaptın?** (Neden gentamisin verip sağır yaptın? = iyileştirme amacı olmalı). Her uygulamanın bir bilimsel gerekçesi olmalıdır. Tanı verilere dayalı bir gerçekçilik denilmesinin nedeni de burada yatmaktadır. Hastalık olmadan ilaç öngörülemez.
- **Neden Yapmadın?** (Hasta olana sağır olacağı korkusu ile neden gentamisin vermedin? = gereksinimi olduğu halde). Hastaya zararlı olabileceği varsayımı ile gerekeni yapmamak bir hukuksal cezayı gerektiren yaklaşımdır. İlaç verince sorgu varsa vermeyince de sorgu olması doğaldır. Farklı seçimler bu nedenle ündeme gelmektedir.

- **Neden Hastalandı?** (Hastalığın oluşmaması için tedbir alınması gereklidir. Oluşumun nedeni açıklanmalıdır. Aşılama yapılması, bulaşmanın önlenmesi, sağlık koşullarının düzeltilmesi gibi, hastalığın önlenabilir olması dikkate alınmalıdır. Bunun gibi belirli hastalıkların yaklaşımı açısından, örneğin Polio gibi durumlarda tedbirler ve önerilerin yapılıp yapılmadığı öncelikle sorgulanmalıdır.
- **Rutin Yaklaşımlar ve Önlemler:** (Rutin Yaklaşımlar = sağlıklı kişide yapılacak yaklaşımlar, normal doğumda rutin yapılacaklar ve dikkat edilecekler, Önlemler; Sağlam çocuk kontrollerinde yapılacak aşı ve kalça çıkıklığı bakımı, karın içi kitle kontrolü gibi yaklaşımlar). Ortaya çıkan sorular tedbirlerin gözden geçirilmesi ve güçlenmesine neden olacaktır. Emniyet kemeri, takılan ile takılmayan arasındaki belirgin fark üzerine zorunlu olmuştur.
- **Eğitim/Bilgilendirme, Kültürel ve sosyal destek verilmesi:** Her bir sorun sonunda veya öncesinde bireyin bilgilendirilmesi, özellikle diyabet gibi hastalıklar hakkında eğitilmesi gereklidir. Ayrıca sosyal destek verilmelidir.

NOTLAR

1981 Lozan Bildirgesi, 1960 Tıbbi Deontoloji Tüzüğü, Hasta Hakları Yönetmeliği, Bilgilendirilme Hakkı, Tıbbi Hizmetlerin Kötü Uygulanmasından Doğan Sorumluluk Kanunu Tasarısı (Malpraktis) ve Hekimlik Mesleği Etik Kuralları gibi bazı yasal metinlerden sorumluluk konusunda dikkati çeken notlar aşağıda sunulmaktadır.

- Hastanın hekimini seçmesi ancak aynı yetkili olanlar arasında yapılabilir.
- Hastanın onayının alınması veya alınmaması hekimin hukuksal sorumluluğunu tam kaldırmaz.
- Tabip, vazifesi ve ihtisası ne olursa olsun gerekli bakımın sağlanmadığı acil vakalarda mücbir sebep olmadıkça, ilk yardımda bulunur.
- Tabip, sanat ve mesleğini icra ederken, hiçbir tesir ve nüfuza kapılmaksızın, vicdani ve mesleki kanaatine göre hareket eder. (Burada yapılan işlemlerde bilimsel veri ile gerekçelendirmenin prospektif yapılmasının önemi dikkate alınmalıdır)
- Tabip, tatbik edeceği tedaviyi tayinde serbesttir.
- Konsültan tabip, yapılan tedaviyi uygun görmediği takdirde, kanaatini konsültasyon zaptına yazmakla iktifa eder. Yapılan tedaviye müdahalede bulunamaz.
- Tabip, acil yardım, resmi veya insani vazifenin ifası halleri hariç olmak üzere, mesleki veya şahsi sebeplerle hastaya bakmayı reddedebilir.
- Tabip, kendi aralarında iyi meslektaşlık münasebetlerini idame ettirmeli ve manevî bakımdan birbirine yardım etmelidirler. Meslekle ilgili anlaşmazlıklarını, evvelâ kendi aralarında halletmeğe çalışmalı ve bunda muvaffak olmadıkları takdirde mensup oldukları tabip odalarına haber vermelişlerdir.
- Tabip, muayenehane veya laboratuvarında kendi namına diğer bir meslektaşı çalıştıramaz.
- Hasta, adalet ve hakkaniyet ilkeleri çerçevesinde sağlıklı yaşamının teşvik edilmesine yönelik faaliyetler ve koruyucu sağlık hizmetleri de dâhil olmak üzere, sağlık hizmetlerinden ihtiyaçlarına uygun olarak faydalanma hakkına sahiptir. Bu hak, sağlık hizmeti veren bütün kurum ve kuruluşlar ile sağlık hizmetinde görev alan personelin adalet ve hakkaniyet ilkelerine uygun hizmet verme yükümlülüklerini de içerir.
- Hasta; sağlık durumunu, kendisine uygulanacak tıbbi işlemleri, bunların faydaları ve muhtemel sakıncaları, alternatif tıbbi müdahale usulleri, tedavinin kabul edilmemesi halinde ortaya çıkabilecek muhtemel sonuçları ve hastalığın seyri ve neticeleri konusunda sözlü veya yazılı olarak bilgi isteme hakkına sahiptir. Kanunen zorunlu olan haller dışında ve doğabilecek olumsuz sonuçların sorumluluğu hastaya ait olmak üzere; hasta kendisine uygulanması planlanan veya uygulanmakta olan tedaviyi reddetmek veya durdurulmasını istemek hakkına sahiptir.
- Bilgisizlik, deneyimsizlik ya da ilgisizlik nedeniyle bir hastanın zarar görmesi "hekimliğin kötü uygulaması" anlamına gelir.

- Hekim tıbbi görevlerini yerine getirirken, gecikmenin hasta yaşamını tehdit edebileceği zorunlu durumlar dışında özel bilgi, beceri gerektiren bir girişimde bulunamaz.
- Hekim, kendi meslektaşları ve insan sağlığı ile uğraşan öteki meslek mensupları ile iyi ilişkiler kurar, meslektaşlarına veya tedavi ekibinin bir başka üyesine karşı küçük düşürücü davranışlarda bulunamaz.
- Danışım ve ekip çalışması sürecinin düzenli işleyebilmesi ve bir hekim hakkı olarak yaşama geçirilebilmesi için; Hasta izlemi sırasında, değişik uzmanlık alanlarının görüş ve uygulamalarına gereksinim doğduğunda, tedaviyi yürüten hekim durumu hasta ve/veya yakınlarına bildirmelidir.
- Sağlık kurum ve kuruluşlarında ortaya çıkan tıbbi kötü uygulamalardan birinci derecede sağlık kurum ve kuruluşu sorumludur.

FETUS HAKLARI

Prof. Dr. Murat Yayla

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye
myayla99@yahoo.edu.com

Her kültürün gebelik ve doğum ile ilgili çeşitli görüşleri, kalıpları vardır. Tıbbi kavramlar ise sürekli değişim içindedir. Batı toplumunda bir yandan medikal otoritenin zayıflaması, diğer yandan yasa yapıcı-uygulayıcı otoritenin gittikçe kuvvetlenmesi sonucunda, hasta-hekim ve hasta-toplum ilişkileri değişmiştir. Bu durum, kendi haklarını savunma kapasitesine sahip olmayan fetus için daha da karmaşıktır. Ulusal ve uluslararası kesin kuralların olmadığı bu konuda hekimlerin tutumlarının ne olduğunun tam olarak bilinmemesi de zaman zaman karmaşık sorunlara yol açmaktadır.

Fetus Hakları

Dünyada henüz fetus hakları konusunda imzalanmış bir belge yoktur. Birçok ülke tarafından 1989 yılında kabul edilen "Çocuk Hakları Sözleşmesi"nin 5. maddesinde fetus ile ilgili gözetme yetkisinin anne ve babada olduğu, 6. maddesinde fetusa yönelik kriminal abortusların azaltılması gerektiği ve özürlü yeni doğanların da diğer bebekler gibi haklara sahip oldukları vurgulanmış, ancak gebelik sonlandırması ile ilgili kesin yaklaşımlardan kaçınılmıştır.¹

Anne otonomisini dikkate alan toplumlarda gebelik süresince annenin istekleri ön planda tutulmaktadır.² Bu durumda anne adayları yasaların elverdiği ölçüde fetus üzerinde hak ve söz sahibi olabilmekte ve doğum öncesinde medikal olanakları kendi isteği doğrultusunda yönlendirebilmektedir. Ancak günümüzde fetal tıptaki gelişmeler (intrauterin girişimler ve tedavi seçenekleri) sayesinde fetus da bir hasta gibi tanı ve tedavi imkanlarından yararlandırılmaktadır. Diğer bir deyişle, annenin istekleri her zaman tıbbi gerçeklerle uyumlanabilmektedir. Anne hakları ile fetusun çıkarları çatışınca hekim bir ikilem ile karşılaşmakta ve çözümü zor durumlar ortaya çıkmaktadır.²

Günümüzde fetusun hakkı hangi durumlarda tartışma konusu olabilmektedir?

1. Gebeliğin sonlandırılması,
2. Cinsiyet ayrımcılığı,
3. Selektif olmayan çoğul gebelik sonlandırmaları,
4. Konjenital defektlerde 3. trimesterde gebeliğe son verilmesi,
5. Doğum öncesi tedavi edilebilir fetus hastalıkları,
6. Tedavisi deneysel düzeydeki hastalıklar,
7. Donör fetus,
8. Dondurulmuş embriyo,
9. Embriyo üzerinde laboratuvar çalışmaları,
10. Donör babalık ve taşıyıcı annelik.

Doğmamış bebek üzerinde anne mi, baba mı, çocuklar da dahil tüm aile mi söz sahibi olabilir? Yoksa toplum adına resmi otorite veya onun adına gebeyi takip eden hekim mi söz sahibidir? İşte yasalarda ve tıp çerçevesinde sınırları tam olarak belirlenmemiş bu kavramları inceleyen alan "Fetal Etik" tir. Moral kaynaklar

etik değerler ile karıştırılmamalıdır. Etik kurallar açık, net, tutarlı ve uyumlu olup, moral değerlere uygulanabilir kavramlardır. Eğer rasyonel yaklaşım sonuçları üzerinde bir anlaşmaya varılabılırsa, özellikle medikal açıdan uluslararası etik kavramının temeli de atılmış olabilir. Medikal etik moral çoğulculuktan hareket ile gerçekçi ve bilimsel temeller üzerine oturur³

Batı toplumunda geçtiğimiz yüzyılda, hastaların kendileri hakkındaki görüşlerinin öncelikle önemli olduğu, bunun en az hekimlerin düşüncesi kadar dikkate alınması gerektiği kabul edilmiştir. Diğerlerinin otonomisi olarak adlandırılabilir bu yaklaşım bizleri şu etik prensiplere uymaya mecbur etmektedir³:

- a) İnsanların değer ve inanışlarına ve bu inançlar doğrultusunda karar vermelerine saygı gösterilmelidir,
- b) Bu tercihlere müdahale edilmemelidir,
- c) İfade özgürlüğü ve gerekenin yerine getirilmesinde onlara yardımcı olunmalıdır.

Obstetrik etikte yaklaşım modelleri

1. Gebe kişinin otonomisinin tanınması: Bu modelde anne adayının hakları ve yararlanması fetusa göre önceliklidir. Anne kendisi için en uygun yaklaşımı kendisi seçer. Hekim bu karara saygı göstermelidir, ancak son karar kendi inançlarına ters düşüyor ise hastasını terk edebilir ve başka bir meslektaşına gönderebilir.^{3,4}

2. Fetusun yaşam hakkının tanınması: Fetusa zarar verebilecek her türlü girişimden annenin istek ve kararlarına rağmen kaçınılır.³

İlk yaklaşım kürtaja, cinsiyet ayırımına ve konjenital anomalili bir fetusun optimal şartlarda doğurtulmamasına izin verirken, ikinci yaklaşım hepsine karşı çıkabilmekte ve fetusu dokunulmaz kılmaktadır.

3. Hem anne hem de fetusun haklarının gözetilmesi: Fetus kendi haklarını savunabilecek yapıya kavuşmamış bir canlıdır. Kendi otonomisi yoktur. Obstetrik bakım ise yararlanma prensibi üzerine kurulmuştur. Bu nedenle gerekiyorsa fetus da bir hasta olarak kabul edilir ve bakıma gereksinim duyan bir kişiye nasıl yaklaşıyorsa ona da öyle yaklaşılır. Ancak, doğduğu zaman yaşayabilecek olan bir fetus hasta olarak kabul edilmelidir. Yaşama şansı olmayan bir fetus ise sadece annesinin özgür iradesi ile hasta olarak kabul edilebilir.^{3,4}

Yine de bazı durumlarda anne ve fetus ile ilgili çıkarlar veya sorun çözümlenmeleri ters düşebilmektedir. Anne adayının da taşıdığı fetusa karşı annelik ile ilgili moral sorumluluklara sahip olduğu unutulmamalı, belirsiz durumlarda aile bu belirsizlikten haberdar edilmeli ve kararlarını vermelerinde özgür bırakılmalıdırlar.

Karşılaşılan sorunlar

Kişi haklarının ön planda tutulduğu ABD gibi ülkelerde, fetus ile ilgili sorunlarda karar verme hakkı öncelikle annedir. Etik sınır zorlandığı takdirde, toplumsal baskı ve kamuoyu tepkisi kaçınılmaz olmakta, yapılan medikal hatalarda ise kanunlar ve onun savunucuları biraz da acımasızca devreye girmektedir. Avrupa'da ise hekim-hasta ilişkileri daha makul bir düzeyde bulunmakla birlikte bu konuda tam bir fikir birliği yoktur.⁵

Özellikle genetik bilimi ile ilgili deneyimleri az olan diğer hekimlerin kendilerine danışan hastalarını yönlendirici şekilde davrandıkları dile getirilen başka bir gerçektir. "Bu gebeliği derhal sonlandırın" veya "Doktorumuz bize başka çocuk yapmamamızı söyledi" gibi ifadeler genetik danışma merkezlerinin yabancı olmadıkları konulardandır.⁶ Hekimin görevi, başkalarının yaşamı hakkında talimat vermek yerine insanlara kendi kararlarını verebilecekleri verileri sağlamak olmalıdır. İnsanların kendileri tarafından taşınmaları gereken sorumluluğu hekimler üstlenmemelidirler.⁶

Kişiler evde veya uygun ortamda yardımsız, kendi kendine doğum hakkını kullanabilirler mi? Fetusu için tedaviyi reddeden anne mahkeme kararı ile buna zorlanmalı mıdır? İlaç-uyuşturucu bağımlılığı olan anneler son trimesterde hastaneye yatırılmalı mıdır? Alkol ve sigara bağımlılarına da böyle zorlayıcı bir uygulama söz konusu olabilir mi.⁷ İkizlerden birinde anomali saptanırsa selektif gebelik sonlandırması yapılmalı mıdır? Üçüz ve daha fazla multipl gebeliklerde fetal redüksiyon yapılmalı mıdır? Yapılacaksa fetus sayısı kaç indirilmelidir? Preimplantasyon genetik çalışma ile bir kanser geni saptanması durumunda veya olası bir psikoz riskinde aile bundan haberdar edilmeli mi veya bu blastosistin transferinden vazgeçilmeli midir? Fetüsler üzerinde bilimsel araştırma yapılabilir mi? ... Günümüzde bu gibi soruları çöğaltmek mümkündür.

Aslında gelecek nesillerin sağlıklı olmasını amaçlayan "prenatal tanı" sonrasında tek seçeneğin gebelik sonlandırması olduğu durumlarda bazıları bunun ailenin yararına bir cezalandırma olduğunu ileri sürerken, diğerleri bunun bir nevi fetus ötenazisi olduğunu belirtmişlerdir. Yüksek düzeydeki medikal bilgi birikimi belki de hastalık adayı olan bir canlıya karşı hata işlenmesine neden olmaktadır.⁷

Obstetrik yaklaşımda annenin ihtiyaçları ve istekleri ön plana çıkarken, pediatrik yönden ön planda bebeğin çıkarları düşünülmektedir. Etik kriterler bu sorunlara her zaman çare bulamamakla birlikte bazı durumlarda yardımcı olabilmektedirler. Bu nedenle prenatal dönemde olmasına rağmen fetus da bir hasta olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmeye çalışılmalıdır. O halde fetus ne zaman hasta olarak kabul edilmelidir? Buna birçok uzmanın verdiği cevap "yaşama kabiliyetini kazandığı zaman" şeklindedir. Bu kapasiteden mahrum olanların ise ancak annelerinin isteği doğrultusunda hasta olarak kabul edilebilmeleri mümkündür. Gebeliğin son trimesterinde olup yaşama kapasitesine sahip olmayan fetuslar hasta olarak kabul edilmemelidirler.^{8,9} Burada önemli olan bu tip fetusların tanılarının doğru olarak konabilmesidir. Doğru tanı, doğru etik kararlara yardımcı olur.⁵ Karar verme aşamasında yardımcı olabilecek kavramlar şunlardır:

- Konsültasyon (yapılabilecek hataları azaltır),
- Genel olarak benimsenmiş olan etik kurallara uyulması,
- Açıklamanın tam yapılması ve gizliliğe saygı gösterilmesi ,
- Benzer durumlarda verilmiş karar örneklerinin dikkate alınması,
- Süreç sonunda verilmiş olan karar veya kararların tekrar gözden geçirilmesi.²

Gebelik sonlandırmaları ve karşılaşılan sorunlar

Bu sorun yıllarca toplumları çeşitli yönden ilgilendirmiş, birçok kere tam "artık halledildi" denirken başka bir boyutta tekrar gündeme gelmiştir. Terapötik gebelik sonlandırmasının biyolojik, psikolojik, sosyolojik, politik, etik ve legal yansımaları vardır. Burada uygulayıcının tecrübesi, dünya görüşü, tıbbi eğitim düzeyi, hastasının fizik, sosyal ve psikolojik durumuna hakimiyeti, yapacağı uygulamada önemli rol oynamaktadır.¹⁰ Ayrıca bu tip kararların verilmesinde doğum uzmanının yanı sıra diğer uzmanlık alanlarının da görüşleri önem kazanabilir.¹¹ Son karar verilirken kurtarılabilecek hayatın kalitesi ve süresi, verilecek uzun tedavi uğraşı, yasal sınırlar ve toplumsal beklentiler dikkate alınmalıdır.

Chervenak ve ark¹² 1980'li yıllarda terme kadar ulaşmayacak gebeliklerde, nörolojik sekelli doğabilecek fetuslarda gebeliğin sonlandırılmasını önermekte idiler. Yine o yıllarda gebeliğin 3. trimesterinde etik olarak sonlandırılabilen anomali sadece anensefali idi¹ Daha sonraki yıllarda buna triploidinin de eklenmesi önerilmiştir.³ Bu listeye trisomi 13 ve 18 ile, alobar holoprosensefali, hidranensefali, renal agenezi, tanatoforik displaziye de ekleyenler vardır.⁴ Günümüzde, yaşama şansı olmayan bu gibi fetusların gebeliğin 3. trimesterinde bile olsalar hasta olarak kabul edilmemelerini savunanların yanı sıra, gebeliğin son trimesterinde bulunan tüm fetusların sonlandırılmalarının etik açıdan doğru olmadığını belirtenler de vardır.⁹ Ancak bu gibi durumlarda genel etik yaklaşım sonlandırma yönündedir.⁴ Eğer fetusun durumu anne hayatını tehlikeye sokuyorsa o gebelik hangi haftada olursa olsun sonlandırılmalı, annenin buna muhalefeti durumunda ise yasalar devreye girmelidir.^{3,5}

1996 yılında Hollanda'da yapılmış bir çalışmada, kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının %94'ünün 3. trimesterde gebelik sonlandığı belirlenmiştir.¹³ Geç sonlandırmaların nedeninin prenatal tetkiklerdeki yalancı negatiflikten ileri geldiği bildirilmektedir. Özellikle gebeliğin 24. haftasından itibaren yapılan sonlandırmaların yasal problemlere yol açabileceği ileri sürülmektedir.¹⁴ Diğer yandan bazı anomalilerin seyrinin zamanla değişebildiği ve geç sonlandırmaya izin verilmesi durumunda bazı lüzumsuz erken müdahale ve sonlandırmalardan kaçınılabileceği de ileri sürülmüştür.¹⁵

Anomalinin ağır değilse, gebelik haftası ileri ise, fetus sayısı birden fazla ise, gebeliği sonlandırma taraftarları azalmaktadır. Özellikle multifetal gebeliklerde selektif gebelik sonlandırmasına, birinci trimester sonlandırmalardan daha fazla muhalefet edilmektedir.¹⁶

Diğer bir sorun, evdeki hasta bir çocuğa doku transplantasyonu amacı ile planlanmış gebeliklerdir. Yedek olarak oluşturulan bu fetus hangi sınıra kadar kullanılabilir, veya uymayan HLA durumunda ne zaman sonlandırılabilir? Bu soruların cevapları gerçekten çok düşündürücüdür.^{5,17}

Fetal anomalilerin gebelik sırasında çözümlenmesi

Konjenital anomalisi olan fetusların 6 ana başlık altında sınıflandırılacakları, bunun gebelik sonlandırmasında yol gösterici olabileceği ileri sürülmüştür:¹¹

1. Tam iyileşme ihtimali kuvvetli olanlar,
2. Normale yakın hayat sürülmesine olanak tanıyan anomaliler,
3. Sürekli izleme ve veya medikal tedavi gerektirecek malformasyonlar,
4. Kalıcı ve normalin altında mental gelişim gösterecek problemler,
5. Kalıcı ağır özür ve mental defekt gösterecek problemler,
6. Hayat ile bağdaşmayacak anomaliler.

Bu tip gebeliklerin ne zaman ve nasıl sonlanacağı konusunda aşağıdaki kriterlerin dikkate alınması yol gösterici olabilir.^{3,5,18}

1. Fetus için az da olsa bir şeyler yapılabilecekse agresif (aktif) yaklaşım benimsenebilir: fetusu hayatta tutacak hiçbir şeyden kaçınılmaz, normal fetuslara uygulanan prosedür bunlara da uygulanır,
2. Fetus için hiçbir şey yapılamıyorsa agresif olmayan (pasif) yaklaşım benimsenebilir, fetus lehine hiçbir şey yapılmaz,
3. Fetus için çok az bir şey yapılabiliyorsa: aile isteğine göre pasif veya aktif izlem yapılabilir,
4. Yaşama kapasitesi kazanmadan önce gebelik sonlandırması yapılır.

Aktif yaklaşıma örnek verilecek olursa RH izoimmünizasyonunda intrauterin transfüzyon, üriner şant operasyonları, çoğul gebeliklerde selektif gebelik sonlandırmaları gösterilebilir. Deneysel yaklaşımlar ise fetus ve anne için tehlikeli olabilir ve pasif yol seçilebilir. Bilgi ve tecrübe birikimi ile zaman içinde bu örneklerin çoğalması veya mevcut örneklerin azalması beklenmelidir.⁵

Her yöntemin kendi içinde sorunları vardır. Ayrıca etik olarak doğru kabul edebileceğimiz uygulamaların bir kısmı bazı ülkelerde ekonomik ve tıbbi gerçekler ile ters düşebilmektedir. Örnek olarak, yeni doğan ünitesi olmayan birimlerde canlı doğum amaçlı immatür veya ağır prematüre olgulardaki sezaryen uygulaması verilebilir. Bu durumlarda uygun merkeze intrauterin transportun gerçekleştirilmesi etik bir yaklaşım seçeneğidir.

Sonuçta önleyici (prevantif) etik kavramı orta yolu bulmada yol göstericidir. Obstetrik uygulamada tartışma ve ikna yollarını kullanarak aile veya anne ile karşılıklı kabul görebilecek planlar üretilmeli ve uygulamaya geçirilebilmelidir.

Türkiye’de durum

Hayatın ve şahsiyetin başladığı anı belirleme imkanı var mıdır? Gerek biyolojik, gerek sosyal, gerekse hukuk açısından böyle bir sınırın belirlenmesinde fayda vardır. Türk Medeni Kanununun 27. maddesinde "kişinin şahsiyetinin" sağ olarak doğduğu andan itibaren başladığı belirtilmiştir.¹⁹ Aynı kanunda "medeni hakkın" implantasyonla başladığı da vurgulanmıştır. Yani bir embriyo dahi medeni haklara sahiptir. Anlaşıldığı gibi her fetusun, sağ doğma koşulu ile medeni haklardan istifade etmesi kanunla korunmuştur. Ancak fetusun sağ doğmasını engelleyen herhangi bir fiil (gerekli olan tedavinin yapılmaması) söz konusu ise, fetusun sağ doğma hakkı elinden alınarak, anayasal ya da medeni haklardan istifadesi engellenmiş olmaktadır.

Medeni kanun madde 524’te "Cenin sağ olarak doğarsa mirasçı olur. Ölü doğan çocuk mirasçı olamaz" denmektedir.¹⁹ Aynı kanunun 584. maddesinde: "Mirasçılar arasında cenin varsa, taksim, doğmasına bırakılır" denmektedir.¹⁹ Eğer bir fetus hasta ise medikal yönden iki seçenek vardır. Ya gebelik sonlandırılacak veya fetus tedavi edilecektir. Sonlandırmada hasta olacak diye şahıs olma yetisine sahip olan bir canlının hakları elinden alınabilmektedir. Gebeliğin bu gibi durumlarda nasıl sonlandırılacağı kanun ile belirlenmiştir.²⁰ (Nüfus Planlaması Hakkında 2827 numaralı Yasa. 1983). Ancak hangi durumlarda tedavinin mümkün olabileceği ve hangi tip gebeliklerin sonlandırılmasının gerektiği yönünde herhangi bir uyarı ve öneri yoktur. Örnek verilecek olursa, ne orta ve ne de uzun dönemde yaşam şansı olmayan anensefal bir bebek canlı doğup birkaç gün veya hafta süresince yaşayabilir. Günümüz için yaşam şansı olmayan bir bebek yine canlı doğup, kayıtlara canlı olarak geçip birkaç saat içinde beklediği gibi kaybedilebilir. Böyle durumlarda bu bebekler ve ölümlerinden

sonra anneleri mirasçı kabul edilebilir. Bu durumda gebeliğin sonlandırılması annenin dolaylı haklarına engel olurken gebeliğin devamı ve doğumdan sonra suni yaşatma çabaları toplumsal çıkarları zedeleyebilir. Demek ki kişinin "sağ" doğması yeterli olmamakta, "yaşayabilir" olarak dünyaya gelmesi gerekmektedir.

Medeni Kanun madde 298'de ise: "Mahkeme evlilik haricinde bir doğumdan haberdar olduğu veya böyle bir gebelik ana tarafından kendisine haber verildiği takdirde, çocuğun menfaatlerini sıyanet etmek üzere, hemen bir kayyım tayin eder" demektir.¹⁹ Yine Medeni kanun madde 377'de : "... veya ceninin menfaati için lüzum görülürse kayyım tayinine mecburdur" denmiştir.¹⁹ Görüldüğü gibi, gerekli olan hallerde mahkemeye, fetusu korumak amacı ile re'sen karar verme yetkisi verilmektedir.

Anayasanın 41. maddesi "Ailenin huzur ve refahı, anne ve çocukların korunması ve aile planlaması" temeli üzerine kurulduğu için, kalıtsal veya konjenital bir hastalık varlığının bu konumu tehdit edebileceği, bu durumun gebelik sonlandırması ile çözülmesi gerekebileceği ileri sürülmüştür.²⁰

Nüfus Planlaması Hakkında 2827 numaralı yasanın "Gebeliğin Sona Erdirilmesi" ile ilgili bölümüne baktığımızda: "Gebeliğin 10. haftasına kadar annenin sağlığı açısından tıbbi sakınca olmadığı takdirde istek üzerine rahim tahliye edilir" denmektedir.²¹ Aynı yasa "gebelik süresi 10 haftadan fazla ise rahim, ancak, gebelik annenin hayatını tehdit ettiği veya edeceği veya doğacak çocuk ile onu takip edecek nesiller için ağır maluliyete neden olacağı hallerde doğum ve kadın hastalıkları uzmanı ve ilgili daldan bir uzmanın objektif bulgulara dayanan gerekçeli raporları ile tahliye edilir" diye devam eder. Kanun maddesinde daha sonra özetle "acil durumlarda kadın hastalıkları ve doğum uzmanının tek başına da bu kararı verebileceğinden" bahsedilmekte, ancak "işlem sonrası 24 saat içinde gerekli belgeleri hükümet tabipliği veya sağlık müdürlüğüne ivedi olarak ulaştırması" gerektiği vurgulanmaktadır. Acil duruma yol açacak şartlar, müdahale yeri ve koşulları, belgelendirme gibi konular ilgili tüzükte yer almıştır (*Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük*).²² Kişinin kendisi ve evli ise eşi bir izin belgesi imzalamış olmalıdırlar. Acil durumlarda izin şartı aranmamaktadır. Bu tüzükte yer alan 2 sayılı listede 10. gebelik haftasından sonra rahim tahliyesi (gebelik sonlandırması) gerektiren hastalıklar ve durumlar 14 madde halinde belirlenmiştir.

Özetleyecek olursak: eğer bir gebelik ürünü anne adayının hayatına veya onun hayati organlarından biri için tehlike oluşturuyorsa, kadının gebe kalmamasını gerektiren bir hastalık varsa, genetik geçişi önlenemeyen bir hastalık söz konusu ise, anne sağlığı ciddi şekilde tehlikede ise taşınan fetus tıbben alınabilir. Ayrıca fetusun normal gelişimini tamamlamasının mümkün görülmediği, ağır bir maluliyet ile doğacağı kesin olarak saptanırsa, bu durumda yine tıbbi tahliye yapılabilmektedir. Düzenlenmiş olan bu yasada tıbbi tahliye için bir "sınır" verilmemiştir. Gebeliğin herhangi bir döneminde tahliye yapılabilmektedir.

Nüfus Planlaması Hakkında 2827 numaralı yasanın 468. maddesinde özetle "... kadının rızası olup ta, çocuk eğer 10 haftadan fazla ise ve çocuğu düşürmede hiçbir zaruret yoksa, düşürtene 2-5 yıl hapis cezası ve aynı ceza kadına da verilir" denmiştir . Madde 469'da ise: "Eğer bir kadın 10 haftadan fazla olan çocuğunu kendi isteği ile düşürürse, ona 1-4 yıl hapis cezası verilir" denmiştir. Anayasal ve kanuni hak ve sorumluluklar dikkate alındığında, yasalarımızda fetusun gebeliğin daha ilk günlerinden itibaren koruma altına alındığı anlaşılmaktadır.

Günümüzde fetus ile ilgili mediko-legal ve etik problemlerin gebeliğin daha çok 10. haftasından sonra yaşandığı göz önüne alınırsa, gerek ilgili yasanın, gerekse ilgili tüzüğün yeterliliği tartışmalıdır. Bilindiği gibi, ilgili tüzük içinde yer almayan maddelere dayanılarak medikal yönden haklı veya haksız şekilde birçok gebelik sonlandırılmakta, etik yanlışlar yapılmaktadır. Yasanın gebeliğin sonlandırılması bölümünde yer alan bazı maddelerin yoruma açık olması medikal uygulayıcıya zaman zaman geniş hareket alanı yaratmaktadır. Bunların başında gelen "Doğum ve Kadın Hastalıklarına ait Nedenler" ile "Konjenital Nedenler" günümüz için yetersiz hatta hatalı kalmışlardır^{23,24}. Yasanın sınır koymadığı veya koyamadığı bu durumda "fetal etik" devreye girmelidir. İlerleyen senelerde, yeterli bilgi birikimi de sağlandıktan sonra, birçok yönden kavram kargaşası yaratan bu gibi durumlar için yeni bir yasal düzenleme yapılmalıdır.

Ülkemizde gebeliğin 3. trimesterinde prenatal tanı sonrasında yaşamla bağdaşmadığı düşünülen, ağır malformasyonu olan fetusların gebeliğin sonu beklenmeden sonlandırıldıkları bildirilmiş, hatta bir kısmının doğum eylemi sırasında feda edildikleri anlaşılmıştır²⁵. Nitekim anomali olgularının büyük bir bölümünde müdahale edilen gebelik haftası literatürde etik olarak benimsenenden daha ileridedir²⁵. Yapılmış olan çalışma ve olgu sunumlarından, fetusun yaşam olasılık sınırı olarak 26-28 gebelik haftalarının alındığı, bu haftalara kadar olan süre içinde gereken olgulara gebelik sonlandırmasının daha rahat yapıldığı anlaşılmaktadır.²⁵

Ülkemizdeki farklılığın sebebi, birçok yeni doğan ünitesinde 28. haftadan önce fetal yaşam şansının (olasılığının) düşük olması ve gebeliklerin buna güvenilerek geç dönemde de sonlandırılabilmesidir. Ayrıca ultrasonografi ile izlemeye rağmen bazı anomalilerin saptanma yaşının abortus sınırını geçmesi, bu durumda prenatal tanıyı yapan hekim ve başından beri böyle bir durumla karşılaşmak istemeyen ailenin gebeliğe devam etme ile sonlandırma arasında ikilem yaşamasına neden olmaktadır.²⁴ Aslında erken doğurtulma ile bebeğin yaşam şansı azaltılarak bir nevi ölüme sebep olunmaktadır. Dolayısı ile, özellikle abortus sınırı olarak kabul edilen 22. gebelik haftasından sonra, fetusun sağ ve sağlıklı, doğru zamanda ve doğru yöntemle doğurtulması hakkı bir şekilde ihlal edilmektedir.²⁴ Yine de bazı merkezlerimizde gebeliğin son trimesterinde postpartum tedaviye olanak sağlayacak medikal girişimlerin yapıldığı ve ailelerin isteğine rağmen gebeliğe müdahale edilmediği de yapılmış olan yayınlardan anlaşılmaktadır.²⁵ Bulunan her türlü malformasyon veya defekt öncelikle sonlandırma seçeneğini akla getirmemeli, tam tersine öncelikle bir tedavi şansının olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer, yaşamla bağdaşmayan anomaliler bir gerekçe olarak gösterilmek istenirse, ki bunların sayısı zannedildiği kadar fazla değildir, bu anomalileri daha erken gebelik haftalarında tanıyabilmek olasıdır. Bu nedenlerle, ülkemizde özellikle obstetrik ultrasonografi eğitimi ve tarama programları desteklenmeli ve geliştirilmelidir.²⁶

Ülkemizde fetal etik konusunda yapılması gerekenler

Yasalarımıza dikkat ettiğimizde, tıbbi tahliye için bir sınır verilmediği ortaya çıkmaktadır. Yapıldığı ilk yıllarda iyi niyetli bir yaklaşımla tamamen anne mortalitesini azaltmak amacı ile yapılmış olan kanuni düzenleme, günümüzde yaşam şansı bulabilecek fetusların evrensel boyutta kabul edilemeyecek bir şekilde zamansız sonlandırılmalarına olanak tanımaktadır. Bu nedenle ülkemizdeki doğru ve yanlış uygulamalar ortaya çıkarılmalı, mevcut yasal durum ve yarattığı sakıncalar ilgili platformlarda vurgulanmalı, dünyadaki gelişmelere paralel olarak yeni bir yasa taslağı ile ulusal gebe takip programı hazırlanmalı, yürütme yöntemi şu şekilde yapılandırılmalıdır.²³⁻²⁶

1. Gerek temel gerekse tıp eğitimi sürecinde fetal etik konusu tüm öğrencilere vurgulanmalıdır.
2. Her fetus sağ ve sağlıklı doğma hakkına sahip olduğundan, gebelik sırasında rutin takip hizmeti ülke gerçekleri doğrultusunda standardize edilmeli, anne ve fetus sağlığı üst düzeyde tutulmalıdır.
3. Gebelik takiplerini yapacak kişilerin sürekli eğitimi sağlanmalıdır.
4. Üniversite, eğitim hastaneleri ve bölge hastanelerinde mutlaka bir "Perinatoloji Ekibi" oluşturulmalı, ekipte yer alacak uzmanın sahip olması gereken bilgi ve beceri düzeyi tanımlanmalıdır.
5. Klinik yaklaşımda olayı belirlemek, analiz etmek ve çözmek ancak etik konsültasyon ile mümkündür. Sonlandırma yapılacak kliniklerde mutlaka etik bir kurul oluşturulmalıdır.
6. Her gebelik sonlandırması olgusu gerekçe ve dokümanları ile, önce bölgesel, daha sonra ulusal bir merkezde toplanmalıdır. Bu yöntemle kanun ve etik kurallar çalıştırılarak fetusun hakları korunmalıdır. Bildirimde bulunmayanlar için ağır müeyyideler konulmalıdır.
7. Merkezi otorite, sivil toplum örgütleri ile işbirliği halinde olmalıdır.
8. Nüfus Planlaması Hakkındaki Kanununun 5. maddesine dayanılarak hazırlanmış olan 1983 tarihli "Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük" yeniden düzenlenmelidir. Bu tüzüğün 4. bölümündeki "2" sayılı listede yer alan "rahim tahliyesini gerektiren hastalıklar ve durumlar" bölümüne fetusu ilgilendiren diğer maddeler eklenmeli, gereksiz olanlar çıkarılmalı, tıptaki olası gelişmeler göz önüne alınarak yeni düzenlemeler yapılmalıdır.

Sonuç

Gebelik bir bütündür ve anne ile fetus bu bütünün parçalarıdır. Anne ve fetus ayrı hakları olan iki ayrı kişi olarak ele alınmamalıdır. Fetusu koruyacak her türlü girişim gebelikte öncelikle annenin kararlarına saygı gösterilerek yapılmalıdır. Anne adaylarının sağlık, kişilik ve insanlık hakları gebelik sonuna ertelenmemelidir. Prenatal tanı ile ilgili yapılabilecek her şey fetusun yaşama sınırından önce tamamlanmış olmalıdır. Ancak gerektiğinde anne adayına taşıdığı fetusa karşı kişisel sorumlulukları olduğu hatırlatılmalıdır. Yaşam sınırını geçmiş her fetus artık hasta olarak kabul edilmeli ve ailenin gebelik sonlandırması yönündeki telkinleri ön plana çıkarılmamalıdır. Kısa ve uzun vadeli yeni tedavi yöntemleri iyi bilinmeli, çözümü olan durumlarda yanlış endikasyon ile gebelikler sonlandırılmamalıdır. Her türlü karar öncesinde konsültasyon ve etik kurul danışmanlığına baş vurulmalı, disiplinler arası işbirliği sağlanmalıdır.

Fetusu korumanın yolları: uygun yasal düzenleme ve denetim mekanizmalarının işletilmesi yanında, eğitim programları ile kadının durumunun iyileştirilmesi, annelik ve çocuk sağlığı programlarının yaygınlaştırılması, gebelik komplikasyonlarından korunmayı amaçlayan araştırma ve hizmetlerin desteklenmesinden geçmektedir. Özellikle doğum hekimlerin unutmamaları gereken nokta, prenatal tanı ve gebelik sonlandırması işlemlerini yapabilecekleri, bunların hepsinin günümüz şartlarında yasal olabileceği, ancak etik olarak kabul görmeyebileceğidir.

Kaynaklar

1. Implementation Handbook for the Convention on the Rights of the Child. Unicef 1999, pp: 1-315
2. Elias S, Annas GJ: Ethical and legal issues. In Gleicher N (Ed) Principles and practice of Medical Therapy in Pregnancy. Appleton&Lange, Norwalk 1998, pp:207-12
3. Chervenak FA, McCullough LB: Ethical issues in obstetric ultrasound. In Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S (Eds) Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Little Brown&Comp, Boston 1993, pp: 277-83
4. Chervenak FA, McCullough LB: Ethical issues in the diagnosis and management of genetic disorders in the fetus. In Milunsky A (Ed) Genetic Disorders and the Fetus. 5th Ed. The John Hopkins University Press Baltimore 2004; pp: 1135-63
5. Fletcher JC, Wertz DC: Ethics and decision making about diagnosed fetal anomalies. In Evans MI (Ed) Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis Appleton Lange, Norwalk 1992, pp: 289-97
6. Genç Z, Erdemir AD: Genetik Sorunlar ve Tıbbi Etik. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1997, s:29
7. Uzel İ: Perinatal tanının etik yönü. III. Perinatoloji Kursu. Kurs Kitabı, Adana 1996, s: 107-10
8. Chervenak FA, McCullough LB: Ethical implications for early pregnancy of the fetus as patient: a basic ethical concept in fetal medicine. Early Pregnancy 1995; 1: 253-7
9. Samsioe G, Abreg A: Ethical issues in obstetrics. Int J Fertil Menopausal Stud 1996; 41: 284-7
10. Belhassen W, Pons JC, Fournet P, Frydman R: Problemes médicaux et éthiques posés par le diagnostic anténatal d'une amputation distale d'un membre. [Abstr: Medical and ethical problems posed by the prenatal diagnosis of distal absence of a limb] J Gynecol Obstet Biol Reprod 1992; 21: 475-8
11. Pinter A: Hippokratesz vagy Taigetosz: Etikai dilemmák az újszülöttsebeszetben. (Abstr: Hippocrates or Taigetos - Ethical dilemmas in neonatal surgery). Orv Hetil 1996, 21: 115-9
12. Chervenak FA, Farley MA, Walters L, Hobbins JC, Mahoney MJ: When is termination of pregnancy during the third trimester justifiable? N Engl J Med 1984; 310: 501-4
13. Bosma JM, van der Wal G, Hosman-Benjaminse SL: Late zwangerschapsafbreking in Noord-Holland. II Zorgvuldigheid vooraf en toetsing achteraf. (Abstr: Late pregnancy interruption in Noord-Holland. II. Carefulness before and review afterwards). Ned Tijdschr Geneesk 1996; 16: 605-9
14. Gevers S: Late termination of pregnancy in cases of severe abnormalities in the fetus. Med Law 1998; 17: 83-92
15. Dommergues M, Benachi A, Benifla JL, des Noëttes R, Dumez Y: The reasons for termination of pregnancy in the third trimester. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 297-303
16. Evans MI, Drugan A, Bottoms SF, Platt LD, Rodeck CA, Hansmann M, Fletcher JC: Attitudes on the ethics of abortion, sex selection, and selective pregnancy termination among health care professionals, ethicists, and clergy likely to encounter such situations. Am J Obstet Gynecol 1991;164: 1092-9
17. Elmas İ, Soysal Z, Tüzün B. Fetusun bilimsel araştırma ve transplantasyon amaçlı kullanımı: Tıbbi, hukuki ve etik sorunlar. Perinatoloji Dergisi 2000; 8: 65-8
18. Chervenak FA, McCullough LB: An ethically justified, clinically comprehensive management strategy for third-trimester pregnancies complicated by fetal anomalies. Obstet Gynecol 1990; 75: 311-6
19. Oğuzman K, Akyol Ş, Özakman HC. Medeni Kanun-Borçlar Kanunu-Tatbikat Kanunu. 5. Bası Filiz Kitapevi, İstanbul 1993, s: 11-175
20. 1982 TC Anayasası. Şahin S (Ed) Ankara Savaş Yayınları 1986; 115-215
21. Nüfus Planlaması Hakkında Kanun (2827). Sağlık Mevzuatı - Sağlık Personelini İlgilendiren Hukuk Kuralları. Hacettepe Yayın Birliği, Ankara 1984, s: 530-41
22. Rahim tahliyesi ve sterilizasyon hizmetlerinin yürütülmesi ve denetlenmesine ilişkin tüzük-1983. Sağlık Mevzuatı - Sağlık Personelini İlgilendiren Hukuk Kuralları. Hacettepe Yayın Birliği, Ankara 1984, s: 548-55
23. Şen C, Yayla M, Danişmend N. Doğmamış bebeğin hakları ve sağlığı. (Komisyon Raporu) 1.İstanbul Çocuk Kurultayı İstanbul Çocuk Raporu.2000: 193-205
24. Şen C, Yayla M: Fetal Etik. Çocuk Hakları Toplantıları. İst Tabip Odası. Haziran 2000: 95-103
25. Yayla M, Şen C: Doğmamış bebeğin tedavi hakkı ve fetal etik. Çocuk Forumu 2000; 3: 18-22
26. Yayla M, Şen C. Adli Tıp ve fetal etik kavramı. Klinik Adli Tıp 2001; 1: 67-77

RIGHTS OF A PHYSICIAN

E. Chandraharan, S Arulkumaran

Division of Obstetrics & Gynaecology, St.George's Hospital Medical School, University of London
sarulkum@sghms.ac.uk

Rights of a Physician has to be justified by the claim which has to be accepted legally and morally. The rights should not conflict with obligations. Mary Warnock in 1998 defined the right of an individual is misunderstood and there is an increasing tendency to believe that everything desirable may be claimed as a right. This may be true by many in the society including patients. However there are some limitations when it comes to a Physician. Rights are not ideals or benefits and privileges. Rights lead to beliefs that it is an entitlement. If it is not provided it leads to adversarial and confrontational attitudes. One has to distinguish between individuals rights versus community's rights and privileges.

The medical profession is unique as it is a service provision dedicated to the healing of patients based on a fiduciary doctor-patient relationship. There is an obligation for doctors to do the utmost in caring for patients. It allows the sick to claim their right to humane and dignified care from doctors. The profession is based on the principles of non-maleficence, beneficence, autonomy and justice. However, the rights of the physician are ill defined. In some way it is defined by health care policies in societies and in the institutions in which they serve. The evolution of a doctor-patient relationship defines the rights of the physician as well. The patient starts as a stranger or person in need who needs target of interventions. If the interventions result in a satisfactory outcome there are no complaints. Should there be any unintended outcome then there could be a potential for medical litigations and the concerns regarding the physician's rights. This may bring about a malpractice claim against the physician which is the right of the patient. The patient might claim a breach of duty as resultant harm caused by treatment. To avoid such encounters if the physician feels that there could be a possibility of harm then could the physician refuse treatment? It is acceptable to refuse treatment on clinical grounds should there be a possibility of very poor outcome despite treatment. It is also possible for the physician not to provide treatment if that particular act is against his conscience e.g. termination of pregnancy. When it comes to abusive or difficult patients and patients who are non-compliant to treatment, whether the physician has the right not to treat is debatable. Similarly, in an unknown place a Good Samaritan act is done by the physician, but is there a right by the physician not to act and provide the needed treatment? There are often conflicts e.g. perineal reconstruction for cosmetic reasons or magnetic resonance imaging for head injury where the patient has no symptoms or signs but still he or she insists on such an investigation. Similarly, there might be arguments for treatment which is well and over what is necessary e.g. hysterectomy for contraception. There are always unreasonable expectations of the patient in certain settings such as elective surgery and in cosmetic surgery. However, this is limited when it comes to emergency surgery.

The physician's right can be well defined in certain circumstances like abortion, euthanasia, capital punishment, reproductive technologies, genetic technologies and clinical experimentation. The place where there is difficulty in judging where the physician has a right is when it is concerning abusive or difficult patient, those who have behavioural problems, those who have drug addiction, those who have personality disorders and in those who have demanding or unreasonable forms of treatment. In these situations one should try to provide the treatment or alternative arrangements should be made available. Here again the patient's right overcome that of the physician's rights. The rights might come under the scrutiny of ethics and law. In terms of law it seeks to educate and regulate by announcing a minimal standard of conduct. It looks mainly at due

process. It establishes negative sanctions for ignoring the standard, which has the power of official coercion. On the other hand ethics extends beyond the law to prescribe

desirable conduct and articulate ideas and virtues to which we should aspire. Ethical sanctions are generally non-coercive and include the praise or blame of colleagues or others. The power resides primarily in the strength of reasoning, unaccompanied by state endorsement. Respecting law is an important moral duty and therefore legal cases have ethical relevance. For example, what is legally permitted may not be ethically justifiable in certain cases. In terms of Good Samaritan acts the doctor has no legal obligation to attend to a victim in medical emergencies. However, it is a humanitarian obligation to provide the necessary care. If you accept the existence of an ethical duty of care in emergency situations, this raises concerns about the physician's ability to provide an adequate standard of care. In most cases a doctor who provides emergency treatment in a place without adequate medical facilities may be protected from liability for any death or injuries cause, unless they are the result of gross negligence.

The physicians should exercise professional judgement in providing the highest quality of medical care possible. They should exercise conscience in medical practice and terminate or decline any therapeutic relationship. They should exercise freedom from conflict of interest, e.g. financial, corporate, social and political. One could conclude that the physicians do have rights. In exercising those rights it is the responsibility of the physician to act as the patient's primary advocate. Despite this there might be difficult situations and it is useful to consider and consult a colleague's opinion and to act collectively. At certain times it may be necessary to enter a legal process in order to establish the legal right of the physician.

ADLÎ TIP'TAN NELER ÖĞRENDİK?

Uzm. Dr. Nur Birgen

Adlî Tıp Kurumu 3.Adlî Tıp İhtisas Kurulu Başkanı
doktornur@e-kolay.net

ÖZET

Türkiye’de tıbbî uygulama hataları hakkında görüş veren resmi bilirkişiler, Adlî Tıp Kurumu ve Yüksek Sağlık Şurası’dır. 4810 sayılı Adlî Tıp Kurumu Kanununda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun’un yürürlüğe girmesinden sonra, Adlî Tıp Kurumu’na tıbbî uygulama hatalarıyla ilgili olarak gönderilen dosyaların tümü 3. Adlî Tıp İhtisas Kurulu tarafından değerlendirilmeye başlamıştır.

Perinatoloji alanında da C.Başsavcılıkları ya da mahkemelere iletilen şikayetlerin soruşturmaları yapılırken sağlık personellerinin kusurlu olup olmadıkları yönünde Kurulumuzun görüşlerine başvurulmaktadır.

Bu sunuda kusur sorulan dosyalarda inceleme yapılırken Kurulumuzca hangi noktaların göz önüne alındığı belirtilerek konuyla ilgili üç olgu sunumu yapılmış ve alınması gereken tedbirler vurgulanmıştır.

5.1.1961 tarihli ve 224 sayılı "Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Hakkındaki Kanun"da, tıbbî hizmetler: "İnsan sağlığına zarar veren çeşitli faktörlerin giderilmesi ve toplumun bu faktörlerin etkisinden korunması, hastaların tedavi edilmesi, bedenî ve ruhi yetenek ve melekeleri azalmış olanların işe alıştırılması için yapılan faaliyetler" olarak tanımlanmıştır.

Tanımda belirtilen tıbbî hizmetlerin sunulması sırasında görevli sağlık personelinin kusurlu hareket etmesi sonucunda tıbbî uygulama hataları ortaya çıkmaktadır.

Türkiye’de tıbbî uygulama hataları hakkında görüş veren resmi bilirkişiler, Adlî Tıp Kurumu ve Yüksek Sağlık Şurası’dır. 4810 sayılı Adlî Tıp Kurumu Kanununda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun’un yürürlüğe girmesinden sonra, Adlî Tıp Kurumu’na tıbbî uygulama hatalarıyla ilgili olarak gönderilen dosyaların tümü 3. Adlî Tıp İhtisas Kurulu tarafından değerlendirilmeye başlamıştır.

Kurulumuzca bu tipte dosyalar incelenirken öncelikle yapılmış olan müdahalenin hukuka uygunluğu araştırılmaktadır. Bir müdahalenin hukuka uygun olabilmesi için:

- Müdahalede bulunan kişinin buna yetkili olması,
- Müdahalenin mesleğin gereklerine uygun yürütülmesi,
- Aydınlatma ve rıza,
- Rızanın bulunmadığı durumda genel sağlığın korunması gibi daha üstün bir kamusal yarar olması gerekmektedir.

Tıp Fakültesi’nden mezun olmamış kişinin hekimlik yapması, ebe olmayıp köyde doğum yaptırdığı için ebe olarak tanınan kişinin müdahalesi, eczacının enjeksiyon yapması gibi durumlarda müdahalede bulunan kişinin buna yetkili olmaması ortaya çıkmaktadır.

Aydınlatma, müdahalenin hukuka uygun olmasının diğer bir şartıdır. Genellikle hekimler hastalarını tespit ettikleri tablo ve ortaya çıkabilecek sonuçları ile ilgili olarak yeterince bilgilendirmediklerinden müdahale sonucunda kabul edilebilir risk sınırları içinde bir komplikasyonla karşılaşılması durumunda dahi hastalar şikayetçi olmaktadır. Yeterince detaylı aydınlatma sonrası hastanın o müdahale için rızasının (onam) alınması genellikle ihmal edilen önemli bir nokta olup bunun kayıt altına alınması da unutulmamalıdır. Rızası alınan kişinin reşit olması ve hukukî ehliyetini etkileyecek derecede bir aklî arıza içinde bulunmaması gerekir.

Kayıtların düzgün tutulması, tıbbî belgelerin ve grafiplerin düzgün arşivlenmesinin hekimin en büyük sigortası olduğu akıldan çıkartılmamalıdır.

3. Adli Tıp İhtisas Kurulu'nun değerlendirmelerinde, müdahalenin kusurlu olup olmadığı araştırılırken, eksik tetkik yapılması veya hiç yapılmaması ve tanının yanlış konulması, tedavi kusurları başlığı altında yanlış tedavi uygulanması, takip, dikkat, özen eksikliği, yerleşik uygulama ile bağdaşmama göz önüne alınmakta olup müdahale eksiklikleri başlığı altında da uzmana haber vermemek, sevk hatası, hastanın yatırılmaması, icapçı hekime ulaşılamaması veya gelmemesi, hastane şartlarının elverişsiz olması gibi hususlar değerlendirilmektedir.

Perinatoloji Bilim Dalı olgularından Kurulumuza kusur araştırılması için gönderilenler, gebelik sırasında fetusta mevcut meningomyelose gibi hastalıkların tespit edilememesi, Down Sendromu'nun tanısının konulamaması, ekstremitte yokluklarının değerlendirilememesi, kongenital kalp hastalıklarının tespit edilememesi gibi olgulardır. Bu konularla ilgili olarak üç olgu örneği aşağıda sunulmuştur.

OLGU 1:

- Küçüğün hastalığının oluşmasında doktor hatası bulunup bulunmadığı sorulmaktadır.
- Anne, Eylül 2001 tarihinde hamile olduğunu öğrendiğini ve gebeliğinin 3(üç)üncü ayından son ayına kadar düzenli olarak Dr....'ın özel muayenehanesine kontrole gittiğini, bebeğin doğumda hidrosefali ve meningomyelose hastalıklarının olduğunun ortaya çıktığını, takip eden doktorun bu patolojileri tespit edemediği ve kendilerine söylemediğini, şikayetçi olup tazminat davası açtıklarını beyan etmektedir.
- Hekimin savunmasında, annenin hamileliğinin ileri döneminde kontrol için başvurduğu, hamileliğinin son ayında gelmediği, hekim olarak kendisinin hamile kadınlarda araştırılan tetkikleri istediğini, test sonuçlarının normal çıktığı, mevcut hastalığa ilişkin başka testlerin gerekmediğini ifade ettiği kayıtlıdır.

• Dr....'a ait reçete kağıdına yazılmış hasta takiplerinde:

11.01.2002 tarihinde ilk muayene

USG: 17-18 hf. olarak ölçüldüğü BPD 40 mm,

TA:110/70 mmHg, şikayet olmadığı, triple test ve gebelik rutinlerinin istendiği

08.02.2002 3'lü test normal, USG 22 hf. BPD 54 mm. normal obstetrik bulguları olan kız bebek

06.03.2002 BPD 'de 26 haftayla uyumlu, sorun olmadığı,

02.04.2002 USG' 28-29 haftalık BPD 73 mm. amnion mayii normal kayda değer patoloji olmadığı,

02.05.2002 USG 32 hf. + 3 gün BPD 81-81 mm., patolojiye rastlanılmadığı

• Hastane kaydı:

01.06.2002 günlük kayıt: 25 yaşında, G1P0C0A0, miadında sancılı gebelik, SAT 08.09.2001, TDT 16.06.2002, 37 haftalık gebelik, TA:120/60 mmHg, 17.30'dan itibaren travay takibinin yapıldığı kayıt edildiği, NST normal olduğu,

02.06.2002 günü 08.43'de NSD olarak doğumu gerçekleştirdiği, 3000 gr. ağırlığında 50 cm. boyunda BÇ 44 cm. kız bebeğin doğduğu,

• Yenidoğan'ın muayenesi:

genel durumu orta, ön fontanel ileri derecede hidrosefalik, lomber bölgede 3-4 cm.lik meningesel, Moro +/-, yakalama +/+, ayak hareketleri minimal,

• Tetkikler:

Kranial USG'de, semilobar holoporensfali, korteks kalınlığı lateralde 12 mm. posterior fossa ileri derecede küçük olduğunun rapor edildiği, spinal CT ve kranial CT çekildiği hidrosefali ile uyumlu görünüm mevcut olduğu,

• **Tedavi:**

19.06.2002 'de V-P şant takıldığı, 26.06.2002'de meningomyelosele onarımı yapıldığı, 27.06.2002 'de şant revizyonu yapıldığı, daha sonra birçok kez yatırılarak şant revizyonu ve enfeksiyonu nedenleriyle tedavi edildiği,

• **3. Adli Tıp İhtisas Kurulu'nun kararında,**

USG'de 3.06.2002 tarihli kranial BT'sinde ileri düzeyde hidrosefalinin görüldüğü, hidrosefalik olarak doğan bebeğin patolojisinin gebeliğin 20 haftasından sonra tespitinin gerektiği, 29-32 haftalarda meningomyelosele ve hidrosefaliyi tespit edemeyen hekim Dr.'ın kusurlu olduğu bildirilmiştir.

OLGU 2:

• **Dr.....'nın kusuru sorulmaktadır.**

• Şikayetçi ifadesinde, 2002 yılının Mart ayında hamile kaldığını, Dr.....'nın muayenehanesine gittiğini, 1 aylık hamile olduğunu söylediği, her ay normal olarak kontrollerine devam ettiğini, ancak 8.ayda çocuğun boynunda şişlik olduğunu söyleyip Çapa Tıp Fakültesi'ne sevk ettiği, burada çocuğun özürlü olduğunu söyledikleri, sezaryenle ile çocuğunun alındığını, kendisine normal hamile olduğunu söyleyerek karnında bulunan çocuğun ölmesine sebep olan Dr.'den şikayetçi olduğunu belirttiği,

• Dr.....'ın ifadesinde; ".... Hamileliği döneminde birkaç kez muayene ettiğim hususu doğrudur. Ancak aylık periyotlar halinde düzenli olarak muayene ettiğim bir hastam olduğu iddiası doğru değildir. Hamileliğin başlangıcında muayene ettim. Diğer muayeneyi ilk muayeneden yaklaşık 2-3 ay sonra yaptım. Bu aşamada "Çocuğun ensesinde bir şişlik" olarak belirtilen anomali de oluşmadığından USG'de o anda görülmesi mümkün değildir. Şikayetçi daha sonra yine 2-3 ay sonra ve gebeliğinin 8. ayında muayene için gelmiştir. Bu muayene sırasında anomaliyi tespit ettim. Muayenehanemde hırsızlık olayı sebebi ile bilgisayarımında bulunan hastalara ait bilgi ve kayıtlar kaybolmuştur...." beyanında bulunduğu,

• **Tıbbî belgeler:**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın Prenatal Tanı ve Tedavi Ünitesi'nin 1.11.2002 tarihli II.Düzyer USG raporunda, "35 hafta 4 günlük, amnion sıvısı miktarı artmış, fetal kardiyak aktivite var, BPD:81, BÇ:308, USG ile saptanan GH:34, başvuru nedeni: 1.düzyer USG'de anomali, yorum: diafragma hernisi, ensefalosele ve ekstremiter deformasyonu saptandı. Mide batin boşluğunda ancak karaciğer toraks boşluğu içerisinde izleniyor, kalp sola deviyer ve deplase durumda sağ elde oligodaktili/ulna ve radius hipoplazik ve tek parmak görünüyor) diğer ekstremiteler normal, karyotip analizi önerildi. Çocuk Cerrahisi konsültasyonu planlandı" kayıtlı olduğu,

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın Prenatal Tanı ve Tedavi Ünitesi'nin 4.11.2002 tarihli II.Düzyer USG raporunda, "Gebelik haftası 36, USG ile saptanan GH: 34, fetal kardiyak aktivite var, diafragma hernisi, ensefalosele, oligodaktili, ulna radius hipoplazik, karyotip analizi önerildiği, çocuk cerrahisi konsültasyonu planlandı" kayıtlı olduğu,

SSKHastanesi'nin G1 P0, SAT:25.2.2002 ÇKS:(-), 10.1.2003 tarihinde sectio ile 2600gr.ağırlığında ensefalosele, pulmoner agnezi ve sağ kol deformitesi olan, IUMF erkek bebeğin doğurtulduğu,

Sitogenetik Analiz raporunda, "materyal gelişer 4.11.2002, incelenen materyel: kordon kanı, yorum: fetal kromozom analizinde herhangi bir sayısal ya da gros bir yapısal kromozom anomali saptanmadığı"

• **3. Adli Tıp İhtisas Kurulu'nun kararında,**

.....'nın bebeğinde tespit edilen anomalilerin yaşama kabili telif olmadığı, bu nedenle gebeliğin hangi döneminde tespit edilirse edilsin ölümün beklenen bir sonuç olduğu, ayrıca anne karnında anomalilerin tespit edilerek, üst düzey araştırmaların da yapıldığı dolayısıyla Dr.....'a atf-ı kabil kusur bulunmadığı bildirilmiştir.

OLGU 3:

• Hekim kusuru sorulmaktadır.

- Davacı vekilinin 11.7.2002 tarihli dilekçesinde, devamlı ve düzenli olarak Dr.....'a gittiği, istediği tetkiki yaptırdığı, doktorun hamileliğin çok sağlıklı olduğu, 14.02.2002 tarihinde acil olarak doğum yaptığı, doğumu yapan hekimin gebelikte 3'lü test yapıp yapılmadığını sorduğu, test yaptığı, test sonucunda Down Sendrom'lu olduğunu öğrendikleri, doğum esnasında hastanın 34 yaşında olduğu, bu nedenle risk faktörü taşıyan anne adayı olduğu, annenin hatırlatmasına rağmen üçlü test zamanının geçtiği, hastada kan uyuşmazlığı probleminin olduğunu söylediği, doğum sonrası doktorunu arayıp bilgi verdiğinde "üçlü test ve amniosentez için paran mı vardı" dediği,
- Davalı vekilinin 7.10.2002 tarihli dilekçesinde; hastanın belirttiği gibi gebeliğin ilk günlerinden itibaren değil 2,5 ay geçtikten sonra gelmeye başladığı, bundan önceki muayene ve tetkiklerin başka doktorlar tarafından yapıldığı, muayeneye geldiğinde kendisine gerekli tetkiklerin yapılması konusunda uyarılmış olduğu, ancak hasta tarafından kabul edilmediği,

• Tıbbi belgeler:

..... adına düzenlenmiş 13.7.2001 tarihli raporda, gebelik testi'nin (+) olduğu,

Dr..... tarafından adına düzenlenmiş muayene kartında; 33 yaşında, işçi olduğu, 16.8.2001 tarihinde, Rh uyuşmazlığı, 3 aylık evli, primigravida, son adet tarihi 1.6.2001, M.D.T: 8.3.2002 olduğu, ARh (-) olduğu, şikayeti olmadığı, gebelik rutinlerinin normal olduğu, 3H (Pep B.Hbc. Anti HİV) (-) olduğu, 11 hafta A.L.=N, SG.N, KG:N, hastanın 63kg, ödemin olmadığı,

12.9.2001 tarihli muayenede, 63,5kg ağırlığında, 120/70mmHg, Sefalgia-hiperemezis gravidarum nedeniyle hastaneye yatırıldığı, ödem Ø, AM, SG, KG.N olduğu, normal obstetrik bulgular olduğu, USG'de gebelik yaşının 14,5 hafta olduğu,

10.10.2001 tarihli muayenede, 17,4 hht., N.obs.bulgular, 67kg, 120/70mmHg, ödem olmadığı, fetus olduğu, üçlü test istenildiği,

13.11.2001 tarihli muayenede, 22,5kg ödem yok, 120/70mmHg. aşı yapılacağı, RRV. N.obst.bulgular, şık yok, indirekt coombs istendiği, (-) geldiği,

10.12.2001 tarihinde aşının tamam olduğu, vulvo vaginiti için R.V. 110/60mmHg, ödem olmadığı, SG,KG,AM., pl.Normal olduğu, 76kg, 26.6 hft. olduğu, RRV.,

8.1.2001 tarihli muayenede, 79kg, N.obst.bulgular, baş gelişi, pl.N Am.N, SG, N., 120/70mmHg, 31.5 haft.ödem (+), RRV. doğum öncesi 10 gün sonra rapor verilecek,

11.2.2002 tarihli muayenede, Rh uyuşmazlığı, 80kg, ödem Ø, 120/70mmHg, periyodik muayenenin N, 33h hft., N.obs. bulgular, RRV, vaginitinin çok fazla olduğu, tedaviye devam edildiği, 2 hft sonra doğum şekline bakılacağı şeklinde kayıtlar bulunduğu,

SSKDoğumevi'nin 14.02.2002 tarihli hastane evrakında, ARh(-) olduğu, NSD, epizyo(+), vulvo-perine yırtığının (-), plasenta ve zar retansiyonu..., pl, çıkış süresinin 10 dk olduğu, 3300kg.canlı, kız bebek doğduğu, apgar: 9 olan bebek doğduğu kayıtlıdır.

• 3. Adli Tıp İhtisas Kurulu'nun kararında,

.....'in 16.8.2001 tarihinden itibaren doğuma kadar olan sürede kontrollerini gerçekleştiren Dr.....'in mevcut belgelere göre takiplerini düzenli olarak yaptığı, 10.10.2001 tarihinde üçlü testi istediği, ancak hastanın gelmediğini belirttiği, adli tahkikat dosyasındaki hastanın ifadesinde ise başlangıçta test istemediği,daha sonraki tarihte testi doktoruna hatırlatmasına rağmen üçlü test zamanının geçtiğini söylediği belirttiğinden farklı ifadenin mahkemece aydınlatılması halinde görüş bildirilebileceği, mevcut olan adli tahkikat dosyası ve tıbbi belgelere göre hekimin kusursuz olduğu bildirilmiştir.

Örneklerimizde de görüleceği gibi her olgu değerlendirilirken tıbbî belgelere göre işlem yapıldığından, kayıtların çok düzenli olarak tutulması ve saklanması gerektiği, yapılan her işlemin hastaya detaylı olarak anlatılması, ortaya çıkabilecek komplikasyonlar konusunda uyarılması ve onaminin alınması, hastaya anlatılanların kayda geçirilmesi çok önemlidir. Uzmanlık derneklerinin öncelikle kendi uzmanlarının görev alanlarını belirlemeleri, yapılacak olan işlemler hakkında hastaları aydınlatıcı formlar hazırlamaları ve bu formların Türkiye geneline dağıtılarak tüm hastanelerde kullanımın sağlanması, onamı alınması gereken hastanın bu formu okuyup imzalaması ve formun hekimce saklanması ne kadar gerekli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. ALVER Cemil. İdari Yargılama Usulü Kanunu. Üçüncü Baskı. Ankara: Şafak Matbaacılık, 1993:45
2. ARMAĞAN Tuncay. İdarenin Sorumluluğu ve Tam Yargı Davaları. Birinci Baskı. Ankara: Seçkin Kitabevi, 1997:25.
3. ÇİLİNGİROĞLU Cüneyt. Tıbbi Müdahaleye Rıza. Birinci Baskı. İstanbul: Filiz Kitapevi, 1993:16, 52,72.
4. İÇEL Kayıhan, ÜNVER Yener. Tıp ve Ceza Hukuku. Birinci Baskı. Ankara:Seçkin Yayıncılık, 2004:27.
5. KOÇ Sermet, YORULMAZ Coşkun. Hekimin Yasal Sorumlulukları, "Adli Tıp Cilt 1" (Soysal Zeki, Çakalır Canser, editör) İstanbul:İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, 1999:45-61
6. BİRGEN Nur, MAHMUTOĞLU Fatih S., İÇMELİ Özlem S., ANOLAY N.Nezih, KAPTANOĞLU Koray. Tıbbî Uygulama Hatalarını Değerlendirmede Karşılaşılan Yasal Sorunlar.11.Ulusal Adli Tıp Günleri Poster Sunuları, İstanbul:Adli Tıp Kurumu Yayınları, 2004:303-6

MATERNAL MORTALİTE

Dr. Mehmet Zeki Taner

Gazi Üniveristesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Ankara, Türkiye
mztaner@gazi.edu.tr

ICD-10'de maternal Mortalite; gebeliğin başından sonlanmasından sonraki 42 güne kadar, gebeliğin süresi ve lokalizasyonuna bakılmaksızın gebeliğe bağlı veya gebeliğin şiddetlendirdiği herhangi bir nedene bağlı anne ölümleri olarak tanımlanmaktadır. Kaza sonucu veya rastlantısal nedenler bu sınıflamaya dahil değildir. Maternal mortalite direk ve indirek obstetrik nedenler olarak iki alt başlık altında incelenebilir: Direk obstetrik anne ölümü; gebelik, gebelik ile ilgili girişim, ihmal, uygunsuz tedavi veya bunların zincirleme etkileri sonucu olan ölümlerdir. İndirek obstetrik anne ölümleri ise; gebelikten önce varolan veya gebelikte ortaya çıkan ve gebeliğin fizyolojik etkileri ile durumu ağırlaşan obstetrik olmayan nedenlere bağlı olan ölümlerdir.

Son zamanlarda gelişen tıbbi teknolojiler nedeni ile gebelik veya gebeliğe bağlı durumu şiddetlenen morditelerden sonra ölüm puerperyum süresini ifade eden 42 den sonraya kadar uzayabileceğinden WHO tarafından yeni tanımlama önerildi; Geç maternal ölüm: Direk veya indirek obstetrik nedenler ile gebelikten sonraki 42 gün ile bir yıl arasındaki ölümleri tanımlamaktadır.

Maternal mortalite bir ülkenin gelişmişlik düzeyi ve sağlık sisteminin kalitesini gösteren önemli parametrelerdendir. Bu nedenle maternal mortalitenin 2015 yılına kadar _ oranında düşürülmesi milenyum hedefleri arasında yer almıştır. Bu hedefe ulaşabilmek için öncelikle nerede olduğumuzun bilinmesi gerekir. Bu konuda gelişmekte olan tüm ülkelerde olduğu gibi Türkiye de maternal mortalitenin doğru saptanmasında sorunlar yaşanmaktadır. Genellikle bildirilen oranların üstünde bir anne ölümü olduğu kabul edilmektedir. Sağlıksız kayıt verilerine dayanarak Dünyada 528 000 anne ölümü olduğu tahmin edilmektedir.

Türkiye'de anne ölümlerini saptamak amacı ile şimdiye kadar üç ulusal çalışma gerçekleştirilmiştir. 1974-1975 yılları arasında yürütülen Türkiye Nüfus Araştırması'nda 1000.000 canlı doğumda 208 anne ölümü tahmin edilmiştir. Ancak çalışma, tutarsız demografik ve sağlık verileri ürettiği için sona erdirilmiştir..Bu amaçla 1989 yılında gerçekleştirilen ikinci araştırmada kız kardeş yöntemi kullanılmış ve anne ölüm oranı 100.000 de 132 olarak saptanmıştır. 1999 yılında 53 ilde hastane bazlı olarak yürütülen çalışmada ise anne ölüm oranı 49 olarak bulunmuştur. Hastane dışında olan ölümler bu rakamlar dahil değildir.Hastane bazlı olması bu çalışmanın önemli bir eksikliğidir

TNSA 2004 verileri ön raporuna göre anne ölümlerinde son etyolojik nedenlerin yüzde dağılımına bakacak olursak, kanama %30,3 ,gebelik toksemisi %15,5, engellenmiş eylem %0,9, enfeksiyon %9,6, dolaylı nedenler %13,3, diğer nedenler %5, bilgi yetersiz %10,8 ve diğer doğrudan nedenler %14,5 olarak saptanmıştır.

Etyolojik nedenler incelendiğinde anne ölümlerinin %62'sinin mevcut koşullarda,%24'ünün de gelişmiş hastane koşullarında önlenebileceğini göstermektedir. Bu nedenle acil önlemler alınmalı, özellikle kırsal kesimde sağlık hizmetlerinin iyi organizasyonu devamlılığı ve halkın bu konuda bilinçlendirilmesine yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Geneva, World Health Organization, 1992.
2. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Türkiye, Ekim 2004

PERİNATAL MORTALİTE KAYITLARI

Dr. M. Rifat Köse

Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürü

21. yüzyılın başında, sağlık alanında önemli gelişim ve değişimler gözlenmekte, ülkelerin doğurganlık düzeyinde, doğumda yaşam beklentisinde, ölüm nedenleri sıralamasında farklılaşmalar gözlenmekte ve bütün bunlar sağlık alanındaki önceliklerin de yeniden gözden geçirilmesi gereğini doğurmaktadır. Bunlarla birlikte dünyanın ve ülkemizin gündeminde kadın ve çocukların sağlığı ön sıralardaki yerini korumaya devam etmektedir.

Perinatal mortalite bir ülkenin anne ve çocuk sağlığı durumunun, dolayısı ile gelişmişlik düzeyinin iyi göstergelerinden biridir. Perinatal dönem doğum öncesi geç dönemi, doğumu ve doğum sonu erken dönemi kapsar. Anne karnındaki hayat, doğum anı ve doğum sonrası dönem biyolojik bir devamlılık süresi olduğundan, perinatal ölüm hızı (PNMH) anneye ve bebeğe verilen prenatal, antenatal ve erken postnatal bakımın göstergesidir.

Dünya genelinde ölüm nedenlerine bakıldığında enfeksiyon hastalıkları ve paraziter hastalıkların ilk sırada geldiği ve onu kardiovasküler sistem hastalıklarının izlediği görülmektedir. Perinatal, neonatal ve maternal nedenlerle ölümler %8 lik oranla ölümlerin başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır. Perinatal ve maternal nedenler, sanayileşmiş ülkelerde ölümlerin sadece %1 inden sorumlu iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 10 civarında gözlenmektedir. (The World Health Report 1998- Life in the 21st century)

Dünya genelinde 5 yaş altı ölümler 1950 lerde ölümlerin %40'ını oluştururken 1990'lı yıllarda %20'lere gerilemiştir. Bununla birlikte gelişmiş ülkelerde ise %1 civarında iken, az gelişmiş ülkelerde hala %40 in üzerinde seyretmektedir. Bu ülkelerde çocuk ölüm nedenlerinin başında enfeksiyonlar ve perinatal nedenler gelmektedir. Ülkemizde beş yaş altı ölüm nedenlerine bakıldığında ilk sırada Perinatal nedenleri, ardından enfeksiyonları görmek mümkündür. (The World Health Report 1998- Life in the 21st century) (DİE 99 ölüm istatistikleri)

Türkiye'de bu konuda yapılmış çeşitli çalışmalar olmakla birlikte, perinatal mortalite nedenleri iyi bilinmemektedir. Perinatal ölüm nedenleri içinde ölü doğumların ilk sırada olduğu düşünülmektedir. Özellikle 35 yaşın üzerindeki gebeliklerde ölü doğum oranı %2-3 lere varmaktadır. Yenidoğanı ölüme götüren nedenlerin ise WHO'nun belirlediği diğer gelişmekte olan ülkelerdekilerden farklı olmadığı düşünülmektedir.

Türkiye'de yılda 1.780.000 gebeliğin olduğu ve bunlardan yaklaşık 201.000 'inin isteyerek olmak üzere 379.000 inin düşük ile sonlandığı, 23.000 inin ölü doğum olduğu, 2003 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasında tespit edilmiştir.

Türk Neonatoloji Derneği Çok Merkezli Çalışma Grubunun hastaneler bazında incelenen, 92.587 doğumu kapsayan araştırmasında (1999); PNMH binde 34,9, ölü doğum hızı binde 18, erken neonatal ölüm hızı binde 17,2 olarak bulunmuştur. Aynı araştırmaya göre masere ölü doğumlar % 44,7 ile ilk sırada yer alan ölüm nedeni olarak saptanmış, prematüriteye bağlı sorunlar (%26), konjenital malformasyonlar (%13,7), perinatal asfiksi (%11) ve enfeksiyonlar (%1,8) sırası ile diğer nedenlerdir . TNSA 1998 de binde 39 olarak saptanmış olan PNMH, TNSA 2003 sonuçlarına göre ise binde 24 olarak açıklanmıştır.

Anne ölümlerinin nedenlerine yönelik yaptığımız son araştırmada, anne ölüm hızı yüz bin canlı doğumda 49,2'dir. Obstetrik olmayan anne ölümleri hesaplama dışında bırakılır ise araştırma kapsamındaki hastanelerde anne ölüm hızı yüz bin canlı doğumda 46,7'dir. Anne ölümlerinin nedenlerine baktığımızda % 30,3 ile

kanamaların ilk sırayı aldığı bunu % 15.5 ile toksemilerin, %9.6 ile enfeksiyonların, % 4 ile düşük komplikasyonlarının takip ettiği görülmektedir.

Bu ölümler büyük oranda gebelik izlemi sırasında ortaya konabilecek riskler ve temiz ve güvenli koşullarda yapılmayan doğumlardan kaynaklanmaktadır. Anne ölümlerinin %52.5'unun mevcut koşullarda önlenilebilir olduğu bilinmektedir. TNSA 2003 sonuçlarına göre Doğu Anadolu Bölgesinde anne adaylarının %61.2'si, İç Anadolu Bölgesinde %83'ü, Ege Bölgesinde ise %91,3'ü doğum öncesi bakım almakta, Ülke çapında tüm doğumların %17'si ise sağlık personeli yardımı olmaksızın kendi kendine yapılmaktadır. Tüm doğumların %22'si sağlık kuruluşunda yapılmamaktadır. Doğum sırasında bir sağlık personelinden bakım alma ile annenin eğitim düzeyi arasında kuvvetli bir bağ vardır. Üstelik, doğum öncesi bakım alanlarda ve sağlık personeli denetiminde yapılan doğumlarda da koşullar ve yaklaşımlar yeterli ve standardize değildir. Anne Ölüm Nedenleri araştırma sonuçlarına göre kanama, enfeksiyon ve toksemi sonucu meydana gelen anne ölümlerinin tüm anne ölümleri içindeki toplam oranı % 67'dir.

1988'de evli kadınların %63.4'ü herhangi bir yöntem, %31'i modern yöntem kullanmakta idi. 2003 verilerine göre ise halen evli kadınların %71'i herhangi bir yöntem, %43,1'i modern yöntem kullanmaktadır.

Türkiye'de her yıl 1.378.000 bebek dünyaya gelmektedir. Bunların 49.440'ı 5 yaşına gelmeden, 38.170'i ise "0 yaş grubunda" ölmektedir. Ölen bebeklerin 22.930'u neonatal dönemde, 15.240'ı'ı postneonatal dönemde kaybedilmektedir. Neonatal BÖH binde 25.8 iken postneonatal BÖH binde 16.9'tur. Neonatal ölümlerin %52'si birinci günde olmaktadır.

Bebek ölüm hızı son kırk yılda hızla düşerek, binde 208 lerden binde 28,7 'ye (TNSA 2003) inmiştir. Bölgeler arasında da BÖH açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Postneonatal ölümler sürdürülen özel programlarla daha hızla azaltılmış, 1983-2003 yılları arasında binde 54'den, binde 12'ye inmiş, ancak neonatal ölüm hızında binde 42',dan binde 17'e inerek daha yavaş bir değişim göstermiştir.

Post neonatal ölümlerin azaltılmasına yönelik sürdürülen bağışıklama, ağızdan sıvı tedavisi, ASYE ve anne sütü uygulamalarının yaygınlaştırılması ile postneonatal ölümler azalmış, perinatal-neonatal ölümler ön plana çıkmıştır.

Ülkemizde yenidoğan dönemine ait sorunların gerçek boyutu ve niteliği bilinmemektedir. Türkiye'de beş yaştan küçük çocuk ölümlerinin yüzde 38'i doğum travması, güç doğum, anoksi, hipoksi ile diğer perinatal mortalite nedenlerinden yüzde 17 si doğumsal anomalilerden kaynaklanmaktadır (DİE 1999 ölüm istatistikleri). Bebek ölümlerinin büyük kısmını (% 66.2) bir ayını doldurmadan ölen bebekler, ilk bir ayda olan ölümlerinde % 52.9'unu birinci günde, % 27.7 'sini 2-6. günde, %19.3'ünü 7-29.günde ölen bebekler oluşturmaktadır.

TNSA 'nın yapılan ileri analizlerine göre 1988-1993 yılları arasında perinatal mortalite hızı binde 43 , ölü doğum hızı binde 20.6 dır. Perinatal ve neonatal dönemdeki tüm gebelik kayıplarının % 42 sinden ölü doğumlar, %42'sinden erken neonatal ölümler, % 16'sından ise geç neonatal ölümler sorumludur. Annenin doğum sayısının artması ile ölü doğum riski 2.36 kat, perinatal ölüm riski ise 2.77 kat artığı görülmüştür. Annenin 2-3. doğumunda ölü doğum hızı binde 15.4, perinatal mortalite hızı binde 28.2 iken, doğum sayısının 7 ve üzerine çıkması ile ölü doğum hızı binde 36.3, perinatal mortalite hızı binde 78.2 bulunmuştur. Önceden perinatal ölüm öyküsü olanlarda rölaf risk 3.58 kat fazla bulunmuştur. Annenin doğumdaki yaşının 35 ve üzerinde olması da perinatal mortaliteyi etkilemekte, risk 3.11 kat artmaktadır.

Devlet Planlama Teşkilatı VIII. Beş Yıllık Kalkınma Planı 'nında Demografik Göstergelerde Beklenen Değişikliklere bakıldığında 2005 yılı için beklenen Bebek Ölüm Hızımızın binde 28,8 olduğu dikkat çekmektedir. Bebek Ölüm hızı 2003 TNSA sonucuna göre binde 28.7 olarak belirlenmiştir. Bu noktadan bakıldığında 2005 yılı hedefine şimdiden ulaşılmış olduğumuzu söylemek mümkündür. Ayrıca bu araştırmanın 2003 yılından önceki 5 yıllık döneme ait verileri sunduğu gözden kaçırılmamalıdır. Bu bulgu bize bebek ölümlerinde hızlı bir düşüş olduğunu göstermektedir.

Yıllar	Perinatal ölüm hızı	Neonatal ölüm hızı	Post-Neonatal ölüm hızı	Bebek ölüm	5 yaş altı ölüm hızı
- 1988		35,5	42,2	77,7	95,7
1988 - 1993	43	29,2	23,4	52,9	60,9
1993 - 1998	39	25,8	16,9	42,7	52,1
1998 - 2003	24	17	12	29	37,0

BÖH nda bir önceki dönemde %20 lik bir düşüş gözlenirken, 1998 - 2003 döneminde %32 lik bir azalma söz konusudur.

Neonatal ölüm hızı **binde 17** olarak tespit edilmiş olup, bir önceki dönemde %12 olan azalma oranı, 1998-2003 döneminde %34 olarak karşımıza çıkmıştır. (TNSA 1998-TNSA 2003)

Perinatal ölüm hızı ise 1993-1998 döneminde % 9 luk bir oranda azalırken bu oran 1998-2003 döneminde %38'e ulaşmıştır. (TNSA 1998-TNSA 2003)

Göstergelerde kaydedilen bu ivme, yürütülen Neonatal Resüsitasyon programı, Anne Sütünün Özendirilmesi, İshalli Hastalıkların Kontrolü, Fenilketonüri Tarama Programı v.b. programların etkisi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte perinatal ölümlere yönelik yeni çalışmalarda planlarımız arasındadır.

NEONATAL RESÜSİTASYON PROGRAMI

Yenidoğan ölümlerinin azaltılması, yenidoğana uygun yaklaşım ve etkili resüsitasyonun sağlanması amacıyla 1998 yılından beri "Neonatal Resüsitasyon Programı" yürütülmektedir. Programın amacı doğumhanelerde görev yapan sağlık personeli yenidoğan canlandırması konusunda eğitmektedir.

1998-2002 yılları arasında 213 uygulayıcı, 32 eğitimci, 1 kurs sorumlusu eğitimi yapılmıştır. Bu eğitimlerde toplam **4005** kişi (1884 doktor; 2120 ebe, hemşire, anestezi teknisyeni, tıbbi teknolog) 'uygulayıcı eğitim sertifikası almıştır. 2003 yılında 169 kurs düzenlenmiş bu eğitimlere toplam 3337 kişi katılmıştır. 1 Ocak-31 Aralık 2004 tarihleri arasında ise 165 kursta 3147 kişi NRP Uygulayıcı Eğitimi almıştır. Program kapsamında 1998- 2004 yılları arasında 547 uygulayıcı kursunda 10401 sağlık personeli (Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanları, Anestezi Uzmanları, Pratisyen Hekimler, Ebeler, Hemşireler, Anestezi Teknisyenleri) eğitilmiştir.

Kursların ülke genelinde başlatıldığı 1998 yılından bu yana değişen bilgiler ve uygulamalar nedeniyle bir grup katılımcının bilgileri güncelliğini yitirmiştir. Ayrıca NRP bilgi ve becerilerini çok fazla uygulama olanağı bulamayan sağlık çalışanlarının özellikle el becerisi yönünden yeterliliklerini arttırmak gerekmektedir. Bu nedenlerle 2003 yılında Güncelleme kursları başlatılmıştır. 2004 yılında Hatay, Adana, Eskişehir ve Aydın illerinde 9 "Güncelleme Eğitimi" yapılmış ve 295 kişi bu eğitimlere katılmıştır. Ayrıca 2004 yılı içerisinde Adana ilinde 12 kişinin katılımı ile eğitici eğitimi de gerçekleştirilmiştir.

BİLİNÇLİ ANNE, SAĞLIKLI BEBEK

Ülkemizde her yıl yaklaşık 1,4 milyon bebek dünyaya gelmekte ve bu doğumların yüzde 80'i hastanelerde gerçekleşmektedir. Sağlık Bakanlığı, yataklı tedavi kurumlarında doğum yapan tüm annelere ulaşmak amacıyla 'Bilinçli Anne, Sağlıklı Bebek Projesi'ni 8 Temmuz 2004 tarihinde başlatmıştır. Bu proje ile annelerin hastaneden ayrılmadan kendilerinin ve bebeklerinin sağlıklarını ilgilendirilen temel konularda bilgilendirilmeleri amaçlanmaktadır. Bebeklerin doğdukları ilk anlarda hastanede yanlarında olunarak, ailelere bebeklerin sağlıklı gelişimine yönelik temel bakım ve sağlık bilgileri verilmekte ve annelere 'bilinçli anne sağlıklı bebek rehberi' dağıtılmaktadır. 241.450 rehber bugüne kadar hastanelerde dağıtılmıştır.

PERİNATAL VE NEONATAL ÖLÜMLERİN ÖNLENMESİ PROGRAMI

Temel yenidoğan sağlığında öncelikli konular olan antenatal bakımın nicelik ve nitelik olarak olarak düzeltilmesi, her doğum için sağlıklı ve güvenli koşulların sağlanması, doğum sırasında ve erken yenidoğan döneminde her yenidoğana optimal yaklaşımın yapılması (temel resüsitasyonu, ısı kontrolü, erken anne sütü), yüksek riskli gebe ve yenidoğanın tanınması, uygun bakım ve sevk ilkelerinin yerleştirilmesi sağlanarak, perinatal ve yenidoğan ölümlerinin önlenmesi amacıyla AÇSAP Genel Müdürlüğünce, Perinatal ve Neonatal Ölümünün Önlenmesi Programı sürdürülmektedir.

Perinatal ve neonatal mortalitenin azaltılması kapsamında, Üniversitelerin Neonatoloji Bilim Dalı Başkanları ve Neonatoloji, Perinatoloji Derneklerine üye öğretim üyelerinin katılımı ile 26 Şubat 2004 tarihinde Ankara'da Sağlık Bakanı Prof. Dr. Recep AKDAĞ başkanlığında bir toplantı gerçekleştirilmiştir. Bu toplantı sonrası hazırlanan dokümanların gözden geçirilmesi ve programa son şeklinin verilebilmesi amacıyla, 29 Haziran 2004 tarihinde bir toplantı daha yapılmıştır. 2005 yılında gebe, yenidoğan ve bebek izlemeleri ile ilgili Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayınlarından tercüme edilen 3 kitabın ülke adaptasyonu çalışmaları tamamlanacak ve hizmet içi eğitim programları ile eğitici personelin standardizasyonu için hazırlanan eğitim modülü basılacaktır.

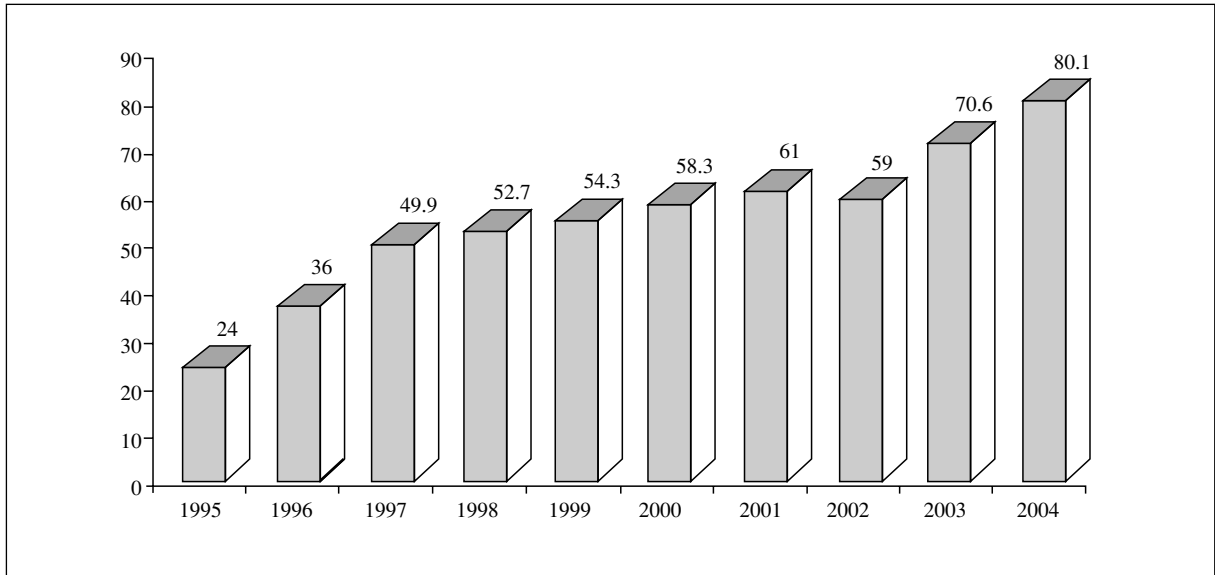
ULUSAL YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI

Beyin hasarı ve zeka geriliğine neden olan fenilketonüri ile birlikte hipotroidi hastalığına karşı da ülkemizdeki tüm yenidoğanların taranmasına ilişkin Ulusal Yenidoğan Tarama Programı başlatılmıştır. Her iki hastalığın da ülkemizde görülme sıklığı 1/3000-4500 arasında değişmektedir. Tedavileri oldukça pahalı olan bu hastalıkların erken teşhisi ile, hem bebek ölümleri ve sakatlıkları önlenmekte ve yaşam kalitesi yükseltilmekte ve hem de pahalı olan tedavi masrafları en aza indirilmektedir.

Bu program kapsamında, ülkemiz 5 bölgeye ayrılmış ve her bir bölgede bir Tarama Merkezi kurularak tüm yenidoğanların fenilketonüri ve hipotroidi hastalığına karşı taranması öngörülmüştür. Bu konudaki çalışmalar devam etmekte olup, Ankara, İstanbul, ve İzmir illerindeki Bölge Hıfzıssıhha Merkezlerinde personel eğitimlerine başlanmıştır. Ayrıca kullanılacak laboratuvar kitlerinin satın alınması işlemleri devam etmektedir.

Fenilketonüri taraması için yenidoğan bebeklerden kan örneği alınmasında kullanılmak üzere, Bakanlığımızca ihtiyacı olan illere 1.028.595 adet Guthri kağıdı gönderilmiştir.

2004 yılında yenidoğan 1.104.855 bebekten, fenilketonüri taraması için kan örneği alınmış ve incelenmek üzere Üniversitelerdeki tarama Merkezlerine gönderilmiştir. Yıllık beklenen doğuma göre, yenidoğanların %80.1'i fenilketonüri yönünden taranmıştır.



Yıllar içinde Fenilketonüri taraması için kan alma yüzdesi

ŞARTLI NAKİT TRANSFERİ

Ülkemizde yaşanan ekonomik krizden sosyal ve ekonomik yönden olumsuz etkilenen vatandaşlarımıza yönelik yardımları kapsayan ve T.C. Başbakanlık Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışmayı Teşvik Fonu tarafından planlanan Sosyal Riski Azaltma Projesi kapsamında yer alan Şartlı Nakit Transferi, Sağlık Bakanlığı ve Milli Eğitim Bakanlığı işbirliğinde uygulamaya konulmuştur. Bu programda, 0-6 yaş arasındaki okul öncesi çocuklara, temel sağlık hizmetlerinden faydalanmaları kaydıyla nakit yardımı yapılması, benzer şekilde anne adaylarının doğum öncesi bakım almaları, sağlık kuruluşunda doğum yapmaları ve doğum sonrası dönemde sağlık hizmetlerinden yararlanmaları koşuluyla nakit para yardımından yararlanmaları hedeflenmiştir.

Sosyal Riski Azaltma Projesi, Şartlı Nakit Transferi uygulamasının sağlıkla ilgili bölümünün etkili bir şekilde hayata geçirilmesi için, Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışmayı Teşvik Fonu ve Sağlık Bakanlığı arasında işbirliği protokolü imzalanarak, tarafların görev ve sorumlulukları belirlenmiştir. İmzalanan bu protokol doğrultusunda, İl Sağlık Müdürlükleri ve Sağlık Grup Başkanlıkları, Sağlık Ocakları ve AÇS/AP Merkezleri, sağlık hizmeti sunumu yanı sıra, ildeki Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakfı Başkanlıkları ile işbirliği içerisinde çalışmalarını ve bu kapsamda yürütülecek hizmetlerin tanınması için, 81 İl Valiliğine, genelge gönderilmiştir.

POSTPARTUM HAEMORRHAGE – NEW THOUGHTS TO AN OLD PROBLEM

Prof. Dr. Sabaratnam Arulkumaran

Division of Obstetrics & Gynaecology, St George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London
sarulkum@sghms.ac.uk

Any emergency is best managed by stepwise progression using an algorithm. We are proposing 'HAEMOSTASIS' as an Algorithm for management of Atonic PPH :

- H-** Ask for Help
- A-** Assess (vital parameters, blood loss) and Resuscitate
- E-** Establish etiology, Ensure availability of blood. Ecbolics (Oxytocics)
- M-** Massage Uterus
- O-** Oxytocin infusion / prostaglandins - IV / IM/ per rectal / intra-myometrial
- S-** Shift to theatre – exclude retained products and trauma/ Bimanual compression
- T-** Tamponade – Balloon / uterine packing
- A-** Apply compression sutures – B- Lynch or modified
- S-** Systematic Pelvic devascularisation – Uterine / Ovarian / Quadruple / internal iliac
- I-** Interventional Radiologist – If appropriate, Uterine artery embolisation
- S-** Subtotal / Total abdominal hysterectomy.

The vast majority (>90%) of massive PPH are due to uterine atony. New knowledge and advances in technology/techniques has helped us to reduce morbidity and mortality. Prostaglandins potentiate the action of oxytocin, hence prostaglandins (IM/IV/ Rectal) should be immediately used when there is no response to oxytocin infusion. During PPH, vast amount of clotting factors are utilized and lost with the bleeding ('wash out phenomenon'). The lack of clotting factors, activation of fibrinolysis, large infusion of fluids, metabolic acidosis and hypothermia aggravates the situation and need to be controlled by giving fibrinogen and other clotting factors. Adequate blood and fluids need to be transfused to maintain the circulation and to prevent shock. Shock is proportionate to blood loss - mild 15%, moderate 30%, and severe 45% - but this need to be calculated based on the woman's blood volume which depends on her weight (approx Blood volume in Litres = 70 X wt in Kg).

Failure to arrest haemorrhage by medical therapy should be followed by a 'Tamponade Test' once trauma and retained tissue are excluded. If the tamponade fails to stop the bleeding, laparotomy and compression sutures (B- lynch or 2 to 5 vertical) should be employed. Failure of this should lead to systematic devascularisation by tying the infundibulopelvic and uterine vessels and/or anterior branch of the internal iliacs. Failure to arrest haemorrhage or deterioration of general condition should prompt sub-total or total hysterectomy.

OPERATİF DOĞUM: VAKUM MU? FORSEPS Mİ?

Prof. Dr. Yakup Erkan Erata

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
yerata@ttnet.net.tr

Operatif vaginal doğum insidansı tüm dünyada progresif şekilde gittikçe azalmaktadır. Forseps ve vakum-asiste doğumların modern obstetrik yönetimdeki roller ise tartışma ve ihtilaf konusu olmaya devam etmektedir. Asırlar boyu fetal başa forseps kaşıklarının takılması kaba bir işlem olarak algılanmış, her zaman tartışmalı olmuş ve obstetri tarihinde popülaritesi her zaman dalgalanmalar göstermiştir. Günümüzde forseps uygulaması değişik ülkelerde ve aynı ülkenin değişik coğrafi bölgelerinde 0 ilke yaklaşık %20 arasında değişik oranlarda uygulanmaktadır. Forseps uygulamasına bağlı komplikasyonlar maternal veya fetal olabilir. Maternal komplikasyonlar sıklıkla yumuşak doku yaralanması olup uterin, servikal veya vaginal yaralanma, laserasyon veya hematoma olabilmektedir. Ayrıca mesane veya uretral haraplanma olup postpartum üriner retansiyon veya geç fistül formasyonu ortaya çıkabilir. Rektal laserasyonlar, fistüller oluşabilir. Fetal komplikasyonlar geçici fasiyel forseps izleri, renk değişiklikleri, abrazyon, laserasyon, sefal hematoma, subgaleal hematoma, intrakranial hemorajidir. Sefal hematoma alta kafatası kırığıda birlikte olabilir. Omuz distosisine bağlı brakial pleksus paralizisi olabilir.

Birçok obstetrisyen vakumun usulüne uygun kullanımının fetus ve anne için forseps kullanımına göre daha emniyetli olduğunu bildirmektedirler. Fetal başa doğru "çan"ın yerleştirilmesi ve prosedürden ne zaman vazgeçileceğinin bilinmesi emniyetli ve başarılı vakum doğumlarıdaki esas anahtarlardır. Bununla birlikte obstetri tarihçesi içerisinde forseps kullanımı eğitimi ile ilgili oldukça bir yoğunlaşma olmasına karşın "vakum uygulanmasının kolay" olarak algılanması nedeniyle aynı önem vakum kullanımı için yapılmamıştır. Nadiren fetal baş ile çan arasında serviks veya vaginal dokuların sıkışması laserasyonlara yol açmaktadır. Forseps uygulamasındaki potansiyel risklerin tümü vakum uygulamasında da mevcuttur. Vakum uygulaması fetal kraniumda strese yola açıp tentorium yırtıklarına ve bunun sonucunda intrakranial kanamaya yol açabilir. Bu nedenle vakum uygulanan tüm infantlar nörolojik sekeller açısından dikkatle takip edilmelidir.

Vakum ekstraksiyonun forseps göre daha az travmatik görünmesine bağlı son yıllarda forseps kullanımının oldukça yerini alıp tüm operatif vaginal doğumların yaklaşık üçte ikisi bu yolla yapılmaktadır. Vakum uygulamasının potansiyel yan etkileri içerisinde en önemli endişe intrakranial kanama riskidir. İki yöntemi neonatal morbidite ve mortalite açısından karşılaştıran retrospektif geniş çalışmalar mevcuttur. İki yöntemin karşılaştırılması açısından tekil canlı doğumları karşılaştıran iki büyük kohort çalışma A.B.D'de 11,639,388 doğum ve New-Jersey'den 375,351 doğumun sonuçlarıdır. Bu çalışmalarda New-Jersey'deki annelerin ortalama yaşı A.B.D çalışma grubuna göre daha büyüktü. Vakum veya forseps kullanımı nulliplarlarda daha yüksekti. Neonatal mortalite oranları vakum veya forseps kullanımında benzerdi. (OR,0.94;95% CI,079-1.12) A.B.D kohortta vakum ekstraksiyon daha az doğum yaralanması, neonatal nöbet ve daha az asiste ventilasyon ihtiyacı ile assosiyasyon saptandı. New-Jersey kohortta ise vakum uygulaması postpartum kanama ve omuz distosisi açısından forseps göre daha riskli olarak saptandı. (sırasıyla OR, 1.22 ve 2.00) İntarakranial hemoraji, retinal hemoraji ve beslenme problemleri açısından iki yöntem arasında farklılık saptanmadı. Vakum ve forseps sekansiyel olarak kullanıldığında mekanik ventilasyon ihtiyacı ve üçüncü-dördüncü derece perine yırtığı oranları belirgin olarak artmış olarak bildirildi.

DOĞUM ÖNCESİ BAKIM ALMADA TÜRKİYE'DEKİ SORUNLAR VE ÇÖZÜMLERİ

Prof. Dr. Sebahat Atar Gürel

Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Bolu, Türkiye
sebkul@yahoo.com

Doğum öncesi bakım (DÖB), gebenin belirli aralıklarla bir sağlık görevlisi tarafından izlenmesidir. Bu takipler esnasında gebe, gebelik, doğum, doğum sonu dönem, aile planlaması yöntemlerinin kullanımı gibi konularda eğitilir, muayene edilerek gerekli tetkikleri yapılır, yüksek riskli gebeler belirlenerek bu risk etkenlerine göre uygun takibi sağlanır, uygun doğum yeri ve şekli konusunda aileye bilgi verilir. DÖB'in amacı gebelik, doğum ve doğum sonu dönemlerini sorunsuz geçirterek anne ve bebeğin sağlığını en üst düzeyde devam ettirmektir.

DÖB'in başta anne ve bebek ölüm oranları olmak üzere anne ve bebek sağlığı ile ilgili değişkenler üzerine önemli etkileri vardır. DÖB almamanın anne ölümleri için önemli bir risk etkeni olduğu bilinmektedir.¹⁻³

DÖB'in kalitesi arttıkça sağlıklı doğum sıklığı artmakta olup⁴ DÖB'in olmaması infant ölümleri için bir risk etkenidir.⁵ Bu nedenle ülkemizde kadın üreme sağlığının gelişmiş ülkeler düzeyine çıkarılabilmesi için DÖB hizmetlerinin nicelik ve niteliğinin artırılması büyük önem taşımaktadır.

DÖB hizmetleri ile ilgili ülkemizi ilgilendiren önemli sorunlar ile çözüm önerileri dokuz ana başlık altında incelenmiştir.

1. DÖB alma oranı istenilen düzeyde değildir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 verilerine göre DÖB alma oranı gelişmiş ülkelerde %98, gelişmekte olan ülkelerde %68, dünya genelinde ise %72'dir.⁶ Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması-2003 (TNSA-2003) verilerine göre, araştırmanın yapıldığı tarihten önceki 5 yıl içinde en az bir kez DÖB alan gebelerin oranı %81'dir. Bu oran, TNSA-1993'de %63, TNSA-1998'de ise %68.1, olup doğum öncesi bakım alan gebelerin oranında bir artış olduğu gözlenmektedir (Tablo 1). Son on beş yıl içinde DÖB alma oranında önemli bir artış olmakla birlikte bu artış yeterli değildir. TNSA ile ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda DÖB almayı olumsuz etkileyen etkenler açık olarak ortaya konulmuş olup bunların başında gebenin ve eşinin eğitim düzeyinin düşük olması, kırsal kesimde oturma, Doğu'da yaşama, aşırı doğurganlık, ileri anne yaşı, sosyal güvencesinin olmaması gelmektedir.⁷⁻⁹ Bu nedenle özellikle DÖB almayan gebelerin DÖB almasını sağlamaya yönelik programların hazırlanarak bir an önce uygulamaya konulması gerekmektedir. Bu programlarda DÖB için bir sağlık kuruluşuna başvurmayan gebelerin DÖB hizmeti almalarının sağlanmasında birinci basamak hizmetlerinden etkin olarak yararlanılmalıdır.

2. Gebelerin önemli bir oranı yeterli sayıda DÖB almamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, gebelerin en azından dört DÖB almasını tavsiye etmektedir. Sağlık Bakanlığı ise DÖB'a gebeliğin ilk üç ayı içinde başlanmasını, gebelik süresince en az 6 izlem yapılmasını ve yüksek riskli gebelerde izlem sayısının artırılmasını önermektedir.⁷ Risk etkenlerinin erken teşhisi ve tarama testlerinin etkili yapılabilmesi için ilk muayenenin gebeliğin ilk üç ayı içinde yapılması gerekmektedir.

Bolu İli için saptadığımız DÖB alma oranı %99.3, dört ve üzerinde DÖB alan gebelerin oranı %94.6, ortanca DÖB'a başlanılan ay 2. ay olup istenilen düzeyde olduğu söylenebilir (Tablo 1).

Tablo 1. TNSA-1993, 1998 ve 2003 verilerine göre DÖB alma ile ilgili genel oranlar

	TNSA-1993	TNSA-1998	TNSA-2003	BOLU-2005
DÖB alma oranı (%)	63.0	68.1	80.9	99.3
DÖB sayısı (%)				
Yok	37.0	31.9	18.6	0.7
1-3	26.5	25.1	26.4	4.7
4, +	35.9	42.1	53.9	94.6
Bilinmeyen	0.6	0.8	0.9	
Ortanca DÖB sayısı	4.7	4.2		9
Ortanca DÖB'a başlanılan ay	3.1	3.0	2.8	2

Kaynak: 7,8

TNSA-98 verilerine göre ortanca doğum öncesi takip sayısı 4.2, ortanca doğum öncesi izleme başlama ayı 3. gebelik ayıdır. TNSA-2003 verilerine göre gebelerin %53.9'u gebeliği süresince 4 ve üzerinde muayene olmaktadır ve ortanca DÖB'a başlanılan ay 2.8'dir. Bu sonuçlara göre gebelerin yaklaşık yarısına DÖB esnasında yeterli sayıda muayene yapılmamaktadır (Tablo 1).

Yeterli sayıda DÖB alma durumu yerleşim yerine, bölgelere, gebenin Türkçe konuşabilmesi ile eğitim düzeyine göre önemli farklılıklar göstermektedir. Eğitim düzeyi düşük, kırsal kesimde yaşayan, Türkçe konuşamayan ve Doğu Anadolu'da yaşayanlarda yeterli sayıda DÖB alma oranı daha düşüktür. Dolayısı ile DÖB alma oranını arttırmak için hazırlanacak programda yeterli sayıda DÖB almayı sağlayacak düzenlemenin de yapılmasına ihtiyaç vardır. Özellikle DÖB için bir sağlık kuruluşuna başvurmayan gebelerde DÖB alma oranının artırılmasında olduğu gibi yeterli sayıda DÖB almalarının sağlanmasında da birinci basamak sağlık hizmetlerinin etkili kullanılması önemlidir.

3. DÖB almada yerleşim yerine ve bölgelere göre önemli farklılıklar bulunmaktadır.

Batı ile karşılaştırıldığında Doğu'da DÖB alma oranları daha düşüktür. TNSA-2003 sonuçlarına göre Batı'da DÖB alma oranı %91.5 iken Doğu'da %61.2'dir. TNSA-1998 ile karşılaştırıldığında TNSA-2003'te DÖB almada en yüksek oranda iyileşme Doğu ve Kuzey'de olmuştur. Doğu'da DÖB alma sıklığı TNSA-1998'de %38.3 iken TNSA-2003'te %61.2'ye Kuzey'de ise %66.0'dan %85.2'ye çıkmıştır. Buna karşılık Batı'daki artış ise %85.5'den %91.5'e olmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Doğum öncesi bakım alma oranlarının bölgelere göre yüzde dağılımı

Bölge	TNSA-1993	TNSA-1998	TNSA-2003
Batı	86.3	86.5	91.5
Güney	74.8	72.9	85.4
Orta	59.7	75.0	83.4
Kuzey	63.2	66.0	85.2
Doğu	34.2	38.3	61.2

Kaynak: 7,8

Doğu'da DÖB alma oranlarının daha düşük olmasında etkili en önemli etken bu bölgede kadınların eğitim ve sosyoekonomik düzeyinin düşük olması olup bu durum da az kalkınmışlık ile ilişkilidir. Bu nedenle esas çözüm uzun vadede bölgenin sosyoekonomik açıdan kalkındırılmasıdır. Ancak kırsalda ve Doğu'da kalkınmışlık düzeyinin artmasına bağlı olarak sosyoekonomik düzey ve gebelerin eğitim düzeyinin yükselip, bunun sonucunda DÖB alma oranlarının artması uzun bir süreci gerektirmektedir. Bu nedenle kalkınmada geri kalmış bölgelerimizde kalkınmayı sağlayacak genel önlemlerin hayata geçirilmesinin yanı sıra DÖB hizmetlerinde

hızlı bir iyileşmenin sağlanabilmesi için özellikle DÖB alma oranı düşük olan kesimleri içine alacak şekilde DÖB almayı arttırmaya yönelik programların hazırlanarak bir an önce uygulamaya konulması gerekmektedir. DÖB almada yerleşim yeri ve bölgeler arasındaki önemli farkta etkili en önemli unsur gebenin eğitim düzeyi olup bu nedenle genç kızların eğitim düzeyinin yükseltilmesi büyük önem taşımaktadır. Bilindiği gibi zorunlu eğitim 1997 yılında 5 yıldan 8 yıla çıkartılmıştır. DPT'nin verilerine göre 2001-2002 yılı itibarı ile kız çocuklarında okullaşma oranı ilköğretimde Türkiye genelinde %93.2 olup bu oran Doğu'da %76.1'de kalmaktadır. Ortaöğretimde ise kız çocukları için Türkiye genelinde okullaşma oranı %34.2 iken Doğu'da %19.4'e inmektedir.¹⁰ Kadının kendi sağlığı ile ilgili konularda söz sahibi olması eğitim düzeyinin yükseltilmesi ile mümkündür. Bu nedenle önümüzdeki 15-20 yıllık süreçte kadın üreme sağlığı ile ilgili ciddi iyileşmenin sağlanabilmesi için bu günden itibaren genç kızlarımızın tamamına sekiz yıllık zorunlu eğitimin verilmesi için bütün kaynaklar seferber edilmelidir.

4. Verilen DÖB hizmetlerinin kalitesi yeterli değildir

DÖB'da muayene sayısı kadar verilen hizmetin kalitesi de önemlidir. TNSA-1998 verilerinin ileri analizinde, DÖB esnasında tetanoz aşısının yapılma durumu, gebenin kilosunun ölçülmesi, kan basıncının ölçülmesi, kan incelemesi yapılması, bebek kalp atımlarının dinlenmesi ve gebeye demir hapi verilmesi dikkate alınarak DÖB hizmetlerinin kalitesi araştırılmıştır.¹¹ Araştırma öncesi son iki yılı kapsayan bu değerlendirmenin sonuçlarına göre Doğu'da, kırsal kesimde, Türkçe bilmeyen gebelerde, gebe ve/veya eşinin eğitimsiz olduğu durumlarda ve gebenin sosyal güvencesinin bulunmaması halinde verilen DÖB kalitesinin düştüğü saptanmıştır. Ayrıca DÖB'ı yeterli sayıda alma, doktordan alma ve özel sektörden almanın DÖB kalitesinde artış ile birlikte olduğu bildirilmiştir.

TNSA-2003 sonuçlarına göre DÖB esnasında tartılma %75.1, boy ölçülmesi %31.1, kan basıncı ölçülmesi %88.6, kan tahlili %76.9, idrar tahlili %72.6, karın ölçümü 46.3, ultrasonografi yapılma oranı %90.5 olarak verilmiştir (Tablo 3). Bu sonuçlara göre DÖB alan gebelerin dörtte birinde kan, idrar incelemesi, kilo ölçümü; yarısında ise karından gebelik muayenesi yapılmamaktadır. TNSA-2003 sonuçlarına göre ilk gebeliği olanlarda, kentte yaşayanlarda, Batı'da yaşayanlarda ve eğitim düzeyi yüksek olanlarda DÖB esnasında muayene ve testlerin yapılma olasılığı daha yüksektir. Bu sonuçlar DÖB alma sayısına benzer şekilde kalitesinde de bir eksiklik olduğunu göstermektedir.

Bolu İli'nde gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda DÖB'in temel muayene ve tetkiklerinin yapılma oranı %92.3 ile %98.3 arasında olup istenilen düzeylere yakındır.

Tablo 3. DÖB esnasında muayene ve tetkiklerin yapılma yüzdeleri

DÖB esnasında yapılan muayene ve tetkikler	TNSA-2003	BOLU-2005
Tartılma	75.1	98.1
Kan basıncı ölçülmesi	88.6	98.3
Kan tahlili	76.9	97.1
İdrar tahlili	72.6	92.3
Karın ölçümü	46.3	97.1
Ultrasonografi	90.5	97.9

Kaynak: 8

Yeterli sayı ve kalitede DÖB hizmetlerinin verilebilmesi için öncelikli olarak her gebeye en alt düzeyde verilmesi gereken "Temel DÖB'ı" içeren bir kılavuzun hazırlanması gerekmektedir. Takiben amaç her gebeye en azından bu düzeyde DÖB verilmesi olmalıdır. Ayrıca DÖB esnasında yapılacak olan temel muayene ve testlerde bir sorun çıkması veya gebede risk etkeninin bulunması durumunda DÖB'in hangi düzey sağlık kuruluşunda verilmesi gerektiği açık olarak ortaya konulmalıdır. DÖB esnasında yapılması gereken temel muayene ve tetkikler yapılmadığı veya zamanında ileri bir merkeze yönlendirilmediği için kendisi veya bebeği

zarar gören gebenin hakkını arayabileceği düzenlemelerin de yapılması gerekir. Temel DÖB'in içeriği Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Perinatoloji Derneği, Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği gibi dernekler ile Üniversite ve Eğitim Hastaneleri'nden seçilecek ilgili uzmanlardan oluşturulan bir komisyon tarafından hazırlanabilir.

5. Yüksek riskli gebeler daha az DÖB almaktadır.

DÖB'in amaçlarından birisi aşırı doğurganlık, genç anne yaşı, ileri anne yaşı, istenmeyen gebelik, kısa gebelik aralığı gibi risk etkenlerinin belirlenerek bu gruba giren gebelerin daha yakın izlenmesinin sağlanmasıdır. TNSA-1998 sonuçlarına göre son beş yılda oluşan gebeliklerin %40'ında en az bir risk etkeni bulunmaktadır. Risk grubuna giren gebelerin daha yakın izlenmesi gerekirken TNSA sonuçları, DÖB alma oranı ve kalitesinin düştüğü göstermektedir. TNSA-2003 verilerine göre 20-34 yaş grubunda %17.8 olan DÖB almama oranı 35 yaş ve üstünde %30'a çıkmaktadır. Benzer şekilde ilk gebeliği olanlarda %7 olan DÖB almama oranı 6 ve üstündeki gebeliklerde %51.1'e yükselmektedir. TNSA-1998'in ileri çözümlenmelerine göre doğum aralığı kısa olan gebelerde, istemeden gebe kalanlarda ve akraba evliliklerinde de benzer şekilde DÖB alanların oranı azalmaktadır. Bu konuda toplum gebeliği riskli hale getiren etkenler ile bu durumların varlığında daha sık DÖB gereği konusunda bilinçlendirilmeli, sağlık personeli ise risk etkenlerinin saptanması ve yönetimi konusunda eğitilmelidir.

6. DÖB hizmetlerinin verilmesinde birinci basamak hizmeti veren yerlerin önemi giderek azalmaktadır.

TNSA-1998 verilerine göre gebeler, doğum öncesi bakım hizmetlerinin %40'ını kamuya ait hastane ve temel sağlık hizmeti veren kurumlardan almakta, %60'ına ise bu hizmet özel sektör tarafından verilmektedir. TNSA-1993 verilerine göre gebelerin %46.8'i DÖB'i doktordan aldığını bildirirken bu oran TNSA-1998'de %60.8'e TNSA-2003'te ise %71'e çıkmıştır. Buna karşılık ebe/hemşireden DÖB hizmeti alanların oranı TNSA-1993'de %15.5'den, TNSA-1998'de %6.9'a inmiştir.

Bolu'da, son iki yıl içinde doğum yapan 509 kadın ile yapılan görüşmenin sonuçlarına göre son gebeliğinde DÖB'i en sık ebe/hemşireden aldığını ifade edenlerin oranı %31.2, ikinci sıklıkta aldığını bildiren kadınların oranı ise %36.1'dir. Aynı kadınlardan sondan bir önceki doğumunu 3-7 yıl içinde gerçekleştiren 107 kadında ise bu oranlar sırası ile %38.3 ve %31 bulunmuştur. Bolu'da DÖB alma oranı %99.3, dört ve üzerinde DÖB alma oranı %94.6 olup bu yüksek oranlar, yukarıda görüldüğü gibi birinci basamak sağlık hizmetlerinin etkili verilmesi ile mümkün olmuştur.

Risk etkeni taşımayan normal gebelerin sağlık ocağı/AÇS merkezleri gibi birinci basamak hizmeti veren yerlerde izlenmesinin iki önemli yararı olacaktır. Bunlar: 1. Mevcut olanaklar kullanılarak, fazla maliyet artışı olmaksızın DÖB alma ve yeterli sayıda alma oranlarının artırılması; 2. İhtiyaç hissetmeme nedeniyle DÖB için sağlık kuruluşuna başvurmayan gebelerin ev ziyaretleri ile DÖB almasının sağlanmasıdır. Özellikle DÖB alma oranlarının düşük olduğu kırsal kesim ile Doğu'da DÖB alma oranı ile DÖB sayısının artırılmasında birinci basamak sağlık hizmetlerinin etkili kullanımı önemli olup buna yönelik düzenlemelerin yapılması gerekir.

7. DÖB esnasında gebelere gebelik, doğum, doğum sonu dönem, emzirme gibi konularda yeterli bilgilendirme yapılmamaktadır.

DÖB'in istenilen amaca hizmet etmesinde DÖB esnasında gebelere yeterli bilgilendirme yapılması önemlidir. Bolu'da son 2 yıl içinde doğum yapmış 420 olguda gerçekleştirdiğimiz çalışmada kadınlara gebelik ile ilgili 5 soru soruldu. Soruların tamamını olguların ancak %0.5'i doğru yanıtladı. Ortalama doğru yanıt sayısı ise 1.2 bulundu. Gebe iken bilgi edinme ihtiyacı hisseden kadınların oranı %65.5, muayene olduğu sağlık kurumunun dışında bir kaynaktan bilgi edinenlerin oranı ise %82.1 bulundu. Bu sonuçlar gebelerin bilgi düzeyinin yetersiz olduğunu, çoğunluğunun bilgi eksikliğinin farkında olduğunu ve muayene olduğu sağlık kurumunda bunu karşılayamadığı için başka kaynaklara yöneldiğini göstermektedir.

Anne ölümlerinin büyük kısmı doğumda ve doğum sonu dönemde olmaktadır. DÖB esnasında gebelerin, gebelikte önemli yakınmalar ile doğum hakkında bilgilendirilmesi doğum için uygun yerin seçilmesini ve doğumun gerçekleşeceği sağlık kuruluşuna vaktinde başvurulmasını sağlayarak anne ve bebek ölümlerinin

azaltılmasına katkı sağlayabilir. DÖB sırasında gebelerin aile planlaması konusunda bilgilendirilmesi istenmeyen gebeliklerin önlenmesinde etkili olabilir. Benzer şekilde gebelerin beslenme, aşılama, emzirme, doğum sonu bakım gibi konularda eğitilmeleri hem anne hem de bebek sağlığı üzerine olumlu etki yapacaktır. Gelişmiş ülkelerde anne ve baba için doğum öncesi bilgilendirme ve destek programları DÖB'in bir parçası olup ülkemizde bazı özel hastane ve eğitim hastanelerinin dışında bu konudaki çalışmalar yetersizdir. Turan ve arkadaşları, gebelere doğum öncesi eğitim verilmesinin emzirmeye erken başlama, bebeğin kontrollere erken getirilmesi ve erkeğin aile planlamasına katılımı konusunda ilerleme sağlayabileceğini bildirmiştir.¹² Yapılan diğer çalışmalarda da doğum öncesi bilgilendirmenin hem anne hem de bebek sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.¹³⁻¹⁴ Doğum öncesi bilgilendirme ülkemizdeki DÖB'in en önemli eksikliklerinden biri olup yapılacak tasarımlar ile özellikle yıllık doğum sayısı belli bir sayının üstünde olan hastanelerde gebe bilgilendirme uygulamalarının başlatılması özendirilmelidir.

8. DÖB hizmetlerinin maliyeti giderek artmakta olup kaynaklar etkili olarak kullanılmamaktadır.

Yıllar içinde DÖB alan gebelerin oranı, muayene sayısında artış ile başta kromozom anomali taraması olmak üzere yeni tarama testleri ve uygulamaların kullanılmaya başlanması nedeniyle DÖB'in ülke genelinde maliyeti giderek artmaktadır. Bolu'da son iki yıl içinde doğum yapan 509 kadın ile görüşülmüş olup bunlarda 107'si bir önceki doğumunu son 3-7 yıl içinde gerçekleştirmişti. İki gebelik arasında geçen sürenin ortalama 38 ay olmasına rağmen önceki gebelik ile karşılaştırıldığında son gebelikte tüm tetkiklerin yapılma oranlarında bir artış olduğu izlenmektedir (Tablo 4). Artış, özellikle son zamanlarda kullanılmaya başlanan ikili test, üçlü test, invaziv girişim, ense ciltaltı kalınlık ölçümü gibi kromozom anomali taraması ve teşhisine yönelik inceleme ve girişimlerde olmuştur. DÖB içinde yer alan kan grubu, kan düzeyi, idrar incelemesi gibi testler ile karşılaştırıldığında kromozom anomali taraması ile ilgili test ve uygulamaların tutarı çok daha yüksek olup yapılma oranlarının giderek artması DÖB'in ülke genelindeki maliyetinde önemli bir artışa yol açacaktır. Kromozom anomali taraması ile ilgili testlerin etkili kullanılabilmesi için tüm gelişmiş ülkelerde olduğu gibi bir Down sendromu kayıt sisteminin Sağlık Bakanlığı'nca kurulması gerekmektedir. Kayıt merkezinden elde edilecek veriler ile ülkemiz koşulları için en uygun maliyet/etkinlik oranına sahip tarama testlerinin belirlenmesi ve sonuçlarının izlenmesi mümkün olacaktır.

Tablo 4. Bolu'da son iki yıl içinde doğum yapan kadınlar ile aynı kadınlardan sondan bir önceki gebeliğini 3-7 yıl içinde gerçekleştirenlerin, gebeliklerinde aldıkları DÖB esnasında yapılan bazı inceleme ve girişimlerin yapılma yüzdeleri.

Yapılan incelemelerin yüzdesi	3-7 yıl içinde doğum ile sonlanan gebelikler (107 olgu)	Son iki yıl içinde doğum ile sonlanan gebelikler (509 olgu)
Kan düzeyi	83.0	97.0
İdrar testi	85.0	92.3
Kan biyokimyası	54.2	72.9
Ense ciltaltı kalınlık ölçümü	3.7	17.0
Ayrıntılı ultrasonografi	5.6	25.7
Doppler	2.8	12.9
İkili test	-	13.0
Üçlü test	5.6	30.9
İnvaziv girişim	0.9	3.4
Ortalama ultrasonografi sayısı	4.25	4.87

Ülkemizde sağlık hizmetlerinde kullanılan tetkiklerin tam bir serbesti içinde yapılması bazı istismları da beraberinde getirmektedir. Aynı tetkiklerin, kısa bir zaman aralığı içinde, özellikle farklı sağlık kuruluşlarında tekrarlandığına ve incelemelerin yapılması için tıbbi gerek olup olmadığına fazla özen gösterilmediğine sıklıkla rastlanmaktadır. Sağlığa ayrılan kısıtlı kaynakların en verimli bir şekilde kullanılabilmesi için ilaçta olduğu gibi tetkiklerde de bazı kısıtlama ve kontrol mekanizmalarının harekete geçirilmesi kaçınılmaz görünmektedir.

9. DÖB'da hizmetin sunuş şeklinden kaynaklanan sorunlar bulunmaktadır

DÖB kapsamında yapılan muayene ve incelemeler kadar hizmetin sunuş şekli de önemlidir. Hizmetin sunuş şeklinde ortaya çıkan sorunlar ve olumsuzluklar DÖB gibi genellikle bir tıbbi zorunluluk olmaksızın sağlık kuruluşuna gitmeyi gerektiren durumlarda doğal olarak bu hizmeti talep etme oranında düşmeye neden olacaktır. Bolu'da gerçekleştirdiğimiz çalışmada DÖB ile ilgili gebe memnuniyetinin DÖB'ın kim tarafından, nerede verildiği veya hangi tetkik ve muayeneleri içerdiğinden ziyade DÖB sayısı ve verilen hizmetin sunuş şekli ile ilişkili olduğunu saptadık. Görüşülen kadınların yarısı (%49.6) DÖB esnasında maddi veya hizmetin sunumu ile ilgili sorun yaşadıklarını bildirdi ve DÖB esnasında sorun yaşama oranı gebe memnuniyeti düşük olan kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulundu (%42.4'e karşılık %83.8). En sık bildirilen sorunlar muayene için uzun süre bekleme, tetkikler için ileri tarihe gün verilmesi, sağlık personelinin ilgilendiren olumsuzluklar ve istediği sağlık kuruluşunda muayene olamama idi. Bunlardan istediği sağlık kuruluşunda muayene olamama yapılan son düzenlemeler ile çözümlenmiş görünmektedir. Diğer olumsuzlukların çözümlenmesi için de hem Sağlık Bakanlığı aracılığı ile ülke genelinde hem de her bir sağlık kuruluşunun kendi bünyesinde gerçekleştireceği düzenlemelere ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Bhatia JC. Levels and causes of maternal mortality in Southern India. *Studies in Family Planning* 1993, 24: 310-18.
2. Garenne M, Mbaye K, Bah MD, Correa P. Risk factors for maternal mortality: a case control study in Dakar hospitals (Senegal). *African Journal of Reproductive Health* 1997; 1: 14-24.
3. Mbizvo MT, Fawcus S, Lindmark G, Nyström L and the Maternal Mortality Study Group. Operational factors of maternal mortality in Zimbabwe. *Health Policy and Planning* 1993; 8: 369-78.
4. Bloom SS, Lippeveld T, Wypij D. Does antenatal care make a difference to safe delivery? A study in urban Uttar Pradesh, India. *Health Policy and Planning* 1999; 14(1): 38-48.
5. Vintzileos A, Ananth CV, Smulian JC, Scorza WE, Knuppel RA. The impact of prenatal care on postneonatal deaths in the presence and absence of antenatal high-risk conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1258-62.
6. UNICEF/WHO. Antenatal Care in Developing Countries Promises, achievements and missed opportunities. An analysis of trends, levels and differentials, 1990-2001.
7. 1998 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, HÜNEE, Ekim 1999, ANKARA.
8. 2003 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, HÜNEE, 2003, ANKARA.
9. Bozkurt Aİ, Şahinöz S, Özçırpıcı B, Özgür S. Gaziantep'te sağlık ocaklarına herhangi bir nedenle başvuran 15-49 yaş evli kadınların doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası bakım alma durumunun ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2001; 23 (2): 59-67.
10. DİE/MEB. <http://www.dpt.gov.tr/bgyu/>.
11. Şevkat Bahar Özvarış and Ayşe Akın. 2002. "Utilization of Antenatal Care Services in Turkey." In *Contraception, Abortion and Maternal Health Services in Turkey: Results of Further Analysis of 1998 Turkish Demographic and Health Survey*. Ed. A. Akın. Hacettepe University, TFHP Foundation, and UNFPA.
12. Turan JM, Say L. Community-based antenatal education in İstanbul, Turkey: effects on health behaviours. *Health Policy and Planning* 2003; 18 (4): 391-398.
13. Oakley A, Hickey D, Rajan L, Rigby AS. Social support in pregnancy: Does it have long-term effects? *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 1996; 14: 7-22.
14. Spinelli A, Baglio G, Donati S, Grandolfo ME, Osborn J. Do antenatal classes benefit the mother and her baby? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(2). 94-101.

LONG TERM RESPIRATORY SEQUELAE OF PREMATURE BIRTH

Zainab Kassim MBBCh.BAO (NUI), LRCSI&PI, MRCPI (Paeds), DCH (London)

Clinical Research Fellow in Neonatology

&

Anne Greenough MD(Cantab), MB BS, DCH, FRCP, FRCPC

Professor of Neonatology and Clinical Respiratory Physiology

anne.greenough@kcl.ac.uk

Abstract

Long term respiratory sequelae of premature birth are common. No safe and preventative strategy has been identified.

Introduction

Long term respiratory sequelae of premature birth are very common and include chronic oxygen dependency, troublesome respiratory symptoms during childhood and lung function abnormalities seen even in adolescents and young adults (Table 1). Such problems are more likely if the infants have been oxygen dependent at least for a month after birth. The incidence of chronic oxygen dependency is increasing, primarily due to the improved survival of very prematurely born infants. The long respiratory sequelae of premature birth are, therefore, extremely important, both with regard to counselling parents and planning health service allocation.

Table 1. *Long term respiratory sequelae*

-
- A high readmission rate, particularly in preterm infants who developed BPD and/or had an RSV infection
 - Chronic oxygen dependency requiring supplementary oxygen at home
 - Troublesome respiratory symptoms at school age requiring "anti-asthma" medication.
 - Lung function abnormalities in adolescence associated with poor exercise tolerance.
-

Diagnosis

Infants who were chronically oxygen dependent following premature birth were previously described as suffering from chronic lung disease. The term bronchopulmonary dysplasia (BPD) is now preferred as it is more specifically associated with infants. BPD was first reported by Northway in 1967 and described infants who were chronically oxygen dependent and developed distinctive chest radiograph appearance abnormalities. Severe cystic lesions characterising stage four BPD (Figure 1) such chest radiograph changes are now relatively uncommon.

(Accepted by Airways 2004

Source will need to be acknowledged because of copyright)

As a consequence, following recommendations made at a National Institute of Health (NIH) Workshop,¹ BPD has been used as an umbrella term to describe any chronically oxygen dependent infant regardless of their chest radiograph appearance (new BPD) (Figure 2). Infants are diagnosed as having BPD if they are oxygen dependent beyond 28 days after birth. Such infants are subsequently classified as suffering from mild, moderate or severe BPD depending on their supplementary oxygen and respiratory support requirements closer to term.



Figure 1. Chest radiograph of an infant with "old BPD – Northway stage 4, note the cystic lesions which are particularly marked at the lung bases.



Figure 2. Chest radiograph of an infant with "new" BPD – note the hazy lung fields and low lung volumes.

Table 2. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia

-
- Very premature birth
 - Low birthweight
 - Surfactant deficiency (respiratory distress syndrome)
 - Oxygen toxicity
 - Volutrauma
 - Fluid overload/patent ductus arteriosus
 - Antenatal or nosocomial infection
 - Family history (of atopy)
-

The aetiology of BPD is multifactorial, premature birth and low birthweight being amongst a number of risk factors. Antenatal risk factors include chorioamnionitis; as antenatal infection may adversely affect lung development. Postnatal risk factors include volutrauma (lung overdistension) and oxygen toxicity have been incriminated, although increasingly it is recognised that BPD may develop in a premature infant with minimal or no respiratory disease immediately after birth. Fluid overload and the development of a patent ductus arteriosus (PDA), particularly if there is also nosocomial infection, are also important risk factors. In some infants, there is a family history of BPD, but whether a family history of atopy is important remains controversial.

Long term sequelae

(i) Chronic oxygen dependency

Premature infants may require supplementary oxygen at home for many months, even years and it is important to counsel parents accordingly.² Infants have usually been considered for home oxygen therapy if they have had no other ongoing medical need. Inclusion of infants who additionally require tube feeding has been shown to allow infants to be discharged home two weeks earlier, with no excess morbidity and an overall reduction in the cost of care.³ Prior to discharging an infant home in oxygen it is essential a multidisciplinary meeting is held to ensure there is adequate community support, the home circumstances are suitable and that the parents are familiar with the equipment and capable of basic life support. Results of recent trials suggest that for the majority of premature infants, the target oxygen saturation level during home oxygen therapy should be between 91 and 94%.⁴ It is likely that infants with pulmonary hypertension would benefit from higher oxygen saturation levels, but this has not been investigated in randomised trials with long term outcomes.

(ii) Rehospitalisation

Rehospitalisation is required in up to 50 percent of "BPD" infants in the first year and between 20 and 30% in the second year. Infants with BPD may be readmitted five times on average during the first two years after birth; rehospitalisation is much more common in those infants who require supplementary oxygen at home.⁵ The primary reason for hospitalisation is lower respiratory tract infections, particularly due to RSV.⁶ The rehospitalisation rate is approximately doubled if a premature infant requires supplementary oxygen at home or has had an RSV infection.

(iii) Respiratory symptoms

Prospective follow up of prematurely born infants has demonstrated that at least 50 percent are symptomatic in the first year and 35 percent in the preschool years. The occurrence of troublesome respiratory symptoms is much higher in infants who remained oxygen dependent beyond 36 weeks postmenstrual age. Even at school age, prematurely born children are more likely to have respiratory symptoms than their classroom colleagues born at term. In one study, every additional week of gestation reduced the likelihood of wheeze by ten percent.

(iv) Lung function abnormalities

Prematurely born infants (particularly those who developed BPD) have evidence of airways obstruction (high airways resistance and gas trapping) in the first two years after birth. Those lung function abnormalities frequently improve in response to bronchodilator administration.⁷ As the children's clinical condition improves,

so does their lung function, but lung function abnormalities can still be demonstrated at school age. Affected children have airways obstruction and exercise intolerance. Adolescents who had BPD, although asymptomatic at rest, may desaturate on exercise testing. Those studies, however, report the outcome of children born more than ten years ago, who were not routinely exposed to antenatal steroids or postnatal surfactant and thus often had a severe initial respiratory illness.

Nowadays, infants who are chronically oxygen dependent are described as suffering from "new BPD" and many have had minimal or no respiratory illness. The few pathological reports of this condition highlight that affected infants have minimal small airway injury and less prominent inflammation and fibrosis, but decreased alveolarisation. As a consequence, it has been proposed that new BPD is not the injury repair paradigm of traditional BPD, but a maldevelopment sequence resulting from interference/interruption of normal development signalling for terminal maturation and alveolarisation of the lungs of very premature infants.¹ Results from preclinical models have also demonstrated decreased alveolarisation and a decreased total internal lung surface area.⁸ Our preliminary evidence has highlighted infants with new "BPD" have small lungs at follow up. Affected infants, then, are likely to be at high risk of chronic respiratory morbidity. Longitudinal studies are required to monitor the outcome of such vulnerable patients.

Preventative strategies

Neither administration of antenatal steroids nor postnatal surfactant, although reducing the development of respiratory distress syndrome, decrease the incidence of BPD; the likely explanation being that both antenatal steroids and postnatal surfactant significantly reduce mortality and hence more vulnerable preterm infants at risk of BPD survive. Both oxygen toxicity and volutrauma have been implicated in the causation of BPD, this has stimulated research to identify the mode of ventilation associated with the lowest BPD rate. Numerous randomised controlled trials have been carried out, but, overall, neither patent triggered ventilation⁹ nor high frequency oscillation^{10,11} have been demonstrated to reduce the incidence of BPD. Fluid overload increases the risk of PDA and hence BPD, and although fluid overload should be avoided, randomised trials of fluid restriction have not shown this strategy to reduce BPD.¹² Inhaled nitric oxide, a selective pulmonary vasodilator, can improve oxygenation in prematurely born infants with severe respiratory failure, but in that group does not reduce BPD. Inhaled nitric oxide may, however, promote angiogenesis and hence alveolarisation; as a consequence whether prophylactic inhaled nitric oxide given soon after birth, may reduce BPD development is currently being investigated. The only effective proven method of preventing BPD is to systemically administer corticosteroids in the first two weeks after birth. Unfortunately, follow up studies have shown such a strategy is associated with an increased risk of adverse neurodevelopment outcome at follow up.¹³ To date, than no safe and effective strategies to prevent BPD have been identified.

Table 3. *Management of the respiratory sequelae*

- Supplementary oxygen at home to maintain appropriate oxygen saturation levels
 - Bronchodilator therapy for children wheezy at follow up
 - Prophylactic anti-asthma medication eg. Inhaled corticosteroids for those with frequent troublesome wheeze
 - Prevention of RSV infection
 - education of parents and staff about hand-washing and reducing the risk of exposure to RSV
 - passive immunoprophylaxis to high risk cases eg those receiving supplementary oxygen at home
-

To prevent further lung damage in premature infants who remain chronically dependent on respiratory support, the ventilator pressures and inspired oxygen concentrations should be reduced to the minimum compatible with acceptable blood gases and every effort made to wean infants from the ventilator. Infants with BPD are often intolerant of standard maintenance volumes of fluid/feeds. In such infants, diuretics may be useful, and can acutely improve lung function, but randomised trials have demonstrated that their administration does not result in any long term benefits. BPD infants have prebronchial smooth muscle hypertrophy and can have a positive response to bronchodilator administration while on the neonatal unit, but such effects are short-lived. After

discharge, therapy with inhaled anticholinergic or β_2 agonist bronchodilators, utilising a coffee cup spacer device, has been shown to improve lung function and reduce symptoms, in wheezy low birth weight infants.^{14,15} Prophylactic ant-asthma medication, inhaled sodium cromoglycate or corticosteroids, reduces bronchodilator requirement and improves lung function again in wheezy preterm infants seen at follow up.^{16,17}

RSV infection increased respiratory morbidity at follow up in prematurely born infants who developed BPD.⁶ There is no safe and effective vaccine against RSV, but immunoprophylaxis has been shown to reduce the hospitalisation rates for RSV infection of prematurely born infants, with or without BPD. This positive effect has been demonstrated both for RSV immunoglobulin (RSV-IGIV)¹⁸ which contains high levels of RSV neutralising antibodies and Palivizumab,¹⁹ a humanised monoclonal antibody. Palivizumab, however, is the preferred prophylactic agent as it is given intramuscularly rather than intravenously so does not need to be given in the hospital setting, and it may be more effective and is safer. Problems were encountered with RSV-IGIV perhaps because of the volume given intravenously and hyperviscosity. Nevertheless, it has been suggested that administration of Palivizumab may not be cost effective, except in preterm infants who are oxygen dependent in the community. Those studies, however, only took into account the potential savings related to the initial hospitalisation episode and a different picture may emerge if the chronic respiratory morbidity following RSV infection is taken into account.

Summary

The long term sequelae of premature birth are common and include chronic oxygen dependency, troublesome wheeze and cough and lung function abnormalities, with impaired exercise tolerance even in adolescence. The most vulnerable infants are those born very prematurely, particularly if they subsequently develop bronchopulmonary dysplasia and subsequently suffer an RSV infection A safe and effective preventative strategy is urgently required.

References

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD workshop. *American Journal of Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729
2. Greenough A, Hird MF, Gamsu HR. Home oxygen therapy following neonatal intensive care. *Early Human Development* 1991;26:29-35
3. Greenough A, Alexander J, Burgess S et al. High versus restricted use of home oxygen therapy, health care utilization and the cost of care in CLD infants. *Eur J Pediatrics* 2004;163:292-296
4. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349(10):959-967
5. Greenough A, Alexander J, Burgess S et al. Home oxygen status and reshospitalisation and primary care requirements of infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child* 2002;86(1):40-43
6. Greenough A, Alexander J, Burgess S et al. Health care utilization of prematurely born, preschool children related to hospitalization for RSV infection. *Arch Dis Child* 2004;89:673-78
7. Yuksel B, Greenough A. Airway resistance and lung volume before and after bronchodilator therapy in symptomatic preterm infants. *Respir Med* 1994;88:281-286
8. Coalson JJ, Winter V, deLemos RR. Decreased alveolarisation in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:640-646
9. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized ventilation. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software 2004.
10. Johson AH, Peacock JL. Greenough A et al for the United Kingdom Oscillation Study Group. High frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *New Engl J Med* 2002;347(9):633-642
11. Thomas M, Rafferty G, Limb E et al. Pulmonary function at follow up of very preterm infants from the UK oscillation study. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;169:868-872
12. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 2000;83:F91-6
13. Yeh-Tsu F, Lin-Yuh J, Lin-Hung C et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *New Engl J Med* 2004; 350:1304-13
14. Yuksel B, Greenough A, Maconchie I. Effective bronchodilator therapy by a simple spacer device for wheezy premature infants in the first two years of life. *Arch Dis Child* 1990;65:782-785.

15. Yuksel B, Greenough A. Ipratropium bromide for symptomatic preterm infants. *Eur J Pediatr* 1991;150:854-857.
16. Yuksel B, Greenough A. Randomised trial of inhaled steroids in preterm infants symptomatic at follow up. *Thorax* 1992;47:910-913.
17. Yuksel B, Greenough A. Inhaled sodium cromoglycate for preterm children with respiratory symptoms at follow. *Resp Med* 1992;86:131-134.
18. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*.1998;102:531-537
19. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99:93-99

İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI OLAN YENİDOĞANLARDA UZUN SÜRELİ PROGNOZ

Prof. Dr. Neslihan Tekin

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, İstanbul
ntekin@ogu.edu.tr

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR), hemen her zaman prognoz üzerine olumsuz etki yaratacak durumlara birlikte gelir. Bu bebeklerin mortalitesi AGA doğanlara göre 5-20 katı daha fazladır ve SGA doğan bebeklerin erken postnatal dönemde ortaya çıkan komplikasyonları büyük oranda intrauterin hipoksi ile bağlantılıdır. Neonatal dönem atlatıldıktan sonra sorun olarak büyümenin yakalanması, nöromotor gelişimin normal olup olmayacağı önem kazanır. Sosyoekonomik düzeyle de ilişkili olarak IUGR'liği ile doğanlarda postnatal malnutrisyon ve çocukluk çağı hastalıklarına sık rastlanır. Ancak IUGR doğmuş olmanın sorunları çocukluk çağı ile sınırlı kalmaz, etkileri erişkin dönemde de devam eder. Son 15 yıla dayalı bilgiler SGA doğanların ileri yaşlarda metabolik sendrom ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk altında olduklarını kanıtlamaktadır.

IUGR, Metabolik Sendrom İlişkisi

İnsulin direnci ile lipidlerdeki metabolik anormallik, kan basıncı, tip 2 diyabet ve erişkin dönemde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin artışı arasındaki ilişki Reaven tarafından 1988 yılında metabolik sendrom olarak net bir şekilde tanımlanmıştır.¹ Bu sendroma farklı isimlerde verilmiştir; sendrom X, insulin direnç sendromu, metabolik kardiyovasküler sendrom, dismetabolik sendrom ve Reaven's sendromu gibi. Sendromun gelişiminde etnik faktörlerin yanında yaşam tarzının, sigara içmenin, beslenmenin, obesitenin, vücut yağ dağılımının etkili olduğu bilinmektedir. İntrauterin gelişme geriliğinin ve SGA olarak doğmanın bu sendrom için bir risk faktörü oluşturduğunu ortaya koyan ilk kişi Barker olmuştur.² 1911-1930 yılları arasında Hertfordshire bölgesinde doğan 20000 kişinin 8000'den fazlasında retrospektif olarak medikal geçmişi inceleyerek doğum ağırlığı yada ilk yaştaki ağırlık ne kadar düşükse erişkin yaştaki sendrom X prevalansının o denli yüksek olduğunu göstermiştir; genel popülasyonda 1 yaştaki ağırlığı 13.3 kg üzerinde olanlarda tip 2 diyabet relatif riski 1 iken, 1 yaştaki ağırlık 8.1 kg altında ise bu riskin 8.2 katına yükseldiğini göstermiştir. Diğer epidemiyolojik çalışmalarda bu gözlemi doğrulamıştır.

Barker ve arkadaşları ayrıca düşük doğum tartısının hiperinsulinemi ile ilişkili olan veya olmayan glukoz tolerans bozukluğu, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon ile tanımlanan insulin rezistan sendromu gelişim riskini arttırdığını bildirmişlerdir.³ 50 yaşında insulin rezistan sendromu riski doğum ağırlığı 2.5 kg altında olanlarda, 4.5 kg yada üzerinde olanlara göre 10 katı artmış olarak bulunmuştur. Bu ilişki mevcut vücut ağırlığı ve gebelik haftasından bağımsızdır. 30 yaş ve üzerinde Hispanik olan ve olmayan beyazlarda yapılan çalışmada San Antonia grubu, insulin rezistan sendromu gelişim riskinin doğum ağırlığındaki her persantil düşüşünde 1.72 katı kadar arttığını göstermiştir.⁴

Diyabet gelişiminin endokrin pankreasın intrauterin gelişimindeki anormallikten kaynaklanan bir insulin sekresyon defektine mi yoksa insulin direncine mi bağlı olduğu araştırıldığında insulin direnci daha ön plana çıkmaktadır.^{5,6}

İnsulin direnci, düşük doğum ağırlığı ve büyümenin yakalanması

Bütün epidemiyolojik çalışmalar insulin direnci için fetal büyümede azalmanın, metabolik hastalıklar için hazırlayıcı faktör olan obesite ve aile öyküsünden bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte aile öyküsünde obesite ve tip 2 diabet varlığı ile insulin direncinin amplifiye olduğu vurgulanmalıdır. Kuşkusuz insulin direnci için diğer risk faktörleri mevcuttur, fetal büyümede yetersizlik buna katkıda bulunan bir faktördür.

Büyümenin yakalanması SGA doğmuş birçok çocukta gözlenen fizyolojik bir süreçtir, ancak büyümenin yakalanması olgusunun ilerki yıllarda insulin direnci riskini arttırabileceği öne sürülmüştür.⁷ 25 yıl önce Ravelli,⁸ in utero beslenme yetersizliğinin erişkin döneminde obesite riskini arttırdığını bildirmiştir. Esasında birçok çalışmada doğumda ince olanların , çocukluk çağı yada erişkin döneminde obez olduklarında insulin direnci ve kardiyovasküler hastalık açısından en yüksek riske sahip oldukları açıkça gösterilmektedir. Low ve arkadaşları⁹ doğumlarından itibaren vücut ölçüleri kaydedilen 22 yaşına gelmiş erkek ve kadınların kan basınçlarının doğumda tartısı düşük olan fakat erken çocukluk döneminde hızlı tartı artışı gösterenlerde yüksek saptamışlardır. Diğer taraftan kırsal kesimde yaşayan düşük tartılı doğan Gambialı erişkinlerin ileri yaşlarda ince kalmaları ve düşük yağlı diyetle beslenmeleri halinde metabolik ve kardiyovasküler hastalık belirtisi göstermedikleri saptanmıştır.¹⁰ Gerçekten SGA doğup, daha sonra bebeklik döneminde büyümeyi yakalayanların AGA doğanlara göre vücut yağ kitlelerinin daha fazla olduğu ve santral yerleşim gösterdiği gösterilmiştir. Yağ dokusunda bu artmış olan büyüme hızı erişkin dönemine kadar devam eder, BMI'de çocukluktan erişkin dönemine kadar artış olur, 25 yaşına gelindiğinde belirgin şekilde vücut yağ kitle yüzdesi yüksektir. SGA doğanlarda insulin direnci obesite ile belirgin şekilde artar.^{11,12} Her ne kadar vücut ağırlığının yakalanması ve daha sonraki insulin direnci ile ilişkisi açıkça ortaya konmuş olsa da boyca uzamanın yakalanması aynı etkiye sahip değildir. Cianfarani ve arkadaşları¹³ insulin direnci parametrelerinin SGA doğmuş çocuklarda lineer büyüme ile ilişkisiz olduğunu bildirmişlerdir. SGA doğmuş 29 prepubertal çocukta yapılan son bir çalışmada boy uzamasının yakalanmasına kıyasla ağırlığın yakalanması halinde ortaya çıkabilecek kötü etkilere dikkat çekilmiştir. SGA doğan çocuklar AGA olanlarla öglisemik hiperinsulinemik klemp kullanarak karşılaştırıldığında BMI'i normal olanların insulin duyarlılığı bakımından farklı olmadığı, boyu yakalama yüksek BMI ile birlikte olduğunda insulin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir.¹⁴ Bu çalışma büyümeyi yakalama fenomeninde uzun dönem metabolik etkiler açısından vücut ağırlığının yakalanmasının kötü etkilerini göstermektedir.

Düşük doğum tartısı ve dislipidemi

Düşük doğum tartısının dislipidemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sendrom X'ten bağımsız olarak hiperkolesterolemi ile düşük doğum tartısı ilişkisi bildirilmiştir.^{15,16} Bu çalışmalardan biri kıtlığa maruz kalanlarda yapılmış ve prenatal beslenme yetersizliğinin rolü belirtilmiştir. Bu ilişki sendrom X'in diğer komponentleri ile birlikte gözlemlendiğinde daha belirgindir fakat halen çelişkili görünmektedir. Yaşlı İsveçli erkeklerde yapılan bir çalışmada düşük doğum tartısının yüksek kan basıncı, insulin direnci, trunkal obesite ve yüksek plazminojen aktivatörü inhibitörü 1 aktivitesi ilişkili fakat abdominal obesite ve dislipidemi ile bağlantısız olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Bu çelişki en azından kısmen etnisite faktörü ile açıklanabilir. Çocuklukta düşük doğum tartısının dislipidemi üzerine etkisi Amerikadaki beyazlara göre zencilerde daha belirgindir. İnsulin direnci her iki etnik grupta da gözlenmiştir. Şu şekilde söylemek uygun olabilir; insulin direnci ve düşük doğum tartısı arasındaki ilişki sabit, ancak sendrom X'in diğer parametrelerinin ortaya çıkış zamanı toplumun genetik predispozisyon derecesine bağlıdır. Yakın zamanda Huxley ve arkadaşları¹ tarafından 68974 bireyin değerlendirildiği 58 çalışmanın metaanalizinde fetal büyüme yetersizliğinin vasküler hastalık riski üzerine etki edecek düzeyde kan kolesterol düzeyini etkilemediği bildirilmiştir.

IUGR ve erişkin dönemde ortaya çıkan metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ilişkisinde olası açıklamalar ve mekanizmalar:

1. Genetik faktörler

Doğumdaki ağırlık ile daha sonra gözlenen hastalıklar arasındaki ilişkiyi altta yatan genetik faktörler ile açıklamak mümkün olabilir. Diabet ile ilişkisini de bu şekilde açıklamak mümkündür. Fetal büyümede insulin anahtar rolü oynayan ve insulin etkisindeki bozukluklar doğumdaki ağırlığın azalması ve daha sonra diabet

olarak karşımıza çıkabilir. İnsulin etkisindeki genetik bir defektin bu bağlantının ortaya çıkmasında neden olabileceği akla yatkın bir açıklama gibi görünmektedir. Fakat Danimarkalı monozigot ikizlerde yapılan bir çalışma bu açıklamayı doğrulamamaktadır çünkü doğumda daha hafif olan ikiz eşinin ileride insuline bağımlı olmayan diyabet ile riskine daha fazla sahip olduğu göstermiştir.²⁰

Perinatal literatürde doğum ağırlığını belirlemede genetik faktörlerin rolünün az olduğu kabul edilir; doğum ağırlığındaki sapmada genetik faktörler ancak %20 lik paya sahiptir.²¹ Norveçten Magnus'un²² yaptığı çalışma bir istisna oluşturarak doğumdaki ağırlığın %40 genetik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Fetal büyümedeki azlık ve gelişen insulün direnci, olumsuz fetal çevre ile genetik yatkınlığın etkileşimi sonucu olabilir. Birçok genetik polimorfizmin düşük doğum tartısı ile birlikte olduğunda tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsulün direnci için PPAR-gamma2 geninde Pro12A1a polimorfizmi ve doğum ağırlığı üzerine dikkat çekilmiştir. Bu gözlem bu durumda yağ dokusunun anahtar rolünü güçlendirmektedir. Çünkü PPARgamma-2 spesifik olarak yağ dokusunda eksprese edilmektedir ve metabolik fonksiyonlar ile ilişkilidir.²³

2. Annenin beslenmesi ve fetus

Annenin beslenmesi ve fetusun büyümesi arasındaki bağlantı oldukça karmaşıktır. Fetal büyüme üzerine gebelikteki maternal diyetin etkisi sınırlıdır ancak gebelik öncesi ağırlığın önemi vardır. Elbette fetusun nutrisyonel çevresi anneye bağımlıdır. Bununla beraber yalnızca anne ile bebek arasındaki ilişkiyi sağlamakla kalmayan aynı zamanda annenin fizyolojisi üzerine endokrin kapasitesi ile majör etkileri olan plasentaya da bağımlıdır.²⁴ Fetal beslenme yetersizliğinin annenin açlık çekmesi, az beslenmesi, plasental yetmezlik, ikizden ikize transfüzyon sendromu, anormal uterus kan akımı gibi birçok nedeni vardır. Fetal hipokside beyne kan akımının artırılmaya çalışılması (brain-sparing) diğer hayati organlar olan böbrekler (hipertansiyon) ve karaciğerde(diyabet) kan akımının azalması ile gider. Ayrıca fetal hormonlar olan insulün ve insulün benzeri büyüme faktörleri malnutrisyondan etkilenebilir. Deneysel çalışmalarda da açlıkta bırakılmış gebe sıçanlardan doğan yavrularda sistolik hipertansiyon, glukoz metabolizmasında anormallik ve lipid profillerinde artış gösterilmiştir.²⁵

3. Yapı ve fonksiyon üzerine programlanmanın kalıcı etkileri

Yaşamın ileri evrelerinde gelişecek hastalıkların in utero çevrede programlandığı kavramını şiddetle savunan birkaç kişiden biri Lucas'tır.²⁶ Diğer yandan Barker ve arkadaşları fetal hayattaki çevre faktörlerinin insulün direnci ve düşük doğum tartısı arasındaki ilişkide kritik bir rol oynadığı hipotezini ortaya koymuşlar ve bunu tutumluluk hipotezi olarak öne sürmüşlerdir.²⁷ Fetal orijin kavramını ortaya koymuşlardır. Programlanma olgusuna göre fetal nutrisyon ve endokrin durumdaki değişimler yapısal, fizyolojik ve metabolik kalıcı olarak değişikliklere yol açacak gelişimsel adaptasyonla sonuçlandığını öne sürmüşlerdir. Böylelikle kişiler erişkin yaşamda kardiyovasküler, metabolik ve endokrin hastalıklar için hazırlanmaktadır.

Bununla beraber fetal büyümesi geri olupta sonradan büyümeyi yakalayanlarda yüksek prevalansa sahip insulün direnci ve tip 2 diyabet geçmişteki beslenmesi bozuk olup sonradan şehirleşen batı toplumundaki yüksek tip 2 diyabet prevalansına benzemektedir. Her iki durumda da genotipik olarak mevcut durumun aşırı yeme ile kendini göstermesi söz konusudur. Aslında fetal büyümenin azalması ile verilen yüksek mortalite selektif olarak yaşayan çocuklarda genetik olarak insulün direnci ve tip 2 diyabet için predispozisyon yaratmaktadır. Pima yerlilerinde düşük doğum tartısı ile babalarında yüksek tip 2 diyabet prevalansının saptanmış olması bu hipotezi desteklemekte, glukoz homeostazisini yada fetal büyümeyi kontrol eden genin paternal orijinli olabileceğini akla getirmektedir.²⁸ İnsanlarda bu metabolik komplikasyonların hem genetik hem çevresel faktörlerden kaynaklandığı bilinmektedir.

Önceki hipotezlerin hiçbiri doğrulanmamış olsa da hem genetik hem çevresel faktörlerin azalmış fetal büyüme ile ilişkili metabolik sendromu etkilediği spekülasyonu yapılabilir. Köyde yaşayan düşük yağ ile beslenen doğum tartısı düşük olarak doğmuş Gambialılarda bu komplikasyonların görülmeyişi bu ilişkide kalori alımı gibi çevresel ek faktörlerin rolünü düşündürmektedir.²⁹ Ayrıca monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda düşük fetal büyüme ile ilişkili metabolik sendromun gelişmesinde bu iki faktörün etkisini göstermiştir.^{30,31} SGA doğan çocukların hepsinde erişkin olduklarında metabolik komplikasyonların çıkmayacağı vurgulanmalıdır

Sonuç

Morbiditesi ve mortalitesi yüksek olabilecek metabolik sendromun temellerinin intrauterin yaşamda atıldığı varsayımından hareket ederek aşağıdaki noktalara dikkat çekilmesi gerekir.

1. Gebelik öncesi annenin iyi beslenmesi, sigara gibi kötü alışkanlıklardan uzak durması ve uteroplasental akımı etkileyebilecek akut ve kronik hastalıklarının kontrolünün sağlanması gerekir
2. Gebelikte IUGR açısından izlem ve fetusun desteklenmesi gerekebilir
3. Postnatal izlemde büyümenin yakalanması olgusunun dikkatle izlenmesi, cilt altı yağ dokusundaki artışın santral obesite boyutuna ulaşmaması
4. Kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturacak obesitenin önlenmesi için çevresel faktörleri kontrolü ve sigara içilmemesi gibi tedbirler önerilir.

Kaynaklar

1. Reaven Gm. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607
2. Barker DJP, Osmond C, Winter PD et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;ii:577-589.
3. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36: 62-67.
4. Valdez R, Athens MA, Thompson GH et al. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994;37:624-631
5. Jaquet D, Chevenne D, Czernichow P et al. No evidence for a major beta-cell dysfunction in young adults born with intra-uterine growth retardation. *Pediatr Diabet* 2001;1:181-185.
6. Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF et al. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E700-706.
7. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M et al. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993;82:438-443.
8. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-353.
9. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers Pm, et al. Fetal, infant and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105:1088-1092.
10. Moore SE, Halsall I, Howarth D et al. Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition. *Diabet Med* 2001;18:646-653.
11. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P et al. Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:491-495.
12. Leger J, Limoni C, Collin D et al. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998;43:808-812.
13. Cianfarani S, Geremia C, Germani D et al. Insulin resistance and insulin-like growth factors in children with intrauterine growth retardation. Is catch-up growth a risk factor? *Horm Res* 2001;55(Suppl 1):1-7.
14. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4657-4661.
15. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C et al. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ (Clin Res Ed)* 1993;307:1524-1527.
16. Roseboom TJ, van-der-Meulen JH, Osmond C et al. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1101-6. 17.
17. Beringue F, Blondeau B, Castellotti MC et al. Endocrine pancreas development in growth retarded human fetuses. *Diabetes* 2002;51:385-391.
18. McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 1992;258:766-770.
19. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the fetal origins hypothesis. *JAMA* 2004;292 (22):2755-2764.
20. Vaag AA, Poulsen P, Kyvik KO, Beck-Nielsen H. Low birthweight associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetes* 1996; 45 supplement 2, 79A.
21. Robson EB. The Genetics of Birth Weight. In: Falkner F, Tanner JM (eds). *Human Growth*. Vol. 1: Principles and prenatal growth. Plenum Press: New York, 1978, pp 285-297.
22. Magnus P. Causes of variation in birth weight: a study of offspring of twins. *Clin Genet* 1984; 25, 15-24.
23. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M et al. The effects of the pro12ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes* 2002;51:2321-2324.

24. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993; 68, 495-532.
25. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci* 1994; 86: 217-222
26. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Anonymous (ed). *The childhood environment and adult disease*. Ciba Foundation Symposium 156. Wiley: Chichester, 1991, pp 38-50.
27. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303:1019-22.
28. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49:2208-2211.
29. Moran A, Sinaiko AR. Influence of intrauterine environment on development of insulin resistance. *J Pediatr* 2000; 136:567-569.
30. Poulsen P, Levin K, Beck-Nielsen H et al. Age-dependent impact of zygosity and birth weight on insulin secretion and insulin action in twins. *Diabetologia* 2002;45:1649-1657.
31. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO et al. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997;40:439-446

NEONATAL RESUSİTASYONDA YENİLİKLER

Doç. Dr. Hülya Bilgen

Marmara Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

bilgen@superonline.com

Yenidoğan resusitasyonu ile ilgili kuralların çoğu, yaygın olarak kabul edilmelerine rağmen, araştırma ve deneylere değil, görüşlere, geleneklere ve sıklıkla da erişkinlerde elde edilen deneyimlere dayanmaktadır. Bir program halinde uygulanmaya başlanmasının üzerinden uzun bir süre geçmesine karşın neonatal resusitasyonun bir çok yönüyle ilgili bilgilerimizde eksiklik vardır, bu nedenle de konuyla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Neonatal resusitasyonla ilgili bazı tartışmalı konular ve bunlara ilişkin bu günkü bilgilerimize göre önerilen uygulamaların bir kısmı aşağıda özetlenmiştir:

Resusitasyonda kullanılacak optimal oksijen konsantrasyonu ne olmalıdır?

Santral siyanozun geleneksel tedavisi maskeyle veya pozitif basınçlı ventilasyonla %100 oksijen vermektir. 1950 yılında oksijenin prematüre retinopatisinde rol oynadığının gösterilmesi, oksijenin radikal kullanımı konusunda tereddütlerin oluşmasına yol açmıştır. Günümüzde oksijenin potansiyel toksisitesi çok fazla olan bir ilaç olduğu bilinmekte ve oksijen serbest radikalleri, reperfüzyon sonrası doku hasarından sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle resusitasyon sırasında daha düşük oksijen konsantrasyonu kullanılmasının daha az serbest radikal oluşumunu sağlayarak doku hasarının azalmasına yol açabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Resair-2 çalışmasında, resusitasyon gereken ve gestasyon yaşları 31-44 hafta arasında değişen bebeklerden bir grup oda havası ile diğer grup ise %100 oksijenle resusite edilmiştir. İki grup arasında kalp atım hızları 1.dakika, 90 saniye ve 30.dakikanın sonrasında farklı bulunmamıştır. Birinci.dakikada Apgar'ı dördün altında olan olgu sayısı oksijen grubunda daha fazla bulunurken, 5 ve 10.dakikada aradaki fark ortadan kalkmıştır. Yine 10 ve 30.dakikalarda grupların pH ve baz açıkları farklı saptanmamıştır. Grupların oksijen parsiyel basınçlarına bakıldığında ise ilerleyen zamanla birlikte oksijen grubunun PaO₂ düzeyi daha yüksek bulunmuştur (74 vs 89). Oksijen grubunda ilk soluğa kadar geçen süre de daha uzun bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma resusitasyonda oda havasının oksijen kadar etkili olduğunu göstermiştir. Ancak resusitasyonda daha düşük konsantrasyonda oksijen kullanmanın geçerli biyokimyasal mantığına ve sözü edilen çalışmadaki olumlu sonuçlarına rağmen, rutin kullanımını önermek için yeterli klinik veri henüz yoktur. Bu nedenle halen yenidoğan resusitasyonunda %100 oksijen kullanımı önerilmekte, gelişmekte olan ülkelerde ve/veya oksijen olmayan durumlarda oda havasıyla resusitasyonun da uygun olabileceği belirtilmektedir. Vurgulanması gereken iki önemli nokta, ventilasyonda önceliğin sıvıyla dolu akciğerlerin havalandırılması olduğu ve uzun süreli, gereksiz yüksek konsantrasyonda oksijen kullanımından da kaçınılması gereğidir. Dünya Sağlık Örgütü temel resusitasyona ilişkin rehberinde, mekonyum aspirasyonu veya immatür akciğer gibi ciddi akciğer probleminin varlığında ya da bebeğin efektif ventilasyona rağmen pembeleşmemesi durumunda oksijen verilmesini önermektedir. Mekonyum aspirasyonu oluşturulan bir hayvan modelinde resusitasyon, oksijen veya oda havası ile yapılmış, gruplar arasında, 120 dakikalık reoksijenasyon döneminde ortalama kan basıncı, pulmoner arter basıncı, kardiyak indeks veya baz açığı karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır.

Ağır bradikardisi olan veya ölü doğan bebekte epinefrin kullanımı, doz ve veriliş şekli:

Neonatal resusitasyonda en sık kullanılan ilaçların başında epinefrin gelir. Amerikan Pediatri Akademisi ve Kalp Birliği, pozitif basınçlı ventilasyon ve kalp masajına rağmen bradikardinin devam etmesi durumunda Adrenalin kullanımını önermektedir. Ancak endikasyon ve verilecek doza ilişkin araştırmalar halen süregelmektedir. Erişkin hayvan ve insan modellerinde yapılan çalışmalarda standart epinefrin dozunun gerekli etki için düşük olduğu öne sürülse de, önemli patofizyolojik farklılıklar nedeniyle bu sonuçların yenidoğana uygulanamayacağı belirtilmektedir. Yenidoğanda epinefrinin doz-yanıt ilişkisinin bilinmemesi, semptomatik bradikardide yüksek dozların etkinliğinin kanıtlanmamış olması ve intrakraniyal kanama gibi riskleri nedeniyle yenidoğan resusitasyonunda yüksek doz (0.1 mg/kg) epinefrin kullanımı önerilmemektedir. Önerilen doz, Adrenalinin 1:10,000'lik solüsyondan 0.01-0.03 mg/kg intravenöz veya endotrakeal uygulanmasıdır.

Ölü doğan veya ağır bradikardisi olan yenidoğanlarda epinefrin kullanımının mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair randomize kontrollü çalışmalar bildirilmemektedir. Optimum doz ve ilacın verilmesine ilişkin çalışmalara halen ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

Doğumda pozitif ekspiriyum sonu basıncının (PEEP) resusitasyonda kullanımı:

Neonatal resusitasyonda etkin ventilasyon, başarılı resusitasyonun temel prensibini oluşturur. Apne veya bradikardisi olan yenidoğana balon-maske ile uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon esnasında PEEP verilemez. Preterm hayvan modellerinde, bebeklerin PEEP verilerek resusite edilmelerinin olumlu etkilerinin gösterilmesini takiben, özellikle sürfaktan sentezinin henüz yeterli olmadığı preterm bebeklerde de yarar araştırılmaya başlanmıştır. Sürfaktan fakir akciğeri açık tutmak için yeterli ekspiriyum sonu basıncının oluşturulmasının pulmoner ödem ve sitokin salınımını azalttığına ve sürfaktana yanıtı artırdığına ilişkin kanıtların artması, resusitasyonda PEEP kullanımına ilişkin çalışmalara ivme kazandırmıştır. Ancak PEEP verilen ve verilmeden resusite edilen bebeklerde mortalite ve morbidite karşılaştırıldığında, PEEP kullanımını önermeye yönelik henüz yeterince pozitif bulgu olmadığı bildirilmiştir.

Sonuç

Günümüzde, yenidoğan resusitasyonu ile ilgili kuralların bir çoğunun kontrollü çalışmalarla test edilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Yapılan önerilerin kanıta dayalı değerlendirilmesi gereklidir. Bu çalışmalar tamamlanana kadar neonatal resusitasyonun bilimden çok bir sanat olarak kalacağı söylenebilir.

Kaynaklar

1. Wolkoff LI, Davis JM. Delivery room resuscitation of the newborn. Clin Perinatol 1999; 26: 641-58.
2. Burchfield DJ. Medication use in neonatal resuscitation. Clin Perinatol 1999; 26: 683-91.
3. Frand MN, Honig KL, Hageman JR. Neonatal cardiopulmonary resuscitation: the good news and the bad. Ped Clin North Am 1998;45: 587-98.
4. Niermeyer S, Kattwinkel J, et al. An advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. Middle East J Anesthesiol 2001 Oct;16(3):315-51.
5. O'donnell C, Davis P, Morley C. Positive end-expiratory pressure for resuscitation of newborn infants at birth. Cochrane Database Syst Rev 2004 Oct 18;(4): CD004341.
6. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. Biol Neonate 2005; 87(1): 27-34.
7. Bloom R, Yost CC. A consideration of neonatal resuscitation. Pediatr Clin North Am 2004;51(3): 669-84.
8. Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2004 Oct 9;364(9442): 1329-33.

YENİDOĞANDA HASTANE İNFEKSİYONLARININ ÖNLENMESİ

Prof. Dr. Nilgün Kültürsay

Ege Üniversitesi, İzmir
nkultur@med.ege.edu.tr

Yatışta klinik bulgusu olmayan ve infeksiyonun inkübasyon döneminde olmayan yenidoğan bebeklerde hastanede kazanılan infeksiyonlar hastane infeksiyonlarıdır. Yatıştan en erken 48 saat sonra veya taburcudan 72 saat sonra gözlenen infeksiyonları kapsar. Ancak ilk hafta içinde gözlenen infeksiyonların anneden kazanılmış olma olasılıkları da gözardı edilmemelidir.

İnsidans ABD’ de % 1.8-15.3 arasında rapor edilmektedir. Doğum ağırlığı 750 gramdan küçük bebeklerde en az % 42’ dir. Eğitim hastanelerinde ,yoğun bakım ünitelerinde daha yüksektir. Yüksek teknolojik gelişmelerle çok düşük doğum kilolu yani 1500 gramdan küçük bebeklerde son yıllarda yaşama oranlarında artış sağlanmasına rağmen bu bebeklerde % 25’i bulan hastane infeksiyonlarının sıklığı nedeniyle pek çok yenidoğan yoğun bakım ünitesi mortalite, morbiditeyi ve hastane masraflarını arttıran hastane infeksiyonlarını azaltabilmek için stratejiler geliştirmiştir:

Yenidoğanların kolonizasyonu doğumla birlikte başlar ve neonatal florayı annenin genital florası, bebeğin beslenme tipi (anne sütü veya yapay beslenme), bebekle direkt teması olan hastane çalışanları ve diğer kişilerle birlikte çevredeki diğer yenidoğanların ve objelerin florası etkiler.

Genelde annesi ile temas halinde ve anne sütü ile beslenen bebeklerin cilt ve mukozaları (nazofarinks, orofarinks, konjonktiva, umbilikal kord, dış genitalia) birkaç gün içinde kolonize olur. Boğaz ve göbekte Alfa hemolitik streptokok, Stafilokokus epidermidis; Cilt ve mukozalarda Alfa hemolitik streptokok, Stafilokokus epidermidis Stafilokokus aureus; GİS’te Laktobasiller, diğer anaeroblar, E. Coli; Perineal bölge, GİS ve vaginada C. Albicans da sıklıkla kolonize olur. Normal floranın ve düşük virulanslı mikroorganizmaların varlığı bebeği gram negatif bakteriler gibi potansiyel patojen mikroorganizmalardan korur. Normal flora ile kolonizasyon %0.5, anormal flora ile kolonizasyon % 15 infeksiyon nedeni olur.

Yenidoğanda cildin ince, göbeğin infeksiyona kolayca açık, immunitenin yetersiz olması ve lokal bariyerlerin yapılan uyguamalarla hasarlanması mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştırır Prematüre bebekler anneden geçen koruyucu antikörlerin da olmayışı ve daha da yetersiz immun yanıtları ile özellikle risk altındadırlar.

ETYOLOJİ

Dirençli gram negatif bakteriler (Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Serratia gibi), anaeroblar (Bacteroides, Clostridium), enterokoklar, Salmonella, stafilokokus aureus ve KONS ve mantarlar özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uzayan hospitalizasyonlar sırasında hastane infeksiyonu nedeni olabilirler. Viral ajanlardan RSV, influenza, parainfluenza, rino ve ekovirus, kan transfüzyonlarıyla CMV ve Hepatit B gözlenir.

Normal bakım ünitelerinde genellikle yüzeysel, deri, ağız, konjonktiva infeksiyonları gözlenir. Yoğun bakım ünitelerinde ise cilt ve mukoza infeksiyonları, pnömoni, bakteriyemi ve sepsis gelişir.

Risk faktörleri

ÇDDA, erkek cins, immunité yetersizliği, bakteriyel kolonizasyon, uzun yatış süresi, ünite de hasta sayısının fazlalığı, hemşire/ hasta oranının düşük olması, invaziv girişimlerin fazlalığı, yetersiz ve uygunsuz infeksiyon kontrol önlemleri, uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımı

Yüksek riskli yenidoğanlarda GİS kolonizasyonu ünitadaki patojenlerin rezervuarıdır. Üç günden fazla abx kullanımı kolonizasyon riskini arttırmaktadır. Özellikle 3. jenerasyon sefalosporinlerin yaygın kullanımından özellikle kaçınılmalıdır.

Bulaş yolları: 1. Direkt temas: İnfekte ya da kolonize bireyle temas

Personelin kalıcı florası: Difteroid basiller, Staf aureus ve KON staf, mikrokok, gram negatif ajanlar

Personelin geçici florası: Hastalarla temas sonrası kazanılır. Gram negatif basiller ve Staf aureus

2. İndirekt temas: Kontamine bir cisimle, örneğin rektal termometre, resusitasyonda kullanılan aletlerle temas

3. Damlacık temas: RSV

4. Kontamine araçlar: İV sıvılar, lipid ve TPN solüsyonları, banka sütleri, kan

5. Hava yolu: Varisella zoster

6. Vektörler: Enterik infeksiyonlar, salmonella

Santral kateterler filtre kullanılsa bile bakteriyel, fungal infeksiyon riski % 8 dir. Kateterin 0-7 gün damarda kalması ile kolonizasyon % 16 iken , 8-30 gün arasında % 77 dir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde KON stafilokokok infeksiyonlarının artma nedenleri kateterlerin kullanımının artışı, İV sıvıların kontaminasyonudur. Mantar infeksiyonları 1500 gramın altındaki bebeklerde % 27 kolonizasyon, % 3-4 infeksiyon nedeni olup nedenleri uzun süreli antibiyoterapi, İV kateter, TPN uygulamalarıdır.

Nozokomiyal pnömoni: YDYB da yatıştan 10 gün sonra solunum yolları hastaların % 86 sında gram – basillerle kolonize olur ve % 20 pnömoni görülür.

Nozokomiyal pnömoni nedenleri NG, OG ve ET tüpler, mekanik ventilatör aksamları, ventilatör hortumları içinde kalan sudur.

İNFEKSİYON KONTROL PROGRAMLARI

1. *Surveyans ve üniteye geri bildirim*

2. *Kontrol ve önlemler*

Standard önlemler

Yeterli alan ve yeterli personel (YB küvözlerine 7.5-9 m², ve 1-2/ hemşire; orta bakım küvözlerine 4.5 m², ve 3/1 hemşire; normal bakım gören bebeklere 2 m² ve 5/1 hemşire

Yüzey ve yer dezenfeksiyonu, oküler profilaksi, cilt ve göbük bakımı

Ünitadaki personelin sağlık kontrolleri ve tbc dahil yıllık taramalar yapılmalı.

Üniteye yeni alan personelin Kızamıkçık, kızamık, Hepatit b, influenza ve varisella serolojileri bilinmeli ve gerekiyorsa aşılmalıdır.

Bariyer önlemleri

İnfekte hastaya bakan hemşirelerin ayrılması ve izolasyon önlemleri

Epidemiler sırasında yüzey kültürleri alınarak kolonize bebeklerin ayrılması, infekte bebeklerin izolasyonu, gerekirse servisi kapatmak, biyotipleme, antibiyotik duyarlılık paterni

Aynı anda birden fazla infekte olgu saptandığında sorumlu organizmanın identifikasyonu, infeksiyon kaynağı, geçiş yolu, risk faktörleri, yeni olguların aranması yapılmalıdır. Tüm olguların yatış, çıkış günleri, ünitadaki yerleri, bebeklere bakan kişiler, uygulanan tedaviler, ortak kullanılan araçlar belirlenmelidir.

Eğitim

Akılcı antibiyotik kullanımı

Bu çok önemli konuda gene de yeterli kanıt dayalı tıp önerisi yoktur. Ancak öncelikli olarak önerilen iyi uygulamalar şunlardır:

El hijyeni standartlarına daha iyi uyum: Temiz dokunuş**Anne sütünün verilmesi**

Bakteriyemi tanısında iyileştirmeler (CRP, WBC indeksleri, procalcitonin gibi, kan kültürü alırken uygun flebotomi hazırlığı, en az 1 ml lik 2 kültür alınması (biri santral, biri periferden), kültür negatif gelince antibiyotiklerin kaldırılması (daha kısa IV yol, daha az antibiyotik direnci)

İV kateter ve hub bakteriyel kontaminasyonunu azaltma (Alkolle hub bakımı, IV setlerin 72 saatte, lipid setlerinin 24 saatte değiştirilmesi, tek lümenli kateterlerle giriş kapılarının azaltılması)

Santral kateter yerleştirirken maksimal bariyer önlemlerine uyum (Cerrahi yıkanma, eldiven, gömlek, maske, steril örtü, cildin chlorhexidine %2 ile hazırlanması)

Cilt bütünlüğünün korunması (emollient kullanımı ve cilt ponksiyonlarının azaltılması)

IV lipid emulsiyon uygulamalarının süresinin kısaltılması

Santral venöz line süresinin kısaltılması (21 günden az)

Postnatal steroidlerin ve H2 reseptör blokerlerinin kullanımının azaltılması

Multidoz viallerin kullanımının azaltılması

Bunlar arasında **el yıkamaya uyum** patojenlerin ve antibiyotik direncinin azaltılmasında en önemlisidir çünkü patojenlerin en yaygın geçiş yolu ellerdir.

Ancak nadiren %40' ı aşabilen düşük uyum oranları hasta ve iş yoğunluğu, acil durumlar, unutkanlık, önemini kavrayamama, ellerin kuruması ve çatlaması gibi nedenlerle daha da düşmektedir. Çeşmelerin yetersizliği, uygun olmayan yerleşimi, yetersiz personel, aşırı hasta yükü sorundur. Temizlik ajanları, antiseptikler, el çatlaklarını önleyecek el kremleri sürekli temin edilmelidir.

Eller yıkandıktan sonra en sık olarak kendi kendine veya bir başka kişi ya da objeye dokunarak da yeniden kontamine olmaktadır. Önemli olan eli yıkadıktan sonra bebeğin çevresinde oluşturulan **temiz zon** (inkübatör ve çok yakın çevre) dışında hiçbir yere dokunmadan bebekle ilgilenmeye başlamaktır.

Niçin el yıkama yerine alkolle el ovalamaya geçiyoruz? El yıkamaya uyum Avrupa ve Amerika'da alkol ile ovalamanın kullanıma girişi ile çarpıcı şekilde artmıştır. Alkol bazlı el dezenfektanları sabun ve suyla yıkamadan bile daha üstün el temizliği yani koloni sayısında azalma ile sağlar. Özetle klasik su ve sabunla yıkama ile karşılaştırıldığında alkol bazlı el dezenfektanlarının şu avantajları vardır:

- Daha az zaman alır
- Ulaşılabilirliği lavabodan kolaydır. Ünitelerde tek lavabonun bulunduğu kalabalık servislerde sorunu kolayca çözer.
- Daha az deri kuruluğu ve irritasyonu yapar.
- Ellerde bakteri sayısını azaltmakta daha etkindir.
- El hijyeni pratiğinde iyileşmeler sağlamıştır.

Yeni CDC önerileri alkol bazlı dezenfektanların daha sık kullanılmasından yanadır. Servise girince ilk yıkama 15-60 saniye olmalı, eski 3-5 dakikalık yıkanma ve fırçalanma yöntemi terkedilmelidir. Hasta temas öncesi ve sonrası ara yıkamalarda % 60-95 alkol bazlı dezenfektan ya da dezenfektan olarak % 2 klorhekzidin veya % 3 triklosan veya % 7.5-10 povidon iodin 10-15 saniye süreli olarak kullanılmalıdır.

Doğal tırnak uçları 1/4 inçte tutulmalıdır ve yapay tırnak takılmamalıdır. Tüm takılar çıkarılmalıdır.

Eldiven giyme kan ile veya diğer potansiyel enfekte materyal ile temas olasılığı olduğunda gereklidir. Eldivenler hastanın bakımı sonrası uzaklaştırılmalıdır. Asla bir diğer hastaya kullanılmamalı, yıkanıp yeniden kullanıma alınmamalıdır. Eller eldiven kullanımı öncesinde ve sonrasında yıkanmalıdır. Petrolateum veya diğer yağlı yumuşatıcılar eldivenleri zayıflatabilir ve eldiven altına bakteri yayılımını sağlayacak şekilde permeabiliteyi arttırabilirler. Alkol bazlı dezenfektan kullanımından sonra eldiven giyiliyorsa ellerin iyice kuruması beklenmelidir.

Bebeğe temiz dokunuş yaşam kurtarır.

YENİDOĞANDA AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Ciddi yenidoğan infeksiyonlarının en sık nedeni bakterilerdir. Sepsiste erken belirti ve bulgular nonspesifik olmakta, erken tedavi başlanmaması halinde ise infeksiyon çok hızlı ilerleyip ağır klinik tablolara ve ölüme yol açabilmektedir. Bu nedenle birçok bebeği aşırı tedavi etmek bahasına erken tedavi yeğlenmektedir.

Klinisyen neonatal sepsise yol açan ajanlar, patogenezi ve klinik bulguları yakından tanımalı; uygun kültür ve sepsis çalışmaları yapıldıktan sonra beklenen ajana yönelik uygun tedaviyi hemen başlatabilmelidir.

GEREKÇEYE GÖRE ANTİBİYOTİK SEÇİMİ

Profilaktik antibiyoterapi?:

Geniş spektrumlu şemsiye tipi korunma ünitede dirençli mikroorganizmaların gelişip bebekleri kolonize ve infekte etme riskini doğurur. Ayrıca kısmen suprese edilen bakterinin gizli seyreden infeksiyonu nedeni ile ciddi önlemlerin alınmasında gecikmeye neden olabilir.

• Profilaktik antibiyoterapinin yararlı olabileceği durumlar:

İNTRAPARTUM: GBS kolonizasyonu düşünülen anneye tek doz intrapartum Penisillin G verildiğinde bebek (inutero infekte olmamış ise) yararlı olacaktır.

POSTNATAL:

- 1. Erken membran rüptürü olan prematüre bebekler
- 2. Erken membran rüptürüne ek olarak Apgar skor düşüklüğü, annede koriyoamniyonit gibi başka bir risk faktörü daha taşıyan matür bebekler.
- 3. RDS' si olan bebeklerde pnömoni ekarte edilemeyeceği için antibiyoterapi kullanılır.
- 4. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mukozal kolonizasyon varlığında ve invaziv hastalık için risk altında olduğu düşünülen bebeklerde antifungal profilaksi sonuçları değerlendirilmektedir.

Ampirik tedavi: İnfeksiyon ajanı tesbit edilinceye kadar en sık rastlanan etkenler gözönüne alınarak ve gram pozitif ve gram negatif bakterileri etkileyecek şekilde ayarlanır. Ampirik başlanan tedavide ikili antibiyoterapi önerilmekle birlikte bakteri izole edildikten sonra monoterapi pek çok durumda tedavi edici olabilir.

Geç başlangıçlı sepsiste ilk seçenek özellikle toplumdan veya anneden kazanıldığı düşünülen ajanlar için Ampisillin+Aminoglikozid olabilir. Ancak uzun süredir serviste yatan küçük hasta bebekler için servisin bilinen nozokomiyal infeksiyon ajanlarına (sıklıkla dirençli gram negatif enterik bakteriler ve stafilokoklar) uygun; santral kateterize bebeklerde özellikle stafilokoklar gözönüne alınarak tedavi planlanır.

Kültür sonuçlarına göre antibiyoterapi: Kültür sonuçları gelince kültür antibiyograma uygun şekilde tedavi sürdürülür.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde artan stafilokokus aureus ve özellikle CoNS infeksiyon sıklığı ve %70'leri bulan yüksek methisillin rezistansı nedeniyle glikopeptid kullanımı artmaktadır. *Tek kültürde CONS ürerse hemen Vancomycin başlamak, ikinci kültürle tanıyı doğrulamak önerilmektedir, zaten bu ajanla oluşan sepsisler genelde invaziv seyretmez. Ampirik glikopeptid başlandı ise ve kültürde üreme yoksa 48 saatte kesilmelidir.*

Tedavi süresi

Sepsiste antibiyotikler intravenöz uygulanır. Kültürler 48-72 saat sonra tekrarlanır. Tedaviye yanıt varsa iki kez temiz kültür elde edilerek 7-10 günde tedavi kesilir. GBS sepsis 14 gün, gram – sepsis 14-21 günde temizlenir.

Negatif kan kültürü olan bir yenidoğanda antibiyotiklerin devam edip etmeyeceği konusunda nötrofiller, CRP, ESR, IL-6 yön gösterici olabilir. CRP'nin negatif prediktif değeri yüksektir. Tek yüksek değerden daha anlamlı olarak tedavi ertesinde seri izlemde yüksek seyretmesi tedavi başarısızlığını ve gizli infeksiyon odağını işaret edebilir. Klinik değerlendirme ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesi antibiyotik kullanımı ve yatış süresini kısaltabilir.

Fokal odak (pnömoni, üriner infeksiyon) varsa tedavi 14 güne sürdürülür.

Nozokomiyal infeksiyonlarda tahmini tedavi süresi:

Sepsis 10 gün

Menenjit 14-21 gün

Kateter infeksiyonu 10-14 gün

Osteomyelit/septik artrit 3-6 hafta

Pnömoni 10-14 gün

NEK 10-14 gün

Endokardit 4-6 hafta

Cilt, ciltaltı infeksiyonu 7-10 gün

Kandidemi(kateter ilişkili, çabuk düzelen) yaklaşık 10 gün

Dissemine kandidiazis 4 hafta

Aspergilloz yaklaşık 6 hafta

ÖNEMLİ UYARILAR

- Kolonizasyonu tedavi etme!
- Profilaktik antibiyotik kullanma!
- Sepsis kuşkusu ortadan kalkar kalkmaz ampirik antibiyoterapiyi kes. Kültür pozitifse, bebeğin durumuna ve antibiyogram sonucuna göre yeniden düzenle.
- Mümkün olduğunca dar spektrumlu antibiyotik kullan. Geniş spektrumlu antibiyotikleri yedekte tut! Rastgele kullanma! Yani SÜPER İLAÇLAR'dan sakın ve onları kolla!

Kaynaklar

1. Kilbride HW, Powers R, Wirtschafter DD et al. Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia. *Pediatrics* 2003;111:e504-508. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/4/e504>
2. Larson E. Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approach? *Clin Infect Dis* 29:1287-94,1999
3. Killbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ et al. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infection. *Pediatrics* 2003;111:e519-533. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/4/e519>.
4. Guideline for hand hygiene in health-care settings. *MMWR* 51.RR-16,2002.
5. Handwashing Liaison Group. Hand washing, a modest measure with big effects *BMJ* 318; 686, 1999.
6. Suzuki N, Morin N, Onose T et al. A questionnaire investigation regarding the neglect of hand washing, assessed by nurses in hospitals in Japan. *Jpn J Infect Dis* 55:217-9, 2002.
7. Kesavan S. Handwashing facilities are inadequate. *BMJ* 319; 518, 1999.
8. Brown J, Froese-Fretz A, Luckey D et al. High rate of hand contamination and low rate of hand washing before infant contact in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 15(10):908-910,1996.
9. Garner JS, Favero MS. CDC guideline for handwashing and hospital environmental control, *Infect Control* 7; 231-43,1986.
10. Maury E, Alzieu M, Baudel JL et al. Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. *Am J Respir Care Med* 162, 324-327, 2000.
11. Widmer AE. Replace hand washing with use of a waterless alcohol hand rub? *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:136-43.
12. Kültürsay N. Yenidoğanda sepsis ve menenjit Temel Yenidoğan Sağlığı Ed. F Ertogan, S. Arsan, Öncü Limited, Ankara, 77-93,1999.
13. Clinical manifestations of neonatal infections in *Textbook of Pediatrics* Eds. Behrman Re, Kliegman Rm, Jenson HB. 16 th ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 544-552,2000.
14. Freij BJ, McCracken GH. Acute infections in Neonatology Pathophysiology and management of the newborn Eds. Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG. 5 th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia,1189-1230,1999.
15. Bernard GR. The pathophysiology and treatment of sepsis:A review of current information-medscape2001.
16. Nielsen K. Infections in the neonatal intensive care unit:State of art,2000. *Advancing Children's health 2000: PAS and AAP year 2000 Joint Meeting. Medscape* 2000.
17. Isaacs D. Rationing antibiotic use in neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2000;82 electronic page.
18. MS Edwards, CJ Baker. Nosocomial infections in the neonate, in *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Eds. SS Long, LK Pickering, CC Prober Elsevier Science Churchill Livingstone Philadelphia, 2. ed, 2003,547-553.
19. Mussi-Pinhata, MM, Nascimento SD. Neonatal nosocomial infections *J Pediatr (Rio J)* 2001;77(Suppl.1)s 81-96.

PERİNATAL TRANSPORT

Prof. Dr. M. Arif Akşit

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
aaksit@ogu.edu.tr

ÖZET

Ülkelerin gelişmişlik kriterleri bebek ölümünden, yenidoğan dönemi bebek ölümleri ile doğrudan bağlanmaya başlamıştır. Tüm toplumun sağlık koşulları ile sağlık organizasyonunun etkin olması ve modern işlerlik kazanmadan neonatal mortalite ve morbiditelerde azalmanın gerçekleşmesi çok zordur. Bu açıdan olay sadece gebe veya bebeklerin nakil sorunu değil, tümünden sağlık sistematığının oluşturulmasıdır. Bu yazıda toplumdaki yoğun bakım gereksinimleri, organizasyon ve sonuçları, ülkemizdeki 112 yapılanması, transport politikaları ve nakil sistematığı özetlenerek sunulmaktadır. Toplumda bireyler birer hak çerçevesinde bu organizasyonun gerçekleşmesini ve etkin işlerliğini istemektedirler. Ülkemizde ise bu halen bir istek boyutundadır.

GİRİŞ

Medikal yaklaşımların yaşamı sağlama yanında, yaşam kalitesini yükseltici, birey ve toplumun mutluluğunu sağlayan, etkin, verimli, kullanılabilir/temin edilebilir olmalıdırlar. İnsan yaşamının ilk aşamasındaki süreç (özellikle doğum sonu ilk bir saat) bebeklerin, tüm yaşamları döneminde en çok sağlık açısından yaşamsal gereksinim duydukları zamandır. Yoğun bakım açısından en üstün vasıf taşıması gereken neonatal intensif bakım birimleri gerektiği zaman ve yerde olmalıdırlar. Bunun için hastanın veya annenin bu merkezlere götürülmeleri gerekir. Bu bir organizasyon sistematığı olup, tüm bireyleri içine alan yapıda olmalıdır. Konu bu açılardan irdelenecektir.

Ülkemizde beklenen ve gerçekleşen bebek ölümleri arasında WHO binde 17'lik fark olduğunu ve daha iyi sonuçları ülkemiz koşullarında sağlamamız gerektiğini vurgulamaktadır. Bu sistematığı gerçekleştirebilecek tüm boyutlara sahip olduğumuz unutulmamalıdır.

Bakım düzeyleri ve doğumlar: Yenidoğan bebeklerin etkin bakımlarının verilmesi için gereken yaklaşımların yapılması beklenir. Her bebeğe yaşamın ilk saatlerinde medikal gereksinimleri yüksektir.

Her bin doğumda yaklaşık 10 adedinde İntrauterin ölümler olmaktadır. Bu ölümler 20 gebelik haftasından sonra olanları kapsamaktadır.

Canlı doğum olan gebelerin binde 150'sinde çeşitli Prenatal sorunları oluşması beklenir. Erken tedbir ve yaklaşımla bu 150 bebeğin 60'ı (%40) doğumda da sorunlu olacaktır. Bunlara en azından ikinci düzey bakım yapılmalıdır.

Bin canlı doğumun gebelikte 850 adedinin sorunsuz olacağı planlanmaktadır. Dolayısıyla tüm bu bebeklere rutin yaklaşımlar yapılacağı (birinci düzey, rutin bakım) düşüncesi ile sistem oluşturularak, planlama yapılır ve personel buna göre eğitim yapılır. Sorunlu doğacağı düşünülen 150 bebeğin 90'nı sorunsuz olacaktır. Bu şekilde bin canlı doğumda normal doğum bebek sayısı 850+90=940 olacaktır.

Uygulamada ise bu oran %50 civarında olmaktadır. 850 normal beklenen doğumun 30'unda (%4) önemli sorunlar oluşacaktır. 350 civarındaki bebekte en az ilk üç gün (hiperbilirubinemi gibi) yakın takibine alınması gerekecektir. 150 bebekte ciddi sorunlar %40 olsa bile erken eve gönderilemeyecek, yakın takip edilecektir. Sonuçta uygulamada yakın izlenecek bebek oranı, bin canlı doğumda 500 adedi bulmaktadır.

Yoğun bakım gerektiren (üçüncü ve dördüncü düzey bakım yapılan) bebek sayısı riskli olan gruptan 60 (%40), normal beklenen doğumlarda 30 bebek (%4) olacağı dikkate alındığında 90–100 bebek (%10) olmaktadır. Bu bebeklerin ventilasyon gerektirenler üçte bir olmakta, diğerleri yakın izlem altında tutulmaktadır.

1996 yılındaki Avrupa'daki ülkelerin genel verilerinde III. Düzey bakım veren birimlerin sayısı doğan bebeklere orantılanmaktadır (yüz bin doğuma göre): Belçika; 15.4, Çek; 14.2, Danimarka; 8.7, Finlandiya; 8.0, Fransa 3 bölgede; 9.2, 5.5, 8.3, Almanya 2 bölgede; 10.5, 14.9, İtalya; 14.6, Hollanda; 5.2, Polonya; 4.7, Portekiz; 10.9, Slovenya; 15.8, İspanya; 9.3, İsveç; 7.4, İsviçre; 14.6, İngiltere 4 devlette; 11.8. Eskişehir'de yılda 40-50,000 doğum olmaktadır ve III. Düzey bakım veren 3 adettir.

Toplumsal Yapılanma, organizasyon: Yukarıdaki hesaplama dikkate alındığında doğacak bebeklere göre bir milyon nüfusta belirli sayıda gebe yatağı ve bebek yatağı planlanır. Burada toplumun doğum oranı ve genel hastalanma oranları dikkate alınmalıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde Doğurganlık 1.5 olarak alınmış ve her milyon nüfus için 200 gebe ve 205 bebek yatağı oluşturulmuştur. İkinci düzey için 35 yatak (10'nu inkübatör) ve yoğun bakım için 15 inkübatör hesaplanmıştır.

Burada öngörülen rutin bakımda ölüm olmamasıdır. İkinci düzeyde %3.2 mortalitenin, yoğun bakımda %18.5 olması ve sekelin %14.8 olacağı varsayılmıştır. Bin canlı doğumda genel mortalite binde 7, sekel oranında binde 4 ideal olarak hedeflenmiştir.

Yoğun bakım ünitelerine bir milyon nüfuslu bölgede, başvuracak hasta bebek sayısı da; yılda 1875 adet olacak ve bunun 562-825'i kısa süreli de olsa ventilasyon gerekebilecektir.

Eskişehir'de Osmangazi Üniversitesi Neonatal Yoğun Bakım Ünitesi yılda 1200 yenidoğanın tedavisini yapmakta, ortalama dışardan sevkli gelme oranı %51'dir. 2001 yılında ilk 4 ay süresince getirilen 383 bebek (sevk gelen oranı %44.1) adet olup, %41.4'ü İl dışından transport edilmişlerdir. Prematüre oranı %36.7 olup, ambulansla getirilme oranı %76.3, ambulansla hemşire ya da doktorun bulunma oranı %51.5 idi. Önceden bilgilendirme/haber vererek sevk edilme oranı il içinden transferi yapılan bebeklerde (%25.3) il dışından getirilenlerde (%8.6). Kuvöz içinde transport oranı %7.8'idi. Oksijen gereksinimi olan 96 bebeğin 77'sine transport sırasında oksijen verilebilmişti. %43.8 bebeğin vücut ısısı 36°C altında saptandı. Bebeklerin %46.2'sinde transportun olumsuz etkisi gözlenmiştir. Bu durumun transport konusuna mutlak çözüm getirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

ORGANİZASYON SONUÇLARI

Halifax kentinde organizasyon öncesi ve sonrası neonatal verilere bakılarak sonuçlar irdelenebilir.

- Ölü doğumlar binde 20.8'den 12'ye düşmüştür (%58 azalma).
- Neonatal ölümler binde 17 iken, binde 7.7'e inmiştir (%41 azalma).
- Perinatal mortalitedeki azalma %62 olmuş, binde 12.5'ten binde 7.7 olmuştur.

Tüm bu organizasyon yapan toplumlarda, kısaca şehir veya bölgelerde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bunun sonucunda bu yaklaşımlar devlet politikası olmuş ve daha sonra da ülkelerin ortak planı içine alınmıştır.

Organizasyon için gereksinimler: Tüm toplumun bu yaklaşımı benimsemesi ve ortak tavır içine girmesi öncelikle gereken temel şarttır. "Ben bana gelen hasta bebekleri bakarım" felsefesi taşıyan toplumlarda bu organizasyon yürümektedir. Tüm neonatal bakım yapan birimler yatak ve kapasitelerini ortak havuzda toplamalıdır. Merkezi yönetim mekanizması hasta bebekleri yönlendirmelidir. Yoğun bakım gerektirenler yoğun bakımlara sevk edilirken, yoğun bakımdan çıkan fakat yakın bakım gerektirenlerde diğer ünitelere kaydırılmalıdır. Kısaca karşılıklı bir transport sistematiği kurulmalıdır.

Organizasyon yapılanması: Sistematiğin yapılandırılmasında gebeliklerin yakın takibi ve Perinatal sorunlu olanların perinatolog üst uzmanı sorumluluğundaki bir ekip tarafından izlenmesi gerekir. Bu izleme ekibinde Neonatoloji üst uzmanı olan bir pediatriyende olmalıdır.

Ayrıca sorunlu olsun veya olmasın, tüm doğumlara medikal Neonatoloji ekibi girmelidir. Neonatal resuscitasyon (canlandırma) sertifikası olmayan kişi doğum salonuna alınmamalıdır. Pediatriyenin en azından bebeği kısa süreli olsa da ilk aşamada erken ileri yaşam desteği verebilecek şekilde neonatal yetkinliği olmalıdır.

Üçüncü düzey bakım veren birimler, organizasyondan sorumlu olmaları yanında, müdahil hekim olmaları da, devamlı eğitim, sertifikasyon ve tüm bebeklerin izlenmesini yapmalıdırlar.

İlkemizdeki 112 organizasyonu: Ülkemizdeki 112 yapılanması hekimlerce net bilinmemektedir. Yurt dışında paramedik denilen yükseköğretim mezunları uç noktalarda görev alırken, ülkemizde hekimler bu işi yapmaktadırlar. Bu eğitsel boyut ve etkinlik açısından çok önemli bir kazanımdır.

112 organizasyonları tam bilişim yapılaması altında, navigatör, GPRS sistemindedirler. Anında her türlü iletişimi kurabilmekte ve çağırıldıktan sonra en geç 10 dakika içinde görev yerine ulaşmaktadırlar.

Bu sistematığe neonatal canlandırma sertifikalı hekimler ve ventilatörlü inkübatörlü ambulans sağlanması ile sistemin temel yapısı oluşmaktadır.

En zoru ise, bu sistematikte üçüncü düzeyde yoğun bakım veren birimlerin ortak işbirliği ve ortak katkıların olmasıdır.

Eskişehir İlinde Üniversite neonatal birimleri (neonatal intensif bakım, yenidoğan servisi ve doğum servisi) uzun süredir diğer yenidoğan üniteleri ile (Doğumevi, eski sigorta SSK Doğumevi) felsefi olarak ortak çalışmaktadırlar. Diğer özel doğum yapan ünitelerle de işbirliği içindedirler. Eğitim (hizmet içi, sertifika, hemşire, hekim ve personel), hasta sevkleri, malzeme önerileri, desteği, hekim ve konsultasyonluk yapılmaktadır.

2005 yılında Ocak ve Şubat Aylarında eğitim olarak; ventilasyon kursu, Perinatal olgu sunumu (aylık), 112 Acil neonatal canlandırma ve ileri yaşam desteği sertifikasyon Kursu, NRP Neonatal Canlandırma Sertifika Kursu ve Tıp III ve stajyerlere doğum ve ileri yaşam mesleki beceri eğitimi paket program şeklinde verilmiştir.

Bu konuda Sağlık Bakanlığı ve Sağlık Müdürlüğü yaklaşımları öncü veya temel oluşturucu olabilir. Ancak Neonatoloji üst uzmanı olan Üniversite bilim dallarının üst düzey sorumlu ve etkin konumda olmalıdırlar. Bu amirlik değil, 24 saat etkin danışmanlık şeklinde olmalıdır.

Transport Gereksinimleri: Doğum yapılan yerde yenidoğan bebeğe bakılabileceği düşünülebilir. Birkaç canlandırma bilen veya sertifikalı ekip ile cihazlarının yeterli olabileceği düşünülmektedir. Apandisit ameliyatı kolay olabilir ama bunu yapacak kişinin cerrahlik uzmanlık belgesi olmalıdır. Doğumda yaklaşım yapacak olanların sadece uzmanlık olan yere naklini yapmaya kadar bakacak yapıda olmaları gerekir. Bir prematür bebeğin sorumlu olacağı baştan belli iken, ben bunun doğumunu yaptırır ve sonra sevk ederim yaklaşımı yeni TCK ile de suç kapsamına alınacağı unutulmamalıdır.

Acil ve önceden saptanmadan (Prima fascie), sorun oluşması beklenmeyen durumlar ve hatta riskli durumlar dışında olan gebelerin normal doğum salonlarında doğurmasının uygun olacağı unutulmamalıdır.

Komplikasyon beklenen risktir. Beklenmeyen durumlarda oluştuğunda hekim kadar kurumda sorumlu tutulacaktır.

Bu açıdan transport gereksinimi, tüm riskli ve sorumlu gebelerin perinatoloji merkezlerine sevki ve izlenmesi ile başlamaktadır. Kısaca doğum sonunda sorumlu bebeklerin nakli değil, inutero transport yaklaşımıyla olay başlamaktadır. Bu açıdan tüm ülkelerde akademik yapılar neonatal yapılanma sistematığında aktif içindedirler. Sağlık Bakanlığının neonatal sevk organizasyon planında akademik mekanizmanın sistem içine alınmaması, ülkemiz şartları nedeniyle olsa bile, yeterince başarılı olunmama gerekçesi olacağı dikkate alınmalıdır.

Yıllara Göre Transport Gereksinimleri: Amerika'nın MMWR (Morbidity and Mortality weekly Report) 12 July 2002, Vol 51, No: 27 tarihinde 1980–2000 yılı karşılaştırılması yapacak olursam. (Tablo 1)

1980 yılında 2500 gram altı doğanlar Kafkas ırkında binde 5.7, Afrika kökenlilerde 12.7 iken bu oran 2000 yılında Kafkas ırkında binde 6.5, Afrika kökenlilerde binde 13 olmuştur. 20 yıl içinde Kafkas ırkında görülme oranında artış %24.3, Afrika kökenlilerde ise %11.8'dir.

1500 gram altı doğumlar ise 1980 ile 2000 yılları arasındaki değişim daha fazladır. Kafkas ırkında binde 0.9'dan, binde 1.14'e yükselmiş, Afrika kökenlilerde bu oran 1980 yılında binde 2.48'den, 2000 yılında binde

Tablo 1. 1980–2000 yılları arasındaki Amerika Birleşik Devletlerindeki Mortalite ve Morbidite

Kökene Göre	Mortalite GENEL			Morbidite 2500 g altı			Morbidite 1500 g altı		
	Afrika %o	Kafkas %o	Toplam %o	Afrika %o	Kafkas %o	Toplam %o	Afrika %o	Kafkas %o	Toplam %o
1980	22.2	10.9	12.6	12.7	5.7		2.48	0.9	
1990									
2000	14	5.7	6.9	13	6.5		3.07	1.14	
1980–1990				+%6.3	Aynı				
1990–2000				+%2.3	+%14				
+ Artma	-%	-%	-%	+%	+%		+%	+%	
— Azalma	47.7	36.9	45.2	11.8	24.3		23.8	26.7	

3.07'e yükselmiştir. Bu artış, Kafkas ırkında %26.7, Afrika kökenlilerde %23.8 olmuştur. 1500 gram altında doğumlar, 2500 gram doğumlara göre iki katı civarındadır.

Buna karşın bebek ölümlerinde belirgin düşme vardır. 1980 yılında Kafkas ırkında %10.9 iken, 2000 yılında %5.7 olmuş, Afrika kökenlilerde %22.2'den, %14'e inmiştir. Bu azalma Kafkas ırkında %36.9, Afrika kökenlilerde %47.7 olmuştur. Tüm buna karşın Kafkas ırkı ile Afrika kökenliler arasındaki mortalite oranı A/K:2.0 iken, A/K oranı 2.5'a Afrika kökenliler aleyhine yükselmiştir. İdeal oran olan binde 7 hedefi Kafkas ırkında ulaşıp geçildiği görülmektedir.

Konumuzla ilgili olarak verileri yorumlandığında; A) 10 yıllık analizlerde organizasyonda belirgin başarı sağlanmış iken, bu başarı belirli kesimlerde daha etkin, diğerlerinde istenilen oranda olmamıştır. B) Bakım gerektiren bebek adedi Kafkas ırkında %24.3, Afrika kökenlilerde %11.8 artmıştır. Daha iyi sağlık koşulunun oluşması ile neonatal bakım gereksinimi artacaktır. C) 1500 gram altında doğum oranında bir bakıma patlama olmuş, en yüksek artış oranı bu kesimde olmuştur. Kafkas ırkında %26.7, Afrika kökenlilerde %23.8 artmıştır. Bu artışın giderek artacağı beklenmektedir.

Avrupa verilerinde. Hollanda'da 1983 yılında 32 gebelik haftası öncesi doğanlar %0.84 iken, 1993 yılında %32 artışla %9.6 olmuştur. Fransa'da 1986 yılında %0.45 iken 1995 yılında %7.8 olmuş, %56 artmıştır.

Bu oranın artması ile birlikte tedavinin veya desteğin geri çekilmesi veya yapılmaması olgusu giderek artmıştır. 1990 yılında Hollanda da bu oran %60 iken, 1993 yılında bebeklerde medikal yaklaşımın sonlanma oranı %81 olmuştur. Hollanda ötenaziye yasallaştıran ülke olarak ele alındığında yıllara göre karşılaştırma yapıldığında; Hollanda'da %40 olduğu dönemde, Japonya'da %55, Danimarka'da %68, Yeni Zelanda'da %78 olduğu belirtilmektedir.

Hasta/Hekim Nakil Sistemi: Sorunlu gebelikler veya hastalanan/riskli bebeklerin nakli sorunu tam çözemediği bilinmektedir. Doğum eylemi sırasında bebek doğduktan ilk 2–5 dakika içinde gereken yaklaşımların yapılmadığı durumlarda yenidoğana yaşam şansı verebilmenin giderek zorlaştığı, hatta imkânsızlaştığı bilinmektedir. Bu açıdan artık doğumlara yetkin, sertifikalı ve Neonatoloji bilim dalında çalışmış hekimlerin girmesi söz konusudur. Kısaca hastalar hekimlere değil, hekimler hastalara veya bir başka deyişle doğumlara bir ekip olarak girmektedirler.

Bir doğuma hekimin; ekip, gereken medikal donanım ve yenidoğana uygun malzemelerin olmadan veya bir tanesinin eksik olması durumunda bilgi ve becerisinin anlamsız olacağı belirgindir. Bu açıdan ekip, bizim hepimiz, hepimiz birimiz için yaklaşımı içinde çalışmalıdır.

Tüm bu ekibi, donanımı ve cihazları bir arada ve etkin sağlamak için oluşturulan yoğun bakım üniteleri bir milyon nüfus olan bölgede 15 inkübatör ve 7-8 ventilatör ile bu dönem için yeterli olacağı planlanmaktadır. Ülkemiz şartlarında bu oran iki katına kadar arttırılsa bile bir birimde bir servis olarak toplanabilmesi mümkündür.

Cihazların temini yeterli olmayıp, 24 saat devamlı hizmet verebilecek uzman hekim ekibi ve hasta bebek başına bir ile en fazla 4 hastaya bir hemşire desteği sağlanmalıdır. Yenidoğan yoğun bebek bakım birimlerinin zamanımızda en ağır bakım kodunda çalıştığı bilinmektedir. Hemşire ve teknik personelin yetiştirilmesi ve tecrübeli elemanların kesintisiz 24 saat bulundurulması ve pediatrik cerrahi dâhil birçok tam teşekküllü alt yapının bulunması tüm ülkeler için zordur.

Yenidoğan bebeğin günlük bakım maliyetinin bir bölümü de ilaç ve kullanılan malzemeler olduğu ve günlük 3–10 bin dolar bir meblağ olarak hesaplandığı bilinmektedir. Dolayısıyla hastaların belirli merkezlere nakli gerekmektedir. Hekimin veya doğumda canlandırma konusunda elemanın yetiştirilmesi yeterli değil, sadece ileri yaşam desteğinin ilk aşamasını yaparak, sevkini sağlamaya yönelik olduğu görülecektir.

Prenatal veya Postnatal Nakil: En iyi naklin bebeğin doğmadan önce İntrauterin olarak olacağı teorik olarak kabul görmektedir. Bu açıdan riskli ve sorunlu gebelerin medikal olarak Neonatoloji yoğun bakım birimleri ile ortak çalışan perinatoloji merkezlerinde doğum yapmaları en ideal olarak görülmektedir. Doğumdan sonra bebeğin naklindeki sorunlar daha karmaşık ve başarı oranı daha düşük olmaktadır. Hedef riskli veya sorunlu gebeliklerin doğumlarının perinatoloji ve Neonatoloji merkezlerinde olmasıdır. Postnatal sevklerin sonuçları iyi olsa bile, Prenatal nakillerin boyutuna ulaşamayacağı elirlidir.

Uterus içinde bebek ne kadar güvenlidir? Gebelikler bir immün insanın kısaca annenin içinde farklı bir yapının (bebeğin) gelişmesidir. Bu yapının rejeke edilmemesi için gelişen mekanizmanın bir bakıma bazı açılardan bozulması, gebelik sorunlarını oluşturmakta, kısaca bir bakıma inflamasyon bulguları gelişmektedir.

Anne ve bebekte inflamasyon gelişmesi ile bir an önce doğum yaptırılması yaşamsal açıdan önem kazandıği unutulmamalıdır. Çeşitli inflamasyon tablosu gelişmektedir.

Başlıca inflamasyon reaksiyonları; **A) İnfeksiyon:** Mikrobun membranın rüptüre olması ile girmekte ve belirli bir süre sonra puerperal sepsis oluşturmaktadır. Bebek İntrauterin koruma altında olmadığından, doğurtulması gerekebilir. **B) Doku tutulması, plasentada hasar:** Birçok sorunlu bebeğin plasentasına bakıldığında, doğan çocuğun nasıl sağlıklı olabildiğine şaşırırmaktayız. **C) Mediatör salınımlar:** Sitokinler, interlökin, TNF alfa ve diğerleri etkin rol oynarlar. Pre-eklampsinin bir bakıma bu etkileşimin sonucu geliştiğini söyleyebileceğimizi düşünmekteyim. **D) Koagülasyon ve inflamasyon:** Endotelin etkileşmesi ile birçok endotel kaynaklı işlevler birbirlerini takip eder. **E) Apoptozis:** Programlanmış hücre ölümü preeklampitik hastalarda ve sorunlu gebeliklerde saptanan durum olduğu gözlenmiştir. **F) Süper antijen:** Antijene karşı anaflaktik cevap verme işlevi olup, toksik şok sendromları bu mekanizmada gözlenebilir. **G) Endotelde aktive nötrofillerin etkileşimi:** Hücrel savunma mekanizmaları, nötrofillerin endotel ile etkileşimi ile birçok enzim aktive olmakta, plasenta patolojilerinde rol oynamaktadır. **H) Kompleman sistemi:** CRP ve akut faz reaktanları ile Kompleman sistemin aktivasyonu oluşmakta ve membran atak kompleksler ile doku hasarlanmaktadır. **I) Antijen yapımı:** Eritroblastozis fetalis durumunda erken doğum gerekli olduğu bilinmektedir.

Yukarıdaki tablolardan da görüleceği üzere, bebek anne uterusunda yeterince güvenli olduğu söylenemez. Erken doğum/sezeryan seksiyonun ölüm veya hastalanma ile sekel oranını arttıracığı belirgin iken, bebeğin annede kalması da ölmesine sebep olması yanında, gelişen inflamasyon nedenleri ile postnatal yaşatma olasılığı veya dismaturite gibi sorunların gözleneceği bilinmektedir.

Tüm bu durumlara karşın *in utero transport* en ideal olarak görülmektedir. A) Aktif kanama, B) Kalp yetmezliği gibi acil sorunlar, C) Doğumun başlaması ve ilerlemesi, D) Transportta bebeğin ölebileceği fetal ağır sorunlar dışında annenin taşınması daha verimlidir.

Avrupa'daki neonatal yoğun bakım üniteleri (III. Düzey Bakım veren) ile doğum yapan merkezlerin ilişkileri; yoğun bakım üniteleri olan yerlerdeki olan doğumların genel doğumlara oranı tanımlanmıştır. Belçika; %24.1, Çek; %22.7, Danimarka; %31.3, Finlandiya; %30.6, Fransa 3 bölgede; %12.3–27.1, Almanya 2 bölgede; %23.9, İtalya; %24.9, Hollanda; %7.6, Polonya; %2.3, Portekiz; %30.8, Slovenya; %42.8, İspanya; %18.6, İsveç; %23.6, İsviçre; %16.3, İngiltere 4 devlette; %12.5–68.1.

Avrupa'daki Maternal ve Neonatal Transport (Prenatal ve Neonatal Medicine. Volume 4, Supplement 1, December 1999)

Bu yayında Avrupa Perinatal Transport Ağı/network (EUROPET) sonuçlarını toparlandığı görülmektedir.

İn-utero transport oranları, bir başka deyişle III. Düzey bakım yapılanların yüzdeleri; 1986–1996 yıllarında İskoçya'da %47.5, 1990–1992 yıllarında İsveç'te %51.2, 1991 yılında Fransa'da %15.6 (33 gebelik haftasından küçüklerin transportu ise %58.7) olmak üzere oldukça değişiklik göstermektedir. Özellikle 32 gebelik haftasından küçük olanlarda inutero transportun yapılmasının odaklanması vurgulanmaktadır.

Transport konusunda devletin politikası, bilimsel veya uzman kuruluşların önerilerinin ülkelere göre oluşturulması ile sağlanır. Ülkemizde bu konuda çalışmalar olup, 2004 yılında Sağlık Bakanlığının çalışmaları içinde üniversiteler bulunmamaktadır. Tüm kuruluşların katılmadığı ortamda verim düşecektir. Ayrıca halen olan transport işlevinin 112 acil ortamında kayda geçirilerek, resmi olmasa da, mevcut durumun kayda geçirerek iyileştirmelerle devamı gerekir. Resmi proje şeklinde başlanması ile bazı kurumlar arasındaki en azından iletişim sorunları nedeniyle mesafe alınmasında sorunlar yaşanacağını da vurgulamak isterim.

Perinatal transfer politikaları: Bu politika yaklaşımları: a) Maternal mortaliteyi %30 azaltmak, b) Perinatal mortaliteyi %20 azaltmak, c) Düşük doğum ağırlıklı bebekleri %25 azaltmak, d) Yetersiz Perinatal izlemi %50 azaltmak hedeflenmiştir.

Bu ülkelerdeki oranlar; Polonya: 1998 yılında bebek mortalite oranı bin canlı doğumda 15.1 ve neonatal mortalite 8.9, postneonatal mortalite 3.8'dir. Danimarka: 1997 yılında Perinatal mortalite binde 11.7, neonatal mortalite 3.5, infant mortalitesi 5.4'dir. Fransa: 1997 yılında Perinatal mortalite 7.0, neonatal mortalite binde 3.2'dir. Ülkemizde de benzer politikalar Sağlık Bakanlığı bünyesinde oluşturulmuş, ancak organizasyon şemasında III. Düzey bakımını halen büyük oranda üstlenen üniversiteler yoktur.

Avrupa'daki Neonatal Emergency/Acil Transport (NET) Servisleri gözden geçirildiğinde; coğrafi özellikler ile nüfus yoğunluğuna göre farklı düzenleme gereklidir. Sağlık Bakanlığının organizasyonunda Eskişehir ilinin Bursa'ya, hatta Düzce ilinin de Bursa'ya bağlandığı görülmektedir. Mevcut işleyiş ise Eskişehir ili kendi içinde sorununa Üniversite-Sigorta-Doğumevi işbirliği ile çözmektedir. NET'in temel protokolü; a) Yenidoğan transport gereksinimi olduğunda belirli protokola uyulması, b) Ekibin yeterli donanım ve tecrübesi, c) Araçların yenidoğana özgü donanımlı olması, d) Yoğun bakım kapasitesinde olmaları gereklidir.

Teorik Çalışma Grubu

- **Organizasyon açısından:** a) *Temel kurulum;* personel, araç-gereç ve protokolleri kapsamaktadır. Personelde neonatolog, hekim ve hemşire olmalıdır. Hekimin rolü: 1.Hekim ile olguyu değerlendirmesi, 2.Transferdeki ortam ve teslimde dikkat edilecekleri tanımlama, 3.Transferi koordine etme, 4.Gerekirse transfer yapanlara devamlı önerilerde bulunma, 5.Transfer sonrası ekiple değerlendirme, 6.Ekibe eğitim/destek/kontrol yapması, 7.Servisin etkin çalışması için gerekenleri saptamalıdır. Kaynak başkaları tarafından sağlanabilir, ama seçim neonatolog tarafından olmalıdır. b) *Hasta stabilizasyonu;* tüm ekipman için olmazsa olmaz koşuludur. c) *Güvenlik önlemleri;* tıptaki ilk temel yaklaşım ilkesi zararın dokunmamasıdır.
- **Transfer tipi:** Ambulans her zaman en ideal taşıma aracı değildir. Helikopter birçok yerde, ülkemiz açısından da idealdir. Askeri helikopterleri sivilleştirerek ve askeri pilotların eğitilmelerinde medikal gereçlerle yapılabilmektedir. Jandarma/kıyı savunma ve hatta sivil savunma sistematiği ülkemizde etkin bir örnektir. İki tip yapılanma olduğu görülmektedir. Çağrı ile giden ekip ile kurumsal olan organizasyonlar işlevi görmektedirler. Çağrı ile gidenlerin; daha geç geldikleri, daha dar kapsamlı olduğu, kısa mesafelerde faaliyet gösterdikleri ve belirli merkezlerle çalıştıkları belirtilmektedir.
- **İletişim:** a) *Erken naklin hatırlanması;* nakil için geç kalınmamalı, dinamik olunmalıdır. Geç kalma yerine gereksiz taşıma tercih edilmelidir. b) *Yeterli karar oluşturma ve iletişim;* karada sorumluluk için neonatolog zorunludur. c) *Transfer sonuçları/kayıtları;* devamlı iyileştirme/keizen yapılabilmesi için gerçekçi veriler şarttır.
- **Kalite değerlendirilmesi:** a) *Etkinlik/zaman;* 1.Cevap verme zamanı (ülkemizde 112 acil en geç 10 dakika sonra ulaşmaktadır), 2.Bekleme/ulaşma zamanı, 3.Stabilizasyon zamanı/tüm girişimlerin verilmesi/yapılması için geçen zaman, 4.Etkin yaklaşımları yapabilme. b) *Verimlilik;* alınan sonuçlar ve c) *Kullanılabilirlik / Ucuzluk;* fiyat performans analizleri
- **Eğitim ve beceri kazandırma:** Personel eğitimi, devamlı hizmet içi eğitim, sertifika eğitimleri ve araç-gerecin bakım ve yenilenmesi gereklidir.

Avrupa'daki Neonatal Taşımacılığın Teknik Bakış: Taşıma için gerekli cihazların temel özellikleri:

- a) *Ağırlıkları az olmalı;* b) *Kolay indirme ve yükleme yapılmalı;* c) *Araca tespit edilebilir olmalıdır;* d) *Transport ortamında etkin çalışmalıdır;* transport inkübatörleri her araca uygun olmayabilir. Isı, gürültü, atmosferik basınç ve sallanma önemli parametrelerdir. e) *Transfer zamanına yetecek kadar oksijen, elektrik gereksinimi;* f) *Araç ile taşıyıcı sistemler arasında uyum (aküden enerji alan voltaj gibi) olmalıdır;* Çeşitli araç ve malzemeler için EN1789, EN1865, EN60601–20, EN794–1 standartları bu amaçla oluşturulmuştur.

Avrupa Perinatal Tıp Birliği Önerileri: Perinatal transport için başlıca öneriler aşağıda sunulmaktadır:

- a) *Bölgesellik;* 1.Tüm gebe ve bebekler bakıma alınmalıdır. 2.Özel eğitilmiş personel görev almalıdır, 3.Sağlık durumlarını iyileştirme amaçlanmalıdır. 4.Etkin maliyet ve ekonomi sağlamalıdır. b) *Bakım Düzeyi;* I.DÜZEY: 1.Normal gebelik ve doğum yaklaşımları, 2.Erken Perinatal risk faktörleri tanımlanmalıdır. 3.Eylem ve doğumda yardım etmelidir. 4.Anne ve bebeğin bakımları, 5.İlk canlandırma işlevi, 6.İleri yaşam desteği için transport yapma, 7.Sağlık koşullarını yükseltme. II.DÜZEY: 1.Risk altındaki gebelik ve doğumların bakımı, 2.İlk düzey bakım ile ilişkiler, 3.İlk bakım yerleri ile iletişim, 4.Yoğun bakım birimlerine nakil, 5.Yoğun bakım gerektirmeyen hasta bebeklere bakım yapma, 6. Yoğun bakımdan taburcu olmuş bebeklerin bakım ve izlemi. III.DÜZEY: 1.Yüksek riskli gebelik ve doğumlar, 2.Kritik hasta olan bebeklerin bakımı ve tanı-takibi, 3.Cerrahi patolojileri olan bebeklerin pre ve post operatif bakımı, 4.Birinci, ikinci düzey bakım üniteleri ile yakın ilişki, 5.Iİnci düzeye bebek nakli, 6. Bakım üniteleri ile yakın iletişim içinde olmak, 7. Hizmet içi eğitim, 8.Yeni tedavi ve bakım yaklaşımları, 9.Bakım kalitesi üzerinde kontrol, iyileştirme ve geliştirme, 10. Anne ve bebeklerin uzun süreli izlemi. c) *Perinatal transfer;* 1.32 gebelik haftasından küçük ve/veya membran

rüptüre gebelikler (PROM), 2.34 haftalıktan küçük çoğul gebelikler, 3.34 haftadan küçük İntrauterin gelişme geriliği, 4.fetal Konjenital anomaliler, 5.ağır kan grup uyumsuzlukları, 6. fetal hidrops, 7. Ağır poli veya oligo-hidramnion, 8.Ağır pre-eklampsi veya hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, azalmış trombositler (HELLP) sendromu, 9.Fetal metabolik hastalıklar, 10.ağır maternal hastalık/gebelik komplikasyonları (diyabet, kardiyak sorunlar gibi). *d) Postnatal Transfer;* 1.Ağır solunum yetmezliği, 2.Ağır tekrarlayan apne/bradikardi, 3. Ağır anomaliler, 4. Ağır Perinatal asfiksi, 5.30 gebelik haftasından ufak veya 1000 gram altı doğumlar, 6. Ağır hematolojik bozukluklar, 7. Diğer ağır sorunlar (metabolik, intrakraniyel kanama). *e) Diğer;* 1.Servis hizmet ağ yapısı, 2.Yatak ve teçhizatın hazır olması, 3.Hastalık veya tablonun ağırlığı, 4.Etkinlik (zaman, mevsim, uzaklık gibi), 5. Transportun amacına ulaşma oranı, 6.Stabilleştirme, 7.Personel, 8.Aile rızaları ve aydınlatılmış onam, 9. Sorumluluk, 10. Dokümantasyon.

Görüldüğü gibi çoklu faktörler önemlidir ve dikkatlice izlenmeli ve devamlı gelişimsel iyileştirme yapılmalıdır.

Gebeliklerin ailelerin başvurmaması nedeniyle izlenemediği, doğumlarında sorun oluşması ile hekimlere gidildiği toplumlarda, transport en ideal düzeyde olsa bile sonuçta istenen başarının alınamayacağı açıktır.

SONUÇ

Olay artık bireyin hakları çerçevesinde, hukuksal olarak hukukun üstünlüğü felsefesi temelinde, etiksel ve sağlanması zorunlu bir yapıya kavuştuğu gözlerden kaçmamalıdır.

CVS IN MULTIPLE PREGNANCIES

Giovanni Monni, Maria Angelica Zoppi, Carolina Axiana

Department of Obstetrics and Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis,
Fetal Therapy, Ospedale Microcitemico Cagliari, Italy
prenatalmonni@tiscali.it

The frequency of multiple pregnancies is about 2% of all gestation. While monozygotic pregnancies are relatively constant in number, multizygotic multiples reveal an increased rate in recent years, due to the widespread use of infertility treatments.

The aged maternal age at pregnancy, some genetic indications related to infertility problems, and the increased individual risk of aneuploidies in women carrying multiples, lead to an increased demand for invasive prenatal diagnosis in these pregnancies. Ultrasound screening by first trimester nuchal translucency, can indicate in multiple pregnancies, cases at higher risk for aneuploidies.

The development of ultrasound equipments allows less traumatic access to obtain fetal and placental tissues, reduction of procedure-related risks, and earlier sampling. At the same time, great developments of laboratory techniques in prenatal diagnosis of mendelian and chromosomal diseases has given greater opportunities for diagnostic accuracy.

In multiple pregnancies, before genetic counselling, a very accurate ultrasound examination to establish the chorionicity, is mandatory. The lambda-sign at 10- 14 weeks indicates dichorionic placentation, while the T- sign is suggestive of monochorionic diamniotic pregnancy. Ultrasound examination of chorionicity is highly indicative at first trimester ultrasound, but it become less accurate at second trimester scan.

During the genetic counselling, the assessment of the genetic risk, the possibility to perform a further or different sampling (first trimester chorionic villi sampling and second trimester amniocentesis), the likelihood of sampling all the sacs, the accuracy of genetic analysis (sampling contamination, false positives, false negatives, misdiagnosis), the eventuality of one abnormal fetus and therapeutic options (selective fetocide), and the risk of early and late pregnancy loss related to the procedure, are the issues to be discussed.

Chorionic villi sampling (CVS) is the technique of choice for diagnosis of beta-thalassemia and other monogenic diseases at first and second trimester, while for karyotype analysis, CVS and amniocentesis are the procedures most frequently performed.

First trimester CVS can be performed either transcervically (by catheter or rigid biopsy forceps) or transabdominally (by double coaxial needle or by single needle) and in a few cases by the two techniques combined.

The transabdominal free- hand CVS technique is performed using a 20 gauge spinal needle connected to a syringe for aspiration under continue ultrasonic monitoring.

Second trimester CVS is performed only by transabdominal approach, using 19 gauge from 13 to 15 weeks, and 18 gauge spinal needle after 15 weeks.

A very accurate ultrasound examination should be carried out before invasive procedure to evaluate vitality, gestational age, number of fetuses, chorionicity and presence of fetal malformations.

Multiple sagittal and trasverse scanning plane should be carried out in order to obtain a three dimensional map of the uterine content and relationship with the maternal surface. The placental position and umbilical cord insertions must be identified.

In multichorionic pregnancies, all placentas should be sampled by separated needles.

In monochorionic placentas, a single sample could be taken, but also two samples are indicated (samples obtained from a point in the placenta very close to the cord insertion).

Fetal loss following CVS in multiples is the same as reported for second trimester amniocentesis in multiples (2- 3%). Sampling success is very high in expert hands and large series (>98%).

In the case of like- sex results or concordant genetic results, chromosome polymorphism and DNA analysis or highly variable polymorphic sites studies should be more informative.

The risk of entire pregnancy loss following selective fetocide in cases of one or more fetuses resulting abnormal is higher if termination is performed in the second trimester than in the first trimester.

First trimester CVS is the technique of choice in multiple pregnancies at high genetic risk, since the earlier diagnosis offers an advantage in cases of selective termination.

Prenatal diagnosis in multiple pregnancies is safe and accurate, but obstetric risks and diagnostic errors are likely to be increased and great skill and experience are requested.

It is indicated to perform multiple pregnancy sampling and analysis for prenatal diagnosis in centers of large expertise.

References

1. Berkowitz RL, Lynch L, Chitkara U, Wilkins IA, Mahalek KE, Alvarez E. Selective reduction of multifetal pregnancies in the first trimester. *N Engl J Med* 1988;318:1043-7
2. Chervenak FA, Youcha S, Johnson RE, Berkowitz RL, Hobbins JC. Twin gestation. Antenatal diagnosis and perinatal outcome in a series of 385 consecutive pregnancies. *J Reprod Med* 1984;29:727-30
3. D'Alton ME, Dudley DK. The ultrasonographic prediction of chorionicity in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:557-61
4. Guttmacher AF. The incidence of multiple births in man and some other unipara. *Obstet Gynecol* 1953;2:22-35
5. Hill AVSS, Jeffreys AJ. Use of minisatellite DNA probes for determination of twin zygosity at birth. *Lancet* 1985;2:1394-5
6. Mahony BS, Filly RA, Callen PW. Amnionicity and chorionicity in twin pregnancies: prediction using ultrasound. *Radiology* 1985;155:205-9
7. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestation in the first fourteen weeks by high frequency transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:824-9
8. Monni G, Rosatelli C, Falchi AM, et al. First trimester diagnosis of beta-thalassemia in a twin pregnancy. *Prenat Diagn* 1986;6:63-8
9. Monni G, Ibba RM, Lai R, Cau G, Mura S, Olla G, Rosatelli C, Cao A (1993): Early Transabdominal chorionic villus sampling in couples at high genetic risk. *Am J Obstet Gynecol*. 168(1 Pt 1): 170-3.
10. Monni G, Ibba RM, Zoppi MA, Floris M (1997): Prenatal diagnosis in multiple pregnancies. Abstracts on 13th International Congress "The Fetus as a Patient", Basilea. *Fetal Diagn Ther*, 12:119- 20
11. Monni G, Ibba RM. Invasive procedures in multiple pregnancies. In : Weiner S, Kurjak A, editors. *Interventional Ultrasound*. New York- London: The Parthenon Publishing Group; 1999. p 105- 15
12. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M. Nuchal translucency in multiple pregnancies. *Croat Med J*. 2000; 41: 266- 9.
13. National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1988. In *Nativity*, Vol. 1. Washington, DC: US Government Printing Office, 1990
14. Pandya PP, Hilbert F, Snijders RJM, Nicolaides KH. Nuchal translucency thickness and crown- rump length in twin pregnancies with chromosomally abnormal fetuses. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 565- 8
15. Pergament E, Schulman J, Copeland K, et al. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1992;12:377-84
16. Rodis JF, Egan JF, Craffey A, Ciarleglio L, Greestein RN, Scorza WE. Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1037-41
17. Rogers JG, Voullaire L, Gold H. Monozygotic twins discordant for trisomy 21. *Am J Med Gemellol* 1982;11:143-6
18. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10- 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 999-1003
19. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7: 421- 3.
20. Townsend RR, Simpson GF, Filly RA. Membrane thickness in ultrasound prediction of chorionicity of twin gestations. *J Ultrasound Med* 1988;7:327-32
21. Wapner RJ, Johnson A, Davis G. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second trimester amniocentesis and first trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993;82:49-56
22. Wapner RJ. Genetic Diagnosis in multiple pregnancies. *Sem Perinat* 1995; 19: 351-62

FETAL NUCHAL TRANSLUCENCY AND NASAL BONE SCREENING IN MULTIPLE PREGNANCIES

Giovanni Monni, Maria Angelica Zoppi, Carolina Axiana

Department of Obstetrics and Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis,
Fetal Therapy, Ospedale Microcitemico Cagliari, Italy
prenatalmonni@tiscali.it

Multiple pregnancies, mostly if obtained by assisted reproduction techniques, are at higher risk for chromosomal defects, because of the advanced maternal age, but at same time, as these pregnancies are precious to the parents, and there is no resolute acceptance of the need of invasive prenatal diagnosis procedures, which are more difficult to perform and more hazardous for fetuses than in singleton pregnancies. Therefore non- invasive screening test for chromosomal abnormalities in multiple pregnancies are more acceptable.

Maternal serum biochemistry for trisomy 21 in multiple pregnancies has been proposed but it may be difficult to interpretate because of the interference between the serum marker concentrations and assisted reproductive drugs, and because of the overlap of biochemical markers measures from each fetus.

Multizygotic pregnancies originate from the fertilization of two or more oocytes by two or more spermatozoa, and present multichorionic placentation, while monozygotic pregnancies present monochorionic placentation in about 2/3 of cases.

Prenatal diagnosis of chorionicity can be made by ultrasound in the first trimester, as at 5 weeks gestation the number of sacs indicates the number of placentas (monochorionic, dichorionic, trichorionic etc.). As the gestation proceeds, the septum between the sacs become thinner, and only a triangular structure, the "lambda sign" remains at 10 to 14 weeks, in multichorionic pregnancies, while in monochorionic pregnancy there is no chorionic tissue between the two-amniotic sacs, the "T sign".

Monochorionic pregnancies are at higher risk than dichorionic pregnancies of prenatal and perinatal problems, as they are monozygotic, and because of the occurrence of specific problems due to transplacental circulation imbalance (twin-to-twin transfusion syndrome).

For multiple pregnancies derived from multizygotic conception, discordant karyotypes are expected. Prenatal sonographic estimation of zygoty is fundamental in the process of risk calculation. In a monochorionic pregnancy monozygoty can be supposed, and an equal risk for trisomy 21 for both fetuses, similar to the maternal age- related risk, can be calculated. The risk for the pregnancy of having one fetus with trisomy 21 is calculated by the sum of the risk for each fetus.

Ultrasound screening for trisomy 21 by first trimester nuchal translucency measurement is valid in twin and multiples. The test gives an individual risk for each fetus, and its accuracy is comparable to singleton pregnancies. NT measurement can be used in high order multiple pregnancies, and in those cases obtained by assisted reproductive technologies, because no evident difference has been found in the rate of enlarged nuchal translucency than in spontaneous multichorionic pregnancies.

In multiple pregnancies, the absence of nasal bone visualization, which is another accurate soft marker for trisomy 21 in the first trimester, can be used with the same efficiency as in singleton pregnancies. About 70% of trisomies 21 and an important percentage of other chromosomal abnormalities as trisomy 18 and 13, 45, X0, can manifest the sign of the absent nasal bone at ultrasound examination performed at 11- 14 weeks.

A higher rate of enlarged nuchal translucency has been described in monochorionic pregnancies.

In monochorionic diamniotic pregnancy, an enlarged nuchal translucency could be caused by placental circulation problems, rather than chromosomal abnormalities. This early imbalance of fluids between the fetuses can anticipate in the first trimester the inter-twin-to-twin transfusion, that manifest the most important diagnostic sign only after 16 weeks.

In multifetal pregnancies, when the number of fetuses is high, embryoreduction is usually performed in the first trimester. The choice as to which fetus to reduce is based fundamentally on technical considerations. It was proposed to offer invasive prenatal diagnosis for karyotype by chorionic villus sampling before performing embryoreduction. Because of the difficulties and costs of such invasive prenatal diagnosis in multiples, this approach has not been universally approved and it has been proposed to offer the nuchal translucency screening before embryo reduction. In fact the finding of an enlarged nuchal translucency, allowing the possibility to calculate the individual risk for trisomy in each fetus, can identify cases at higher risk for chromosomal abnormalities and for structural malformation in multiple pregnancies.

The presence of an enlarged NT is associated with an increased rate of chromosomal abnormalities, but moreover the risk for structural malformations and mostly cardiac defects in fetuses with normal karyotype is increased.

References

1. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
2. Maymon R, Dreazen E, Tovbin Y, Bukovsky, Weinraub Z, Herman A. The feasibility of nuchal translucency measurement in higher order multiple pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14: 2102-2105.
3. Meschede D, Lemcke B, Stussel J, Louwen F, Horst J. Strong preference for non- invasive prenatal diagnosis in women pregnant through intracytoplasmic sperm injection. *Prenat Diagn* 1998; 18: 700-705.
4. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1631.
5. Monni G., Cau G, Lai R, Demontis G, Usai V. Intracytoplasmic sperm injection and prenatal invasive diagnosis. *Prenat Diagn* 1999; 19: 389-390.
6. Monni G, Ibba RM. Invasive procedures in multiple pregnancies. In : Weiner S, Kurjak A, editors. *Interventional Ultrasound*. New York- London: The Parthenon Publishing Group; 1999. p 105-115.
7. Monni G, Zoppi MA, Cau G, Lai R, Baldi M. Importance of nuchal translucency in multifetal pregnancy reduction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13, 377-378.
8. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M. Nuchal translucency in multiple pregnancies. *Croat Med J*. 2000; 41: 266-9.
9. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM. Absence of nasal bone and detection of trisomy 21. *Lancet* 2002; 359: 1343.
10. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992; 304: 867-869.
11. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, Souka AP. *The 11- 14 week's scan book*. London, UK: Parthenon Publishing, 2001.
12. Pandya PP, Hilbert F, Snijders RJM, Nicolaides KH. Nuchal translucency thickness and crown- rump length in twin pregnancies with chromosomally abnormal fetuses. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 565-568.
13. Rodis JF, Egan JFX, Craffey A, Ciarleglio L, Greenstein RM, Scarza W. Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1037-1041.
14. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10- 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 999-1003.
15. Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;10: 86- 9.
16. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7: 421- 3.
17. Sepulveda W, Sebire NJ, Odibo A, Psarra A, Nicolaides KH. Prenatal determination of chorionicity in triplet pregnancy by ultrasonographic examination of the epsilon zone. *Obstet Gynecol*. 1996; 88: 855- 8.
18. Snijders RJM, Nicolaides K. *Ultrasound markers for chromosomal defects*. London, UK: Parthenon Publishing, 1996.
19. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10- 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391- 400.
20. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn*. 2003; 23: 496- 500.

AMNİOSENTEZ NE KADAR GÜVENLİDİR?

Prof. Dr. Turgay Şener

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

kturgay.sener@isnet.net.tr

Amniosentez amniotik kaviteden amniotik sıvının bir iğne yardımı ile alınmasıdır. Genetik amaçlı olarak ilk kez 1950 lerde yapılmıştır. Günümüzde ultrasonografi rehberliğinde yapılması standart tekniktir. İğne maternal karın duvarından myometriuma, buradan da korio-amniotik membranlar geçilerek amniotik kaviteye iletilir. İşlemden genellikle 22 numara iğne tercih edilir. Standart amniosentez 15-18. haftalarda yapılmalıdır. Erken amniosentez 10-14. haftalarda yapılabilir, ancak yüksek komplikasyon hızı nedeniyle günümüzde hemen hemen terkedilmiştir.

Amniosentez için en sık genetik endikasyonlar kromozomal hastalıklar, tek gen hastalıkları, metabolik hastalıklar, multifaktöryel hastalıklardır. Non-genetik endikasyonlar izoimmünizasyon, fetal akciğer matürasyon tayini, polhidramnios drenajı, intraamniotik enfeksiyon tanısı ve fetal tedaviyi içerir.

İşlemden önce detaylı ultrasonografik muayene yapılmalıdır. Yeterli amniotik sıvının olduğu ve fetal kısımların olmadığı bir bölge seçildikten sonra batın duvarı antiseptik bir solüsyonla silinir. Sedasyon veya lokal anestezi genellikle gerekli değildir. İlk girişte alınan 1 ml civarındaki amniotik sıvı maternal hücre kontaminasyonunu önlemek için atılır, ardından 20 ml amniotik sıvı enjektöre çekilir, steril bir şekilde muhafaza edilir. Anne kanı Rh negatif ise anneye Anti-D IgG verilmelidir.

Girişime bağlı maternal riskler; visseral perforasyon, intraabdominal enfeksiyon, intraabdominal kanama, Rh alloimmünizasyonu, amniotik sıvı embolisi, epigastrik damar laserasyonudur. Fetal riskler fetal yaralanmaları, fetal kaybı, amniotik sıvı kaçağını, respiratuar distress sendromunu ve ortopedik konjenital anomalileri içerir. Toplam fetal kayıp hızı % 1-1.5 civarındadır. Fetal kayıpların büyük çoğunluğu girişimden hemen sonraki günler içinde olur. Erken haftalardaki girişimde fetal kayıp hızı daha fazladır.

Amniosentez, ölüdoğum ve neonatal ölüm hızlarını önemli ölçüde değiştirmez. Önceden abortus öyküsü olanlarda amniosentez sonrası abortus riski artmaktadır. İşlem sonrası kanama ve amniotik sıvı kaçağı olanlarda abortus riski yüksektir. Amniosentez yapılan kadınların % 1-2 kadarında amniotik sıvı kaçağı olmaktadır. Bu hız, normal gebeliklere göre 4 misli daha yüksektir. Amniotik sıvı kaçağı olması ölüdoğum riskini % 20-40 arttırmaktadır. Sıvı kaçağı 48 saat içinde durmadığı takdirde fetal kayıp olasılığı artar. Bu durumda, ekspektan tedavi önerilmekle birlikte hastalar preterm doğum ve fetal iskelet deformiteleri hakkında uyarılmalıdırlar.

Girişimde elde edilen amniotik sıvının renginin abortus oranlarını artırıp arttırmadığı konusu tartışmalıdır. Amniosentezin kanlı mayi ile sonuçlanması abortus olasılığını 5 kat arttırmaktadır. Diğer taraftan, bir başka çalışmada kanlı amniosentezin fetal kayıp hızını arttırmadığı gösterilmiştir. Bir başka dikkat edilmesi gerekli nokta 18 numaradan büyük iğne kullanılmamasıdır.

Özetle, amniosentez 15. haftadan sonra yapılırsa, 20 numaradan büyük iğne kullanılmazsa, girişim boyunca iğne ucu monitörde izlenirse, plasentadan geçildiğinde damarlar perfore edilmezse, ve ilk girişimde amniotik sıvı alınabilirse risk en alt düzeyde tutulabilir.

INTRAUTERİN GELİŞEN HİDROSEFALİYE POSTNATAL YAKLAŞIM

Prof. Dr. M. Memet Özek

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroşirürji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
mozek@turk.net

Perinatal izlem sırasında hidrosefali saptanan olgularda doğum sonrası pediatrik nöroşirürji yaklaşımında bazı faktörler etkindir. Bunlardan birincisi bebeğin vücut ağırlığıdır. Uygulanacak olan cerrahilerde günümüzün pediatrik nöroşirürji pratiğinde 3 kg'ın altında bir vücut ağırlığına sahip olmak ayrı girişimleri gerektirmektedir. Bebeğin doğum sonrasında olabildiğince erken dönemde yapılan kranial ultrasonografisinde korteks kalınlığı ve ventrikül boyutları değerlendirilmelidir. Ventrikül yapısında olan asimetri veya ventrikül içi yer işgal eden lezyonların varlığı önemlidir. Bu aşamada "ventriküler size indeks" 'in ölçülmesi önemlidir.

Vücut ağırlığı 3 kg'ın altında olduğu zaman uygulanabilecek bir şant cerrahisi sonrasında periton boşluğuna boşaltılan beyin omurilik sıvısının absorpsiyonunda ciddi sıkıntılar olmaktadır. Bu nedenle 3kg'ın altında olabildiğince şant cerrahisi uygulamamaya gayret etmekteyiz. Ventrikül içi basıncın parankime olumsuz etki etmemesi için bu hastalara rezervuar takılmakta ve yeni doğan ünitesinde izlenen bebekten günlük negatif basınç uygulamaksızın rezervuardan beyin omurilik sıvısı direne edilmektedir.

Bebeğin vücut ağırlığı 3 kg'ın üzerinde olduğu zaman bebeğe cerrahi öncesi mutlaka MR yapılmalıdır. Buradaki amaç hidrosefalinin etyolojisi, ventriküler sistemin anatomik yapısının görüntüsü ve olası ek anomali varlığının saptanmasıdır. Salt aqueductus sylvii stenozu olan olgularda günümüzde standart yaklaşım endoskopik 3.ventrikülostomi uygulamasıdır. Buna karşın diğer etyolojik faktörler sonucunda oluşan hidrosefali varlığında hastanın ventrikül boyutu ve korteks kalınlığına göre seçilecek uygun basınç ayarlı şant takılması standart tedaviyi oluşturmaktadır

Bu cerrahi girişimler sonrası hastanın özellikle ilk 1 yıl içinde gerek radyolojik, gerekse klinik açıdan yakın izlemi gerekmektedir.

GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIKLAR (GTH) SONRASI GELİŞEN GEBELİKLERDE PROGNOZ

Prof. Dr. S. Sinan Özalp

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Obsetetris ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ssozalp@superonline.com

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) plasentadan kaynaklanan ve birbiri ile ilişkili hastalıklar zincirini ifade etmektedir. GTH histopatolojik olarak hidatidiform mol (HM), invaziv mol ve koryokarsinom olarak üç grupta incelenmektedir. HM üzerinde yapılan sitogenetik çalışmalar sonucunda komplet ve parsiyel mol belirlenmiştir. Gestasyonel trofoblastik neoplaziler (GTN) veya gestasyonel trofoblastik tümörler (GTT) genellikle HM sonrası gelişmesine rağmen terapötik veya spontan abortus, ektopik veya term gebeliği de izleyebilmektedir. Molar gebeliği olan kadınlarda molar dokunun transformasyonu sonucunda artmış gestasyonel koryokarsinom riski varken diğer gebelik şekilleri sonrası da gelişen gestasyonel koryokarsinom gerçek neoplazmdir. Günümüzde hCG'nin b subünitinin hassas olarak ölçülebilmesi, bunun tümör belirleyici olarak kullanılması ve bu hastalıklarda kemoterapinin etkin olması nedeniyle GTN hastalığının yaygın olduğu durumlarda bile tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle de HM sonrası malign potansiyelin belirlenmesinde ve hastalığın malign şekli ile saptandığı durumlarda tedavi sonrası izlem önem kazanmaktadır.

Molar gebeliğin boşaltılmasından sonra genelde kabul edilen izlem süresi 12 aydır. Üç negatif değer elde edilinceye kadar b hCG tayini haftada bir yapılmakta daha sonra ayda bir tayin edilmektedir. Pelvik muayene ile molün boşaltılmasından sonra 3 ay süre ile 2 haftada bir ondan sonraki dönemde ayda bir kez uterin involusyon değerlendirilmelidir. Uterusun subinvolusyonu ve buna eşlik eden anormal uterin kanama persistan hastalık yönünden uyarıcı olmalıdır. Klinik ve fizik muayene bulguları akciğer tutulumunu düşündürüyor ise akciğer grafisi veya tomografi ile değerlendirme yapılmalıdır. Hastalara, negatif bhCG değerleri elde edildikten sonra 12 ay kontrasepsiyon önerilmektedir. Hasta eğer cerrahi sterilizasyon istemiyorsa ilk seçenek oral kontraseptifler olmalıdır. Oral kontraseptiflerle aynı zamanda hCG ile krosreaksiyon yapabilen LH'nın baskılanması sağlanmaktadır. GTT'ler sonrası da yaklaşım aynı prensipleri içermektedir.

HM üretkenlik dönemi hastalığıdır, bu nedenle de üretkenliğini henüz tamamlamamış kadınlarda daha sonraki gebeliklerin prognozu önem kazanmaktadır.^{1,2,3}

Bu yazıda GTH sonrası üreme fonksiyonu gözden geçirilecektir

GTH'DE DAHA SONRAKİ ÜREME FONKSİYONU

Kür sağlanan ve en az bir yıl izlenip gebe kalan 115 olgunun izlendiği seride, 77 mol olgusunda doğal kür sağlanırken, 38 olguda kür kemoterapi sonrası elde edilmiştir. Bir yıllık kontrasepsiyon dönemi sonrasında ortalama gebe kalma süresi 0.8 yıldır. Gebe kalması önerilen olgulardan bir yıl içinde gebe kalanların oranı %51.3 ve 3 yıl içinde gebe kalanların oranı %85.2'dir. GTH'de kür sonrası gebelikler, komplet mol, parsiyel mol ve GTT'de farklı bulunmamıştır. Antepartum ve postpartum komplikasyonlar normal dağılımdan farklı bulunmamıştır. Tekrar eden mol %4.3 olarak saptanmıştır.⁴ Parsiyel mol, komplet mol ve persistan GTT sonrası sırasıyla 195, 1234 ve 504 gebeliğin incelendiği çalışmada daha sonraki gebelik prognozlarının genel populasyon ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Molar gebelik sonrası tekrar molar gebelik riski %1 olarak saptanmış ve en az iki molar gebeliği olan olgularda tekrar molar gebelik olasılığının %23.1 olduğu bildirilmiştir.⁵

Daha önce GTH tanısı konulan 5030 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş ve olguların 275 (%5.5)'i kemoterapi verildiği saptanmıştır. Olgulardan 35 (%0.7)'sinde tekrar molar gebelik gelişmiş ve ikinci kez mol gebelik sonrası kemoterapi gerekenlerin tüm olguların %6'sı olduğu saptanmıştır. Çalışmacılar ikinci kez mol oluşmasının kemoterapi için endikasyon olmadığını vurgulamışlardır.⁶ Komplet mol sonrası 1239 gebelik gelişmiş ve bunların %74.1'i termde canlı doğum ile, parsiyel mol sonrası ise 205 gebeliğin %68.6'i termde canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Bir mol sonrası tekrar mol gelişimi yaklaşık %1 olarak bulunmuştur.⁷ Matsui ve arkadaşlarının çalışmasında, molar gebelik sonrası spontan rezüstasyon olan 891 olgudan 438 (%49.2)'inde 650 gebelik gelişmiştir. Bu seride komplet ve parsiyel mollerde gebelik sonuçları farklı bulunmamış ve genel popülasyona benzer olduğu vurgulanmıştır. Tekrar eden mol komplet mollerde %1.3, parsiyel mollerde ise %1.5 ve genel popülasyonun beş katı olarak saptanmıştır. Tekrar eden komplet mollerde persistan GTT riski artmadığı belirtilmiştir. Daha sonra gebelik gelişenlerde %0.46 ve daha sonra gebeliği olmayanlarda %1.8 yüksek riskli GTT gelişimi bildirilmiştir. Çalışmacılar komplet ve parsiyel mollerde daha sonraki üreme fonksiyonu normal olduğunu ve daha sonra gebeliği olanlarda yüksek riskli GTT gelişimi etkilenmediğini bildirmişlerdir.⁸

Komplet ve parsiyel mol sonrası gebeliklerin sonuçları ve tekrar eden mol oranlarının incelendiği çalışmada 2578 komplet molden daha sonraki gebelikte 27 (%1.9) olguda mol gelişmiş ve mollerin 22 (%81)'si komplet ve 5 (%19)'i parsiyel molle sonuçlanmıştır. Parsiyel molü olan 2627 olgudan daha sonraki gebelikte 25 (% 1.7) mol oluşmuş ve 17(%68) parsiyel ve 8 (%32) komplet molle sonuçlanmıştır. Tüm olgulardaki genel rekürrens oranı % 1.8 bulunarak 20 kez risk artımı vurgulanmıştır. Tekrar eden 27 eden komplet mol olgusundan 3(%10)'ünde tekrar komplet mol gelişmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre komplet ve parsiyel mollerde diğer gebelik sonuçları, obstetrik popülasyon ile farklı bulunmamıştır.⁹

Uzun süreli yaşamı olup kemoterapi alan 445 GTT olgusunda, tedavi bitimi sonrası gebelik isteyen ve methotraksat uygulanan olguların %97'sinde gebelik ve %86'sında en az bir canlı doğum gerçekleşmiştir. Kombinasyon tedavisi siklofosamid içeren olgularda canlı doğum %79'dur. Üç ve üzeri ilaç uygulananlarda tek methotraksat veya bununla birlikte ikili ilaç alanlarla karşılaştırıldığında canlı doğum olasılığının önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır.¹⁰

Kobayashi ve arkadaşlarının çalışmasında 57 olguda 83 gebelik gelişmiş ve gebeliklerin %66.3'ü term doğum, %4.8'i prematür doğum, %11.3'ü spontan abortus ve %2.4'ü rekürren mol ile sonuçlanmıştır. Kemoterapi alanlar, kemoterapi öncesi gebelikler ve tedavi görmeyen mol olguları ile karşılaştırıldıklarında fetal kayıp ve konjenital anomali farklı değildir. Canlı doğumlarda %6.8 olgu düşük doğum ağırlıklı, %10.2 beklenenden ağır, %83.1 ise gebelik yaşı ile uyumlu ağırlıkta saptanmıştır. Kemoterapötik ajanların fetal büyüme üzerine olumsuz etkilerinin olmadığı sonucuna varılmıştır.¹¹

Persite mol tanısıyla kemoterapi alan olgularda 522 gebelik oluşmuş ve bunların %68.6'sı termde canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Araştırmacılar kemoterapi sonrası üreme fonksiyonu normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir.⁷ Yapılan diğer bir çalışmada gebelik isteği olan 129 olgudan 243'ünde gebelik gelişmiş, gebelik sonuçları genel popülasyonla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada tekrar eden moller %2.1'dir ve beklenenin 7 katıdır.¹²

Türkiye'den yapılan Ayhan ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi sonrası gebe kalan 49 olguda 65 gebelik oluşmuştur. Bu gebeliklerin dağılımı 42 (%64.7) term gebelik, 4 (%6.1) prematür doğum, 1 (%1.5) ölü doğum, 8 (%2.3) spontan düşük, 7 (%10.8) elektif abortus ve 3 (%4.6) tekrar eden moldür. Bu çalışmada olgularda obstetrik komplikasyon saptanmamıştır.¹³

Etoposid ile tedavi edilen düşük riskli GTT'lerde gebe kalmak isteyenlerin %92.3'ünde gebelik ve %91.7'sinde en az yaşayan bir canlı doğum gerçekleşmiştir. Gebeliklerden 42 (%75.0)'si term canlı doğum, yedisi (%12.5) birinci trimester spontan düşük, biri (%1.8) ikinci trimester düşüğü, dördü (%7.1) terapötik abortus ve ikisi (%3.6) tekrar eden mol ile sonuçlanmıştır. Bu seride ölü doğum yoktur. Yenidoğanın fiziksel gelişimi genel popülasyonla uyumlu bulunmuştur. Sonuç olarak da düşük riskli GTT'de tek ajan etoposidin fertilité ve gebelik üzerine olumsuz etkisi olmadığı belirtilmiştir.¹⁴ Etoposid içeren kemoterapi gören ve gebe kalmak isteyen 74 kadından 57 (%77.0)'sinde en az bir canlı doğum ve %6.8'inde devam eden gebelik bildirilmiştir. Gebe kalmayan sekiz kadından ikisinde daha önce GTH ile sonuçlanan infertilite öyküsü vardır. Bildirilen 79 canlı doğum içinde bir fetal ölüm mevcuttur. BU çalışmada etoposidin fertilité üzerine uzun süreli etkisini uzak olasılık olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁵

EMA-CO sonrası 18 olguda regüler menses, 3 olguda amenore gelişmiş ve 14 olguda gebelik isteği olup bunlardan 12 olguda 21 gebelik oluşmuştur. Gebeliklerin dağılımı, 16 term doğum, iki düşük, iki prematür doğumdur. Bu çalışmada EMA-CO sonrası gebe kalmak isteyenlerin %86'sında gebelik geliştiği belirtilmiştir. Düşük oranı genel popülasyondan farklı bulunmamıştır.¹⁶

Kemoterapinin uzun süreli etkilerini araştıran çalışmalarda vardır. Fertilitenin korunduğu 269 olgudan 198 (%79.5)'inde tedavi sonrası 396 gebelik oluşmuştur. 396 gebelikten 295 (%74.5)'i term canlı doğum, 51 (%12.9)'i spontan abortus ve dördü (%1) rekürren molle sonuçlanmıştır. 18 aylık oluncaya kadar izlenen 101 çocuğun boy ve kiloları ulusal değerlerden farklı bulunmamıştır. Çalışmada yedi yıla kadar izlenen 54 çocukta mental gelişimde belirgin gerilik olmadığı rapor edilmiş ve GTH'lerde kemoterapinin güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁷

GTH'LERDE KEMOTERAPİ SONRASI BİR YIL İÇİNDE GEBE KALANLARDA GEBELİK RİSKLERİ

Genellikle kabul edilen molar gebeliklerde klinik ve biyokimyasal remisyon sağlandıktan sonra bir yıl süre ile gebe kalınmamasıdır. Bu süre kemoterapi gören hastalar içinde bir yıldır. Bazı klinikler bu süreyi kemoterapi gören yüksek riskli hastalar için iki yıl olarak kabul etmektedir. Bu süreler geçtikten sonra gebe kalındığında malign potansiyelin ortaya çıkışının ihmal edilecek düzeylerde olmasıdır. Standard 6 aylık HCG izlemine bitirmeden gebe kalan 67 olgu (%52.2 parsiyel ve %47.8 komplet mol), incelenmiş ve HCG negatif olmasından yeni gebeliğe kadar geçen süre parsiyel molde 3.1 ay ve komplet molde 3.4 ay olarak saptanmıştır. Gebeliğin devam ettiği 44 olgudan 33 (%75.0)'ü canlı doğum, 10'unda spontan abortus ve birinde ektopik gebelik saptanmıştır. Canlı doğum parsiyel molde %83.3 ve komplet molde %65.0 olarak bulunmuştur. Postmolar persistan GTT gelişen olgu yoktur. Araştırmacılar sonuç olarak hCG izlem süresi tamamlanmadan hCG'si negatif olup gebe kalanlarda persistan GTT riskinin düşük olduğunu ve bu olgularda yakın izlem ile gebeliklerinin devamına izin verilebileceğini bildirmişlerdir.⁸

Kemoterapi sonrası bir yıldan daha kısa sürede gebe kalanlarda gebelik prognozu 22 olguda değerlendirilmiştir. Bu gebelikler dokuz termde doğum, bir prematür doğum, altı isteğe bağlı terminasyon, altı endikasyonlu terminasyon (bir tekrarlayan mol, bir intrauterin ölüm, bir kaçınılmaz düşük, üç düşük tehdidi) olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmada fetal kayıp oranı %27.1 (6/22), GTH oranı %9.1 (2/22) ve GTT oranı %4.5 (1/22)'dir. Term gebeliklerde kemoterapi ile gebeliğe kadar geçen süre 10.25 ay iken, fetal kayıplarda kemoterapiden gebeliğe kadar geçen süre 5.86 aydır ve fark önemli bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda GTT'lerde başarılı kemoterapi sonrası 1 yıl sürenin geçmesinin gerektiği, ancak bir yıldan daha erken dönemde gebe kalanlarda gebeliğin sonlandırılması gerekli olmadığı ancak bu gebeliklerin daha yakın izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.¹⁹

Kemoterapi sonrası remisyona giren ve en az bir gebeliği olan 137 (19 yüksek riskli ve 118 düşük riskli) olguda gebelikler değerlendirilmiştir. GTT tedavisi sonrası ilk gebeliklerin sonuçları genel popülasyonla uyumlu olarak bulunmuştur. Ancak 6 ay içinde gebe kalanlarda anormal gebelikler (spontan abortuslar ölü doğum, tekrarlayan mol) %37.5 oranında iken, bu oran 12 aydan sonra gebe kalanlarda %10.5 olarak saptanmış ve fark önemli olarak bulunmuştur. Çalışmacıların sonucuna göre, kemoterapi sonrası üreme fonksiyonu normaldir, altı ay içinde olan gebeliklerde anormal gebelik oranı yüksektir bu nedenle de GTT'de kemoterapi sonrası gebeliğe kadar geçen sürenin en az altı ay olması gerektiği rapor edilmiştir.²⁰

GTT tanısıyla kemoterapi görmüş 31 (%72.1) komplet mol ve 12 (%27.9) parsiyel mol olan 43 olgunun değerlendirildiği çalışmada HCG remisyonu ile yeni gebelik arası süre 6.3 (1-11) ay olarak saptanmıştır. Olgulardan onunda elektif terminasyon uygulanmış ve dört olgu izleme gelmemiştir. Geriye kalan 29 olguda, 22 (%75.9) canlı term gebelik, üç (%10.3) preterm doğum, üç (%10.3) spontan abortus, bir (%3.5) tekrar eden mol, saptanmıştır. Akciğer koryokarsinomu gelişen bir olguda 28 haftada sezaryen ile normal fetus doğurtulmuş ve plasentada koryokarsinom saptanmamıştır. Çalışmacıların görüşü, hastaların tümör relapsında geçikmiş teşhis riski hakkında bilgilendirilmeleri şartıyla yakın izlem ile gebeliklerinin devamına izin verileceğidir. HCG izlemi tamamlanmadan gebe kalanlarda 1 (%3.5) olguda tekrar eden mol saptanmıştır.²¹

Çoklu ajan uygulanan 779 olgudan 77 (%10)'si erken gebe kalmış, ikisinde (%2.5) relaps oluşmuş, gebe kalmayanlarda relaps %5.6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 230 erken gebelikte 164 (%71)'ü term doğum,

35 (%15)'i terminasyon, 26 (%11)'si spontan abortus, üç (%1.3)'ü yeni mol, iki (%1)'i ölü doğum ile sonuçlanmıştır. Tek ajan uygulananlarda erken gebelikler daha yüksek oranda saptanırken , çoklu ajan uygulananlarda spontan abortus ve terminasyonlar daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda, tek ve çoklu kemoterapi sonrası relaps riskinin artmadığı, ilk bir yılda gebelik önerilmediği halde, gebe kalandaki yakın izlem koşulu ile bu gebeliklerin devamının önerilebileceği vurgulanmıştır.²²

GTH'LERDE KEMOTERAPİ GÖRENLERDE DAHA SONRAKİ GEBELİKLERDE ANOMALİ RİSKİ

HM sonrası gelişen gebeliklerde fetal anomali riski artmamaktadır. Mol sonrası standard altı aylık HCG izlemine bitirmeden gebe kalandaki da fetal anomali saptanmamıştır.¹⁸

Kemoterapi gören olgularda konjenital anomalinin saptanmadığını (13,14) ve konjenital anomalide artış olmadığını bildiren¹⁰ çalışma da vardır. Bir diğer çalışmada bir (%1.7) olguda konjenital anomali saptanmış ve kemoterapi alanlar, kemoterapi öncesi gebelikler ile karşılaştırıldıklarında konjenital anomali farklı bulunmamıştır¹¹ Suzuki ve arkadaşlarının çalışmasında dört (%1.3) olguda malformasyon gözlenmiştir.¹⁷ Minör ve major anomali %2.5 olarak bildiren⁷, term gebeliklerde %1.8 konjenital anomali rapor eden²² çalışmalarda vardır. Kemoterapi gören 29 olgudan ikisinde biri geçişli polidaktili diğeri hidronefroz olmak üzere fetal anomali saptanmıştır.²¹

Etoposid içeren kemoterapi sonrası bildirilen 79 canlı doğum içinde bir konjenital anomali olduğu bildirilmiştir.¹⁵ EMA-CO tedavisi sonrası 12 olguda 21 gebelik oluşmuş ve gebeliklerin ikisi konjenital anomalili prematür doğumla sonuçlanmıştır. Bu çalışmada olgu sayısının az olması nedeniyle EMA-CO tedavisi ile konjenital anomali arasında ilişki kurulamadığını belirtilmiştir.¹⁶

SONUÇ

GTH'da daha sonraki gebeliklerde mol gelişme riski arttığı için bu gebelikleri birinci trimesterde ultrasonografi ile değerlendirmek gerekir. Gerek HM mol sonrası spontan iyileşme sağlanan olgularda gerekse kemoterapi uygulanan kadınlarda daha sonra gelişen gebeliklerde obstetrik komplikasyonlarda artış yoktur. Yine gerek HM mol sonrası spontan iyileşme sağlanan olgularda gerekse kemoterapi uygulanan kadınlarda daha sonra gelişen gebeliklerde konjenital anomali riski artmamaktadır. HCG izlem süresi tamamlanmadan hCG'si negatif olup gebe kalandaki persistan GTT riski düşük olduğunu için bu olguların yakın izlem ile gebeliklerinin devamına izin verilebilir. Tek ve çoklu kemoterapi ile tedavi sonrası bir yıl tamamlanmadan gebe kalandaki relaps riskinin artmaması nedeniyle yakın izlem koşulu ile bu gebeliklerin devamı önerilebilir.

References

1. Özalp, S.: Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. Anadolu Üniversitesi, Eğitim Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Vakfı Yayınları No. 76, Anadolu Üniversitesi Basım Evi, 1989.
2. Ayhan A, Özalp S: Trofoblastik neoplazilerde tedavi sonrası üreme sorunu. Fertilite ve İnfertilite Demeği Bülteni, 1983; 6(21):1-2.
3. Tuncer, Z.S.: Trofoblastik hastalıklarda kontrasepsiyon ve tedavi sonrası üreme fonksiyonu. (İçinde) Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar, Özalp S (ed.) Anadolu Üniversitesi Basımevi Eskişehir :1997:183-191.
4. Kim JH, Park DC, Bae SN, Namkoong SE, Kim SJ. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 1998; 71:108-12.
5. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. Reprod Med. 1998; 43:81-6
6. Lorigan PC, Sharma S, Bright N, Coleman RE, Hancock BW. Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. Gynecol Oncol. 2000; 78:288-92
7. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. Semin Oncol. 2000; 27:678-85.
8. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Seki K, Sekiya S. Subsequent pregnancy outcome in patients with spontaneous resolution of HCG after evacuation of hydatidiform mole: comparison between complete and partial mole. Hum Reprod. 2001; 16:1274-7.
9. Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. BJOG. 2003; 110:22-6
10. Rustin GJ, Booth M, Dent J, Salt S, Rustin F, Bagshawe KD. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. Br Med J (Clin Res Ed). 1984; 288:103-6.

11. Kobayashi O, Matsui H, Takamizawa H. Analysis of pregnancy outcome after chemotherapy of trophoblastic disease, *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1986; 38:181-6.
12. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Outcome of subsequent pregnancy after treatment for persistent gestational trophoblastic tumour. *Hum Reprod*. 2002; 17:469-72.
13. Ayhan A, Ergeneli MH, Yuce K, Yapar EG, Kisnisci AH. Pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*. 1990; 35:522-4.
14. Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Pregnancy outcome after treatment with etoposide (VP-16) for low-risk gestational trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Cancer*. 1999; 9:166-169
15. Adewole LF, Rustin GJ, Newlands ES, Dent J, Bagshawe KD. Fertility in patients with gestational trophoblastic tumors treated with etoposide. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986; 22:1479-82.
16. Lok CA, van der Houwen C, ten Kate-Booij MJ, van Eijkeren MA, Ansink AC. Pregnancy after EMA/CO for gestational trophoblastic disease: a report from The Netherlands. *BJOG*. 2003; 110:560-6.
17. Suzuki I, Goto S, Yamada A, Tomoda Y. Pregnancy after chemotherapy for trophoblastic diseases and psychosomatic development in the progeny. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1993; 19:407-15.
18. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, Lu KH, Berkowitz RS, Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol*. 1999; 94:588-90
19. Lan Z, Hongzhao S, Xiuyu Y, Yang X. Pregnancy outcomes of patients who conceived within 1 year after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor: a clinical report of 22 patients. *Gynecol Oncol*. 2001; 83:146-8.
20. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med*. 2004; 49:531-4.
21. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol*. 1999; 73:345-7.
22. Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer*. 2002; 86:26-30.

GEBELİKTE SERVİKAL PATOLOJİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Prof. Dr. Fuat Demirkıran

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Jinekolojik
Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
fdemir11@istanbul.edu.tr

Gebelik ve malignite birliktediği yaklaşık her 1000 ile 1500 doğumdan birinde görülür. Son yıllarda tanı parametrelerinin gelişmesi ve gebelik yaşının ilerlemesi ile bu birlikteliğin bir miktar arttığı ve artmaya devam edeceği görülmektedir. Serviks kanserleri jinekolojik tümörler içinde önemli bir yer tutar. Gelişmiş ülkelerde ikinci veya üçüncü en sık görülen genital tümör olmasına rağmen ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen jinekolojik malign tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle gebelikle birlikte en sık görülen genital kanserdir ve yaklaşık 770 gebelikte bir servikal prekanseröz veya invaziv serviks kanserleri görülür. Bazı araştırmalarda bu oranın 1200-2200 gebelikte bir olduğu bildirilmiştir. Tedavi ve takip yaklaşımları birbirinden büyük farklılıklar gösterdiğinden gebelikte servikal patolojileri; prekanseröz lezyonlar ve invaziv serviks kanserleri olmak üzere iki başlık altında incelenecektir.

Prekanseröz lezyonlar

Prekanseröz lezyonlar genellikle asemptomatik ve subklinik lezyonlar olduğundan gebelik sırasında yapılan tarama programları ile tanınırlar. Prekanseröz lezyonların tanı prensipleri gebelik olmayan hastalardan farklı değildir. Gebelerde de servikal malignite taraması vajinal sitoloji ile yapılır ve özellikle prekanseröz lezyonların tanısı bu yolla koyulur. Bu nedenle her gebe, ilk prenatal muayenede vajinal sitolojik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Gebelikte görülen fizyolojik servikal değişiklikler nedeni ile vajinal sitoloji araştırmalarının duyarlılığı azalmıştır. Prenatal dönemde vajinal sitolojik tarama uygulanan olguların yaklaşık %5 kadarında anormal sitolojik bulgu saptanır. Ancak gebelerde sitolojinin yanlış pozitiflik oranının arttığı bilinmelidir.

Kolposkopi ile ektoserviksi değerlendirirken gebe olan ve olmayan grupta tanı kriterleri birbirinden farklı değildir. Esas olarak gebelerde görülen fizyolojik ektropion kolposkopik değerlendirmeyi kolaylaştırır. Bu nedenle anormal sitoloji gebelerde kolposkopik değerlendirme sonucunda, olgu biyopsiye yönlendirilmelidir. Bu şekilde kolposkopi altında yönlendirilmiş biyopsiler gereksiz konizasyon ve geniş biyopsilere engel olur. Gebelik süresince 1064 kolposkopik muayaneyi içeren bir araştırmada, Hacker ve ark.ları servikal lezyonların tanısında kolposkopik değerlendirmenin tanısallı doğruluğunun %99.5 olduğunu saptamıştır. Anormal sitolojili gebelerde kolposkopik değerlendirme ile önceki yıllarda sık uygulanan konizasyon girişimlerini en alt düzeylere indirmek mümkündür.

Prenatal dönemde saptanan anormal vajinal sitolojili olgularda, serviks kolposkopla incelenmelidir. Sitoloji ve kolposkopi düşük gradeli bir lezyonu gösteriyorsa biyopsi bir süre ertelenebilir. Ancak vajinal sitoloji sonucu düşük gradeli lezyon olan gebelerin %5-10 kadarında histolojik yüksek gradeli prekanseröz lezyon olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Anormal sitolojili tüm olgularda yeterli kolposkopi yapılır ve anormal bulgu görülürse yönlendirilmiş biyopsiler yapılmalıdır. Böylece gebelikte tanı öncelikle kolposkopi altında yönlendirilmiş biyopsiler ile koyulur. Anormal sitolojili gebe olmayan olgularda yetersiz kolposkopi, konizasyon endikasyonudur. Ancak gebe olanlarda bu durum mutlak konizasyon endikasyonu değildir. Gebelerde mutlak konizasyon endikasyonları aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

- a. Kolposkopiyle yönlendirilmiş biyopside mikroinvaziv kanser tanısı.
- b. Kolposkopik bulgu olmamasına rağmen sitolojide invaziv kanser bulgusu.
- c. Yetersiz kolposkopi yapılan sitolojik yüksek gradeli lezyon tanısı.

Gebelerde prekanseröz servikal lezyon saptandığında lezyonun tedavisi gebelik sonuna ertelenebilir. Ancak bu durumda ikişer üçer aylık aralar ile sitolojik ve kolposkopik takip yapılmalıdır. Prekanseröz lezyonların yaklaşık % 60-70'i postpartum dönemde spontan regrese olur. Bu nedenle takiplere postpartum dönemde devam edilmeli ve persiste veya progrese eden lezyonlar leep eksizyon veya konizasyonla tedavi edilmelidir. Gebelikte anormal sitolojili olgulara yaklaşımın temel amacı invaziv karsinomların tanısını koymak ve uygun zamanda tedavilerini planlamaktır. Gebelikte saptanan preinvaziv kanserlerin tedavisi gebelik sonrasına bırakılabilir. Ancak bu kararı vermeden önce invaziv lezyon olmadığından emin olunmalıdır.

İnvaziv serviks tümörleri

Gebelik sırasında en sık görülen kanser serviks kanseridir. Yaklaşık 1200-2200 gebelikte bir görülür. Başka bir açıdan bakıldığında her 34 invaziv serviks kanserinden birinde tanı gebelik sırasında koyulur veya serviks kanseri olgularının yaklaşık %2-3'ü tanı anında gebedirler. Gebelikte serviks kanserinin klinik görünümü ve tanı yaklaşımı gebe olmayanlardan farklı değildir. Gebelikte serviks kanserlerinin yaklaşık %70'i tanı anında asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda en sık görülen semptom anormal vajinal kanamadır. Ancak gebelik süresince görülen kanamalar çoğu zaman gebelik komplikasyonlarına bağlanır ve servikal malignite olasılığı dikkate alınmaz. Bu durum gebelikte serviks kanseri ile ilgili en büyük tanısız zorluktur. Gebelikte serviks kanseri tanısı gebe olmayanlarda olduğu gibi vajinal sitoloji, kolposkopi ve biyopsi üçkeninden geçer.

Gebelikte serviks kanseri tanısı koyulduğunda tedavi, hastalığın evresi ve gebeliğin süresine göre belirlenir. Ayrıca annenin gebeliğin devamını isteyip istemediğinde tedavi şeklini etkiler.

Tedavi

Evre Ia tanısı büyük loop eksizyon veya konizasyon piyeslerinde koyulmalıdır. Konizasyon piyeslerinde tanı koyulmuş olgularda; cerrahi sınırdaki tümör yok ve gebeliğin devamı isteniyorsa gebelik süresi dikkate alınmaksızın asıl tedavi postpartum döneme bırakılabilir. Bu durumda doğum şeklini obstetrik endikasyonlar belirler: Evre Ib-IIa tümörlerde tedavi gebe olmayanlarda olduğu gibi cerrahi veya radyoterapi şeklinde olabilir. Bu dönemde operasyon için kontrendikasyon yoksa cerrahi tedaviyi ön planda düşünenler çoğunluktadır. Daha ileri evrelerde ise radyo-kemoterapi yapılır. Tedavi prensipleri gebe olan ve olmayanlarda farklı değildir. Ancak gebelik süresi ile ilgili olarak uygulanacak tedavide bazı küçük değişiklikler yapılabilir.

KALBİN ÖNEMLİ ANOMALİLERİ

Prof. Dr. Funda Öztunç

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediyatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

foztunc@yahoo.com

ÖZET

Konjenital kalp anomalileri en sık rastlanan konjenital anomalilerdendir. Yaklaşık yarısı letaldir veya operasyon gerektirir, diğer yarısı asemptomatiktir. Etyolojisi heterojendir. Multiple genetik ve çevresel faktörler, annenin diabet veya kollajen doku hastalığı gibi hastalıkları, kullandığı bazı ilaçlar veya geçirdiği rubella gibi enfeksiyonlar kardiyak teratojenik etki yaparak kalp anomalisine neden olabilir. Spesifik mutant gen ve kromozom anomalileri % 5 den az hastada gösterilmiştir. Trizomi 13, 18 de %90 üzerinde, trizomi 21 de % 50, Turner sendromunda % 40 ında kalp hastalığı olduğu gösterilmiştir. Bilinen genetik sendrom olmaksızın bir kardeşte konjenital kalp hastalığı varsa tekrarlama olasılığı yaklaşık %2, iki kardeşte varsa %10, babada varsa %2, annede varsa yaklaşık % 10 civarındadır. Prenatal doğru tanı uzmanlaşmış merkezlerde % 90 civarındadır. Fetusta görülen kalp anomalileri sıklığı canlı doğan bebeklere nazaran daha farklıdır. Atriyoventriküler septal defekt, hipoplazik sol kalp sendromu , aort koarktasyonu, triküspit displazisi/ Ebstein anomalisi, ventriküler septal defekt, kardiyomyopatiler, Fallot tetralojisi +/-patrezi, triküspit atrezisi, aort stenozu en sık saptanan anomalilerdendir. Bu anomalilerden kısaca bahsedilmiştir.

SUNU

Konjenital kalp hastalıkları en sık görülen konjenital anomalilerden olup canlı doğumlarda %1-2 hatta bazı serilerde %5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir, fetuslarda ise bu oran daha yüksektir.

Fetusta görülen kalp anomalileri sıklığı canlı doğan bebeklere nazaran daha farklıdır.

Canlı Doğan Bebeklerde En Sık Sırasıyla:

- Ventriküler septal defekt,
- Atriyal septal defekt,
- Patent duktus arteriosus
- Pulmoner stenoz,
- Fallot tetralojisi,
- Aort koarktasyonu
- Büyük damarların transpozisyonu
- Aort stenozu gibi anomaliler saptanırken

Fetusta:

- Atriyoventriküler septal defekt,
- Hipoplazik sol kalp sendromu,
- Aort koarktasyonu
- Triküspit displazisi/ Ebstein anomalisi,
- Ventriküler septal defekt,
- Kardiyomyopatiler
- Fallot tetralojisi +/-patrezi

- Patrezi +intakt ventriküler septum
- Triküspit atrezisi
- Aort stenozu
- Çift çıkışlı sağ ventrikül gibi kompleks anomalilere daha sık rastlanmaktadır

Bunların içinde en sık rastlanan ve 4 boşluk kesitlerinde tanı koyması nispeten daha kolay olan **atriyoventriküler septal defektler** süt çocukluğu döneminde konjenital kalp hastalıklarının %3-7'sini oluştururken fetal yaşamda %19'unu oluşturmaktadır.

Ekstrakardiyak anomaliler ve kromozom anomalileri ile sıklıkla asosiyedir.

Atriyoventriküler septal defekte ortak atriyoventriküler bileşke vardır ve aorta öne doğru yer değiştirmiştir. Patolojik anatomi genellikle primum geniş a septal defekt + tek atriyoventriküler kapak + geniş inlet ventriküler septal defekt şeklindedir. Kapak yetersizliği, ventrikül büyüklükleri ve ilave kardiyak anomali olup olmadığı mutlaka belirlenmelidir. Bazen geniş olan koroner sinüs primum atriyal septal defekt ile karıştırılarak hatalı tanı konabilir.

Tanı konduğunda seri antenatal incelemeler yapılmalı, mutlaka karyotip tayin edilmeli (%50-60'ında tizomi²¹ saptanmıştır ayrıca trizomi^{13,18} Ellis-Van Creveld, VACTERL, CHARGE, Cornelia de Lange ve Goldenhar sendromları ile birlikte olabilir).

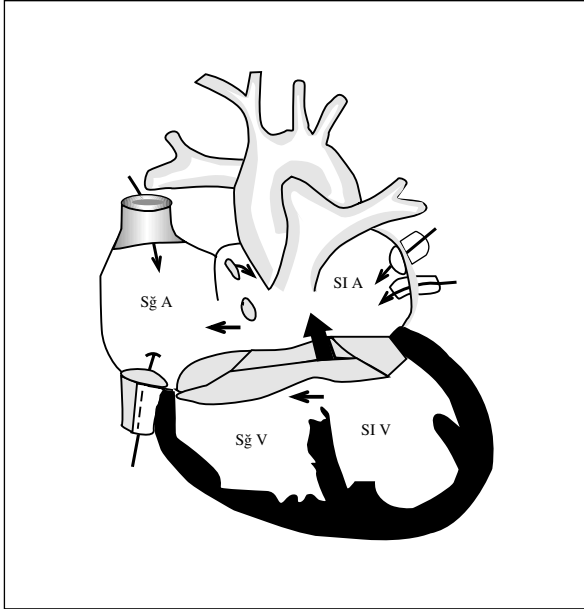


Figure 1. *Komplete atriyoventriküler septal defekte şematik görünüm*

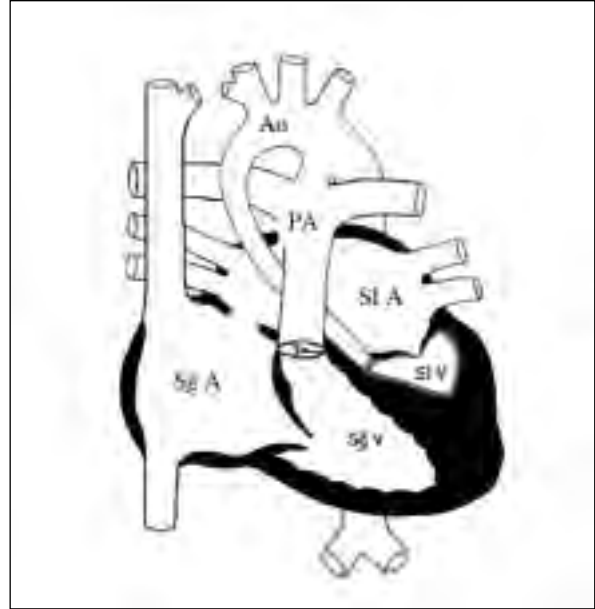


Figure 2. *Hipoplazik sol kalp sendromunda şematik görünüm*

Ekstrakardiyak anomalileri taramak için tüm vucut sonografik incelemesi yapılmalıdır.

Genellikle fetal yaşamda iyi tolere edilir. Ciddi atriyoventriküler kapak yetersizliği veya kalp bloku varsa kalp yetersizliği veya hidrops gelişebilir.

Doğum mümkünse lokal bir merkezde yapılmalıdır.

Hipoplazik sol kalp sendromu süt çocukluğu döneminde konjenital kalp hastalıklarının %5-9'unu oluştururken fetal yaşamda %17'sini oluşturmaktadır. 4-Boşluk kesitlerde kolayca tanı konabilir. Sol kalp boşlukları sağa nazaran belirgin olarak küçüktür. Atriyal seviyede soldan sağa şant vardır. Aorta hipoplaziktir ve içinde retrograde akım vardır. Anatomi değişik konfigürasyonlarda olabilir: Intakt ventriküler septumla birlikte mitral ve aortik atrezi olabilir veya mitral kapak hipoplazis/stenozu ve aortik atrezi olabilir veya mitral kapak patent olabilir Koarktasyon endokardiyal fibroelastosis gibi kardiyak anomaliler eşlik edebilir. Foramen ovale restriktif ise yenidoğan döneminde acil müdahale gerektirir.

Tanı konduğunda seri antenatal incelemeler yapılmalı, ailenin isteği ile gebelik sonlandırılabilir.

Karyotip tayin edilmelidir (Turner, trizomi^{18,15}).

Ekstrakardiyak anomalileri taramak için tüm vücut sonografik inceleme yapılmalıdır.

Doğum çokdisiplinli bir merkezde yapılmalıdır doğduktan sonra acil müdahale gerektirir.

Aort koarktasyonu: Yeni doğanlardaki konjenital kalp hastalıklarının %9'unu oluştururken fetal yaşamda 6-8'ini oluşturmaktadır. Sağ kalp boşluklarının soldan daha geniş olması ve pulmoner arterin aortadan daha geniş olması ile şüphelenilir. Atriyal seviyede iki yönlü veya soldan sağa şant vardır. Fetal yaşamda sol ventrikül büyümesi üzerine olumsuz etkisi olabilir. Sagittal kesitlerde arkustaki inceleme anatomik olarak ve R Doppler ile saptanabilir.

Sıklıkla (%30) kromozom anomalileri ile (en sık Turner sendromu) ile birlikte. Koarktasyonun daha ciddi formu olan aortik arkın tamamen kesintiye uğradığı anomalinin (interrupted aortik ark) 22. kromozom mikrodelsyonu ile birlikte olma olasılığı yüksektir. Sıklıkla kardiyak ve ekstrakardiyak anomaliler ile birlikte olabilir. Aort kapağı ve mitral kapak dikkatle incelenmeli ventriküler septal defekt araştırılmalıdır.

Tanı konduğunda seri antenatal incelemeler yapılmalıdır, hidrops gelişebilir.

Doğduktan sonra yakın izleme alınmalı hastalığın ciddiyetine göre gerekirse acil müdahale edilmelidir.

Triküspit atrezisi/displazisi/Ebstein anomalisi: Triküspit atrezisi süt çocukluğu döneminde konjenital kalp hastalıklarının %1-2.5'ini oluştururken fetal yaşamda %6-7'sini oluşturmaktadır. Triküspit displazisi ve Ebstein anomalisinin ise Allan'ın 1006 olguluk serisinde görülme sıklığı %7.4 olarak bildirilmiştir. Tüm bu anomaliler 4 boşluk kesitinde kolayca farkedilebilir.

Ebstein anomalisinde septal ve posterior triküspit kapak leafletlerinin anormal olarak aşağı seviyeye yapışması söz konusudur. Dolayısıyla sağ ventrikül içinde biri atriyalize boşluk olmak üzere iki ayrı odacık oluşur.

Triküspit displazisinde ise kapağın ekojenitesi artmıştır önemli yetersizlik vardır leafletlerin posterior ventrikül duvarına yapışması yoktur.

Triküspit atrezisinde sağ atriyum-sağ ventrikül ilişkisi yoktur. Triküspit kapak hareketleri izlenmez. Doppler ile triküspit kapak akım velositesi alınmaz, sağ ventrikül hipoplaziktir. Büyük damar ilişkileri sıklıkla

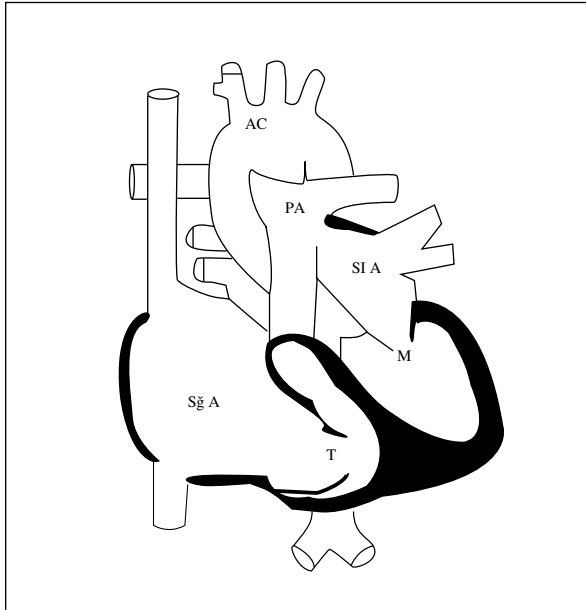


Figure 3. Ebstein anomalisinde şematik görünüm

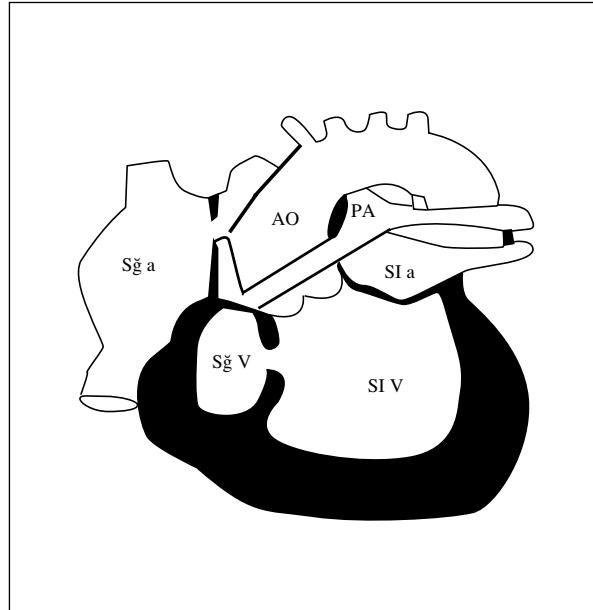


Figure 4. Triküspit atrezisinde şematik görünüm

konkordan (pulmoner arter sağ ventrikülden aorta sol ventrikülden çıkar ve pulmoner stenoz eşlik edebilir) veya %20'si diskordandır (pulmoner arter sol ventrikülden aorta sağ ventrikülden çıkar aort hipoplazisi ve koarktasyon eşlik edebilir). Sıklıkla beraberinde ventriküler septal defekt vardır.

Ebstein anomalisinde prenatal prognoz foramen ovalenin sağ atriyumu dekomprese etme kapasitesi ve dolayısıyla büyüklüğü ile ilişkilidir. Restriktif foramen ovale ve aritmilerin fetal ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir. Hidrops veya kalp yetersizliği gelişmemişse vajinal doğum genellikle major bir problem olmadan tolere edilebilir. Hidrops gelişenlerde ikinci trimester sonu veya 3. trimester başında sezaryen ile doğum gerekebilir. Bu durumda ciddi kalp yetersizliğine premetüreliliğin riskleride eklenir ve bu grup infantta postnatal ölüm riski çok yüksektir

Triküspit atrezilerinde ekstrakardiyak ve kromozom anomalisi riski düşüktür.

Allan In 1006 olguluk serisinde triküspit kapak displazisi ve Ebstein anomalisi olan grupta kromozom anomalisi %5 inde saptanmıştır. Trizomi 13, 21, 18 ile birlikte olabilir

Ebstein anomalisine pulmoner stenoz/atrezi, atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt gibi kardiyak ve kraniofasial ve digital anomali gibi ekstrakardiyak anomaliler eşlik edebilir.

Triküspit atrezisinde ventriküler septal defekt ve pulmoner arter ve aortanın büyüklüğünü izlemek için seri takip gerekir. Doğum bir merkezde yapılmalıdır. Doğumdan sonra bazı olgularda erken müdahale gerekebilir.

İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi: infant döneminde konjenital kalp hastalıklarının %2.5-4 ünü oluştururken fetal yaşamda %5-6'sını oluşturmaktadır.

Sağ ventrikül pulmoner arter arasında kalın bir kas dokusu veya imperfore kapak nedeniyle ilişki yoktur 4 Boşluk kesitlerde kolayca şüphelenilebilir. %73 ünde sağ ventrikül hipoplazikken %27 sinde Ebstein veya triküspit kapak displazisi ile birlikte dilate olabilir.

Genellikle sağ ventrikül ve triküspit kapak anülüsünün hipoplazik olması ve önemli triküspit yetersizliğinin olması ile şüphelenilir. Pulmoner arter normal genişlikte veya hipoplazik olabilir ve kapakta öne doğru akım yoktur. Duktustan ters akım olmaktadır.

İlave kardiyak anomali olarak endokardiyal fibroelastozis ve koroner arter anomaliler ve sağ ventrikülün belirgin hipoplazik olduğu olgularda ventrikulo-koroner kommunikasyonlar eşlik edebilir.

Foramen ovale genişliği ve sol ventrikül fonksiyonları da prognoz üzerinde etkilidir. Genellikle vaginal doğum

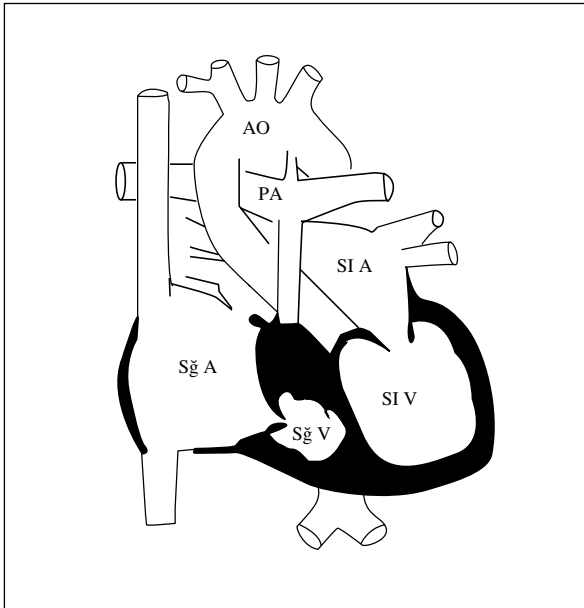


Figure 5. İntakt ventriküler septumlu pulmoner atrezi şematik görünüm

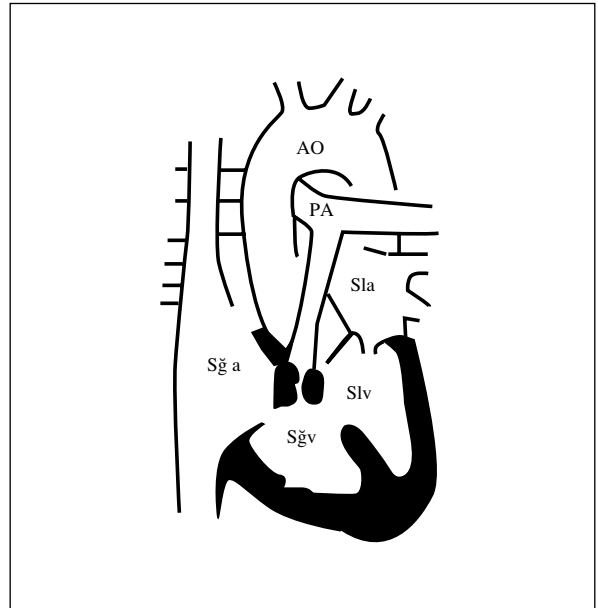


Figure 6. Fallot Tetralojisinde şematik görünüm

mümkündür. Foramen ovale restriksiyonu sol ventrikül disfonksiyonu plevral-peritenoeal boşluklarda sıvı varsa sezaryen ile doğum tercih edilir.

Ektrakardiyak anomaliler ve kromozom anomalileri nadirdir ancak bildirilmiştir Allan'ın serisinde kromozom anomali %5 sıklıkta verilmiştir.

Kalbin, akciğerlerin gelişimi ve Ebstein anomalisinde fonksiyonel pulmoner atrezi gelişimi seri olarak izlenmelidir.

Doğum bir merkezde yapılmalı ve prostoglandin başlanmalıdır, daha sonraki invaziv veya cerrahi işlemler anatomiye göre farklılık gösterir.

Fallot Tetralojisi+/-Pulmoner Atrezi: süt çocukluğu döneminde konjenital kalp hastalıklarının %9-11'ini oluştururken fetal yaşamda %5.8 ini oluşturmaktadır. 4- boşluk kesitlerde kalp normal görülür. Ancak 5- boşluk kesitlerde subaortik ventriküler septal defekt ve aortanın overriding yaptığını görmek mümkün olur . Fetal yaşamda sağ ventrikül hipertrofisi genellikle belirgin değildir.

Pulmoner arter ince görülür. Erken gebelikte infundibüler pulmoner stenoz belirgin olmayabilir. Pulmoner atrezide pulmoner arter içinde öne doğru akım alınmaz, duktusta ters akım olur. Pulmoner kapak yokluğu eşlik ettiğinde ise pulmoner kapak displastik görünümündedir. Sağ ventrikül ve pulmoner arter dilatedir ve pulmoner yetersizlik belirgindir.

Yaklaşık %40 ında ilave kardiyak anomali mevcuttur: sağ arkus aorta , atriyal septal defekt, pulmoner kapak yokluğu, atriyoventriküler septal defekt gibi

Tanı konduğunda pulmoner arter/stenoz gelişimini izlemek için seri incelemeler yapılmalıdır

Assosiyasyon ektrakardiyak anomaliler %10-20 olguda mevcuttur bu nedenle tanı konduğunda orta hat defektleri aramak ve tüm vücut ultrasonografisini yapmak gerekir.

Amniosentez kromozom anomalilerini araştırmak için yapılmalıdır %25 inden fazlasında kromozomal aberasyon saptanmıştır özellikle pulmoner atrezili olgularda 22. kromozom mikrodelsiyonu araştırılmalıdır.

Doğum bir merkezde yapılmalıdır. İzole tetralojili olgularda sezaryen endikasyonu yoktur. Pulmoner atrezili olgularda doğduktan sonra erken müdahale gerkebilir. Doğumdan hemen sonra duktus açıklığının veya kollateral dolaşımın yeterli olup olmadığı değerlendirilmeli gerekirse prostoglandin başlanmalıdır.

Aort stenozu yenidoğan döneminde konjenital kalp hastalıklarının %3-6'ini oluştururken fetal yaşamda %4'ünü oluşturmaktadır.prenatal tanı güç olabilir.

Valvular stenozlarda kapak kalın görülür. Assendan aortadaki poststenotik dilatasyon ipucu olabilir. Renkli Doppler ile aorta içinde türbülant akım görülmesi ve akım hızındaki artış saptanabilir. Ciddi veya kritik stenozlarda ventrikülde genişleme ve miyokardiyal disfonksiyon olabilir. Ancak aort akımının azalması sol ventrikül hipoplazik kalmasında yol açabilir. Stenoza ikincil sıklıkla endokardiyal fibroelastosis görülebilir.

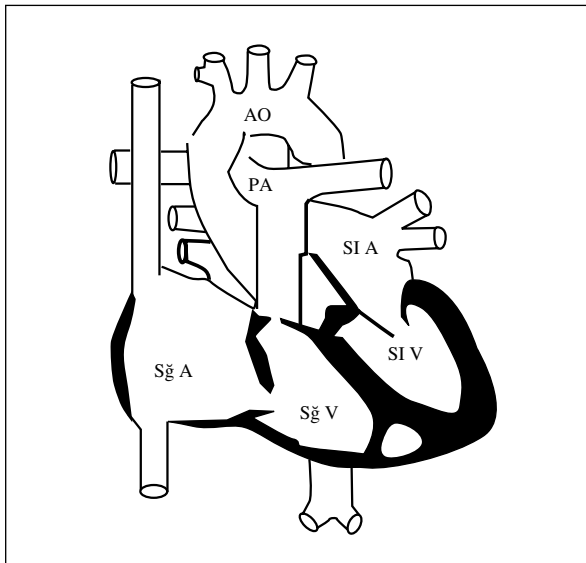


Figure 7. Aort stenozunda şematik görünüm

Subvalvular stenozlar asimetrik septal hipertrofi (genellikle diyabetik anne bebeklerinde) veya konsentrik hipertrofi olarak görülebilir.

Aort stenozu saptandığında diğer kapaklar ve arkus aortada mutlaka dikkatle incelenmeli, aort koarktasyonu, mitral stenoz gibi ilave kardiyak anomaliler aranmalıdır.

Valvüler aort stenozunda ektrakardiyak anomaliler ve kromozom anomalisi sık değildir,

Yinede Turner sendromu ile birlikte olabileceğini düşünmek gerekir. Subvalvular aort stenozu çeşitli kalıtsal hastalıkla veya maternal diyabetle olabilir. Supravvalvüler aort stenozu saptandığında Williams sendromu mutlaka akla gelmelidir.

Prenatal izlemde stenoz derecesi ve gestasyonel yaş belirleyicidir.

NUCHAL TRANSLUCENCY AND CARDIAC DEFECTS

Julene S Carvalho MD, PhD, FRCPH

Consultant Fetal Cardiologist Brompton Fetal Cardiology, Royal Brompton Hospital
Fetal Medicine Unit, St. George's Hospital, London, UK
j.carvalho@rbh.nthames.nhs.uk

Introduction

Nuchal translucency (NT) - a well described sonographic sign at 11-14 weeks of gestation is imaged as a sonotranslucent area behind the fetal neck. Normal NT thickness (measured in mm) is dependent on fetal size i.e. crown-rump length. Increased NT thickness - initially recognised as a sonographic marker for chromosomal defects¹ has subsequently been shown also to be associated with major congenital heart disease (CHD). Whilst the initial reports pointed towards such an association in fetuses with aneuploidy,^{2,4} this has also been demonstrated in chromosomally normal fetuses.⁵ Data from nearly 1,500 fetuses with increased NT strongly suggested this to be a potentially useful marker for major cardiac defects and also suggested that the incidence of CHD increased with increasing NT measurements.⁵ Over the last decade there has been growing evidence to support increased NT at 11-14 weeks of gestation as a new marker for major CHD.⁶⁻¹³

Increased NT – an indication for fetal echocardiography

The higher the NT measurement in a chromosomally normal fetus, the higher the risk of encountering a major heart abnormality. Much of the published data still refer to NT thickness of 2.5 mm as a cut-off point for the 95th centile as these studies reflect early information in this field even though it is now clear that reference ranges for the 95th centile depend on fetal size. For the 99th centile however, a value of 3.5 mm can be taken as this centile limit for different fetal sizes.

The risk of a major cardiac abnormality in fetuses with NT \geq 99th centile (i.e., NT \geq 3.5 mm) appears to be around 5-10% (7;8;12;14). Thus, this is a clear indication for specialised fetal echocardiography. On the other hand, for NT measurements \geq 2.5mm but $<$ 3.5 mm, the incidence seems to be marginally higher (17/1000)¹⁴ than that of the general population. This NT related risk (1.7%) is similar to other risk factors generally accepted as indications for detailed assessment of the fetal heart such as a previous child with CHD.¹⁵ Based on this, NT \geq 2.5 mm also constitutes an indication for referral. However, if this cut-off point is to be used, approximately 5% of the population would have to be referred for fetal echocardiography. Available human and financial resources will limit the utility of using this cut-off point when the risk of major CHD is still very close to that of the general population.

Knowing the absolute value of NT provides further stratification of risks.⁸ For example, if NT lies between 3.5-4.4 mm the risk is around 3%, but increases further to ~ 10% and ~ 20% if NT ranges are 4.5-6.5 mm and 6.5-8.5 mm respectively.¹⁶ As most fetuses with CHD will still have normal NT measurements,^{7;17} this marker ought to be seen as an additional tool to help detecting CHD prenatally. It is still very important that at the time of the routine 'anomaly scan', all fetuses have a good obstetric screening using the the four-chamber view and possibly great vessel assessment as this remains the most important means of effectively diagnosing CHD before birth.¹⁸

Following detection of an increased NT and exclusion of any associated chromosomal defect it is not possible to predict the type of structural cardiac abnormality to be found if there is one. Many different forms of CHD have been reported in association with previously increased NT with many reports showing there to be a wide spectrum of abnormalities.^{7:8;17;19-21} Knowing that NT was increased allows referral for specialist fetal echocardiography to be made earlier¹⁷ particularly if NT >4 mm.

Increased NT and early fetal echocardiography

One of the reported advantages of knowing the increased risk of having a child with major CHD following NT assessment at the time of the '11-14 week scan' is the awareness that such risk exists early in the pregnancy. The feasibility of performing transabdominal²² as well as transvaginal echocardiography from the late first trimester together with realisation of NT-related risks have contributed enormously to the growing interest in performing fetal echocardiography at less than 16 weeks of gestation^{6;21;23-29} Referral for early cardiac assessment (from around 12-13 weeks), however, is not widely available. If performing an early fetal echo, it is important to realise that an important proportion of euploid fetuses with increased NT will have a normal heart and that a proportion of these will have significant extracardiac abnormalities. This stresses the importance also to consider early obstetric assessment if patients are referred for early fetal echocardiography.²⁹

References

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304(6831):867-869.
2. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Cardiac defects in 1st-trimester fetuses with trisomy 18. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10(6):381-386.
3. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. First-trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5):1411-1413.
4. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 69(2):207-216.
5. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(4):242-246.
6. Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JM. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(1):14-21.
7. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2):106-110.
8. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):610-614.
9. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2):102-105.
10. McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1486-1490.
11. Hafner E, Schuller T, Metznerbauer M, Schuchter K, Philipp K. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2003; 23(12):985-989.
12. Galindo A, Comas C, Martinez JM, Gutierrez-Larraya F, Carrera JM, Puerto B et al. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(3):163-170.
13. Orvos H, Wayda K, Kozinszky Z, Katona M, Pal A, Szabo J. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses. The Szeged experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101(2):124-128.
14. Hyett J. Does nuchal translucency have a role in fetal cardiac screening? *Prenat Diagn* 2004; 24(13):1130-1135.
15. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Anderson RH, Tynan MJ. Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol* 1986; 58(3):334-337.
16. Carvalho JS. The fetal heart or the lymphatic system or ...? The quest for the etiology of increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(3):215-220.
17. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, Simpson J, Sharland G, Carvalho JS et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: A pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1):89-95.
18. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88(4):387-391.
19. Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(1):30-36.
20. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5):1330-1335.

21. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(1):22-29.
22. Carvalho JS, Moscoso G, Ville Y. First-trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998; 351(9108):1023-1027.
23. Areias JC, Matias A, Montenegro N, Brandao O. Early antenatal diagnosis of cardiac defects using transvaginal Doppler ultrasound: new perspectives? *Fetal Diagn Ther* 1998; 13(2):111-114.
24. Zosmer N, Souter VL, Chan CS, Huggon IC, Nicolaides KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(8):829-833.
25. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn* 2002; 22(1):1-4.
26. Comas GC, Galindo A, Martinez JM, Carrera JM, Gutierrez-Larraya F, de la FP et al. Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn* 2002; 22(7):586-593.
27. Haak MC, Twisk JW, Van Vugt JM. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(1):9-13.
28. Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(3): 239-243.
29. Carvalho JS, Moscoso G, Tekay A, Campbell S, Thilaganathan B, Shinebourne EA. Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies. *Heart* 2004; 90(8):921-926.

FETAL HİDROTORAKS VE HİDRONEFROZ: PRENATAL GİRİŞİM

Abdurrahman Önen, FEBPS, FAAP

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
aonenmd@hotmail.com

Anomalili fetusların prenatal dönemde periyodik olarak sonografik değerlendirilmesi girişimle düzeltilebilecek bazı lezyonların doğal seyrini izlemeyi mümkün kılmış ve böylece doğum öncesi veya sonrası tedaviyi daha başarılı hale getirmiştir.

KONJENİTAL HİDROTORAKSLAR VE PRENATAL GİRİŞİM

Prenatal dönemde tanı konan hidrotorakslı olguların çoğu, en iyi olarak annenin uygun bir merkeze transportu ve termde doğumun gerçekleştirilmesinden sonra tedavi edilir; bazıları doğum modunun veya zamanlamasının değiştirilmesinden yarar görebilir. Ayrıca, prenatal tanı doğumun deneyimli pediatrik cerrahi ekibinin hazır olduğu bir merkezde yapılmasına imkan sağlar.

Konjenital hidrotoraks, tipik olarak gebeliğin 24. haftasından sonra ortaya çıkar. Büyük çoğunluğu hafif düzeyde, göreceli olarak benign ve genellikle kendiliğinden düzelir. Bu nedenle, bu tür olguların çoğunda prenatal girişime gerek yoktur.

Ancak, özellikle bilateral olan ve gebeliğin erken döneminde (30. haftadan önce) tanı konan ciddi hidrotoraksların mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir. Hidropsun varlığı bu fetusların prognozunu daha da kötüleştirir. Bilateral ciddi konjenital hidrotoraksların bir kısmı, hızlı ilerleyebilir ve uzun süre basıya bağlı olarak gelişen akciğer hipoplazisi nedeniyle intrauterin dönemde ölümlü sonuçlanabilir. Prenatal tanı doğru ise ve diğer ölümcül anomaliler ekarte edilmişse, prenatal girişim bazı kötü prognozlu bilateral olgularda faydalı, hatta hayat kurtarıcı olabilir. Bu ciddi hidrotorakslı birçok olguda torasik needling (geçici iğne drenajı) küratif değildir ve rekürrens oranı yüksektir. Geçici iğne drenajının başarısız olduğu bilateral ciddi ilerleyici konjenital hidrotoraks olgularında zamanında torakoamniyotik şant uygulaması, akciğer hipoplazisini önleyebilir veya azaltabilir.

FETAL HİDRONEFROZLAR VE PRENATAL GİRİŞİM

Fetal İdrar Üretimi ve Fonksiyonu

Fetal dönemde, idrar üretimi gebeliğin 9. haftasında başlar. Gebeliğin 3.trimesterinde, fetal idrar üretimi artar ve saatte 30-40 ml'ye çıkar. Bu dönemde, amniotik sıvının %90'ını fetal idrar oluşturur. Bu amniotik sıvı, akciğer gelişiminde önemli rol oynar. Prenatal üriner obstrüksiyonun şiddeti ve zamanına bağlı olarak, oligohidroamniosla beraber değişik düzeyde pulmoner hipoplazi ve renal displazi gelişir.

Fetal hidronefrozların Fiziopatolojisi (DeneySEL Üriner Obstrüksiyon)

Gebeliğin ilk yarısında, üst üriner sistemde deneysel olarak komplet obstrüksiyon oluşturulduğunda renal displazi ve glomerül sayısında azalma olurken gebeliğin ikinci yarısında obstrüksiyon oluşturulduğunda genelde sadece hidronefroz gelişir. Gebelik döneminde alt üriner sistemde deneysel olarak ciddi obstrüksiyon oluşturulduğunda hidronefroz, üriner asit ve ölümcül pulmoner hipoplazi gelişir. Bu olgulara prenatal dönemde drenaj (şant) uygulanırsa amnion mayi miktarı normal düzeye gelir. Üriner sistemde basınç azalır. Hidronefrozda belirgin düzelme olur. Böylece, kronik böbrek yetmezliğine gidiş durdurulabilir.

Fetal Hidronefrozların Doğal Seyri

UPJ-tipi darlık veya primer VUR'a bağlı hidronefrozların çoğu gebeliğin 16. haftasından sonra ortaya çıkar. Bunlarda prenatal dönemde ciddi ilerleme nadirdir. Üriner obstrüksiyon gebelikte ne kadar erken dönemde olursa renal hasar o kadar fazla olur. Fetal üropatilerin sadece %10'u infravezikal obstrüksiyondur ve genellikle mega-mesaneye neden olur. Ancak, bunlar postnatal prognozu en ciddi olan gruptur. Mega-mesane ve infravezikal obstrüksiyonun en sık nedenleri, posterior üretral valv (PUV), üretral atrezi ve kloaka'dır. İnatçı mega-mesane varlığı gebeliğin her döneminde ciddidir ve gebelik boyunca ne kadar erken dönemde ortaya çıkarsa mortalite oranı o kadar yüksektir (%50-63). Gebeliğin 20. haftasından önce mega-mesane gelişirse mortalite oranı %90 civarında olur. Mega-mesane gebeliğin 1. trimesterinde tespit edilirse ek anomali aranmalı ve karyotip yapılmalıdır. Gebeliğin 2. trimesterinde saptanırsa infravezikal obstrüksiyon açısından ultrasonografi ile yakın takip edilmelidir (15 gün arayla). Bu dönemde, gereğinde zamanında girişim hayat kurtarıcı olabilir. PUV'de prenatal belirme zamanına göre prognoz değişkendir; gebeliğin 24. haftasından önce ortaya çıkarsa kronik böbrek yetmezliği riski %40-50 civarında iken gebeliğin 24. haftasından sonra belirlirse bu risk %10 civarındadır.

Fetal Hidronefrozlarda Klinik Sonuçlar

Hayatı tehdit edici şiddetteki üriner obstrüksiyonlarda zamanında prenatal girişim yapılmazsa, oligohidroamnios ile beraber değişik düzeyde pulmoner hipoplazi ve renal displazi gelişir. Bazı olgularda spontan abortus veya intrauterin ölüm olur. Canlı doğup solunum yetmezliği olmayan olguların çoğunda ise kronik böbrek yetmezliği gelişir.

Fetal Hidronefroz'da Klinik Deneyimimiz

Diyarbakır deneyimi olarak, Ocak 2001 ile Aralık 2003 tarihleri arasında toplam 154 hidronefrozlu fetusu (224 hidronefrotik böbrek) prospektif olarak takip ettik. Prenatal ultrasonografi ile yapılan prenatal son takipte özellikle hafif hidronefrozların önemli bir kısmının gebeliğin sonlarında kendiliğinden düzeldiği veya hidronefroz derecesinin azaldığı saptandı (Tablo 1). Fetal hidronefrozların doğal seyrini belirlemede ve bu fetusların takibinde mevcut en iyi yöntem seri ultrasonografik tetkiktir.

Tablo 1. Prenatal ilk tanı anındaki hidronefroz dereceleri ile gebeliğin sonunda yapılan son kontrol anındaki durumları karşılaştırılmıştır.

HİDRONEFROZ DERECESİ

SFU grade'i (Renal pelvis ön-arka çapı)	Prenatal ilk tanı (n)	Prenatal son kontrol (n)
Normal	-	24
SFU ≤ 2 (<10 mm)	142	133
SFU 2-3 (10-15 mm)	33	18
SFU 3-4 (16-30 mm)	28	22
SFU 4 (>30 mm)	21	20

PRENATAL TANI

Prenatal ultrasonografi (USG), üriner anomalileri saptamada mevcut en iyi tanı aracıdır. Obstrüksiyonun yeri (seviyesi), böbrek parankim yapısı, üreter durumu, mesane durumu ve duvar yapısı, amniotik sıvı miktarı ve ek anomali varlığını göstermede çok faydalıdır. Ancak, prenatal tanı her zaman doğru olmayabilir. Bu nedenle, USG ile periyodik takip gerekir. Prenatal USG'de ciddi hidroüreteronefroz, gebeliğin 24. haftasından önce bilateral dilatasyon veya mega-mesane, kalın mesane duvarı, geniş posterior üretra (anahtar deliği görüntüsü), oligohidroamnios ve/veya renal displazi bulguları (ekojenik korteks, mikrokistik renal değişiklikler)'nin varlığı pulmoner hipoplazi ve postnatal renal fonksiyon açısından kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilir. Bu kötü kriterleri taşıyan fetuslar için izlenebilecek çeşitli yollar vardır: Prenatal dönemde girişim uygulanmazsa bu

fetusların bir kısmı intrauterin dönemde ölür, bir kısmı da spontan abortusla sonuçlanır. Doğuma kadar canlı kalan ve pulmoner yetmezlik gelişmeyen olguların çoğunda postnatal erken dönemde böbrek yetmezliği gelişir. Prenatal hidronefrozu olan fetuslarda böbreğin fonksiyon durumunu göstermek için çeşitli örneklemeler ve testler kullanılmaktadır. Amnion mayi örnekleme renal fonksiyonu göstermede aydınlatıcı değildir. Ancak, fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ve fetal idrar örnekleme renal fonksiyon hakkında önemli bilgiler vermektedir. Fetal mesaneden alınan idrar iki böbrekten gelen idrar karışımıdır. Bilateral ciddi hidronefrozu olan fetuslarda dilatasyonu az olan böbrekten örnek alınır, ama VUR ekarte edilemez. Yanlış sonuç nedenleri, renal kist, üreterosel veya üro-digestif fistüllü mesane (kloaka) olabilir.

Prenatal Tanının Önemi

- Aileyi patolojinin muhtemel pre- ve postnatal seyri hakkında bilgilendirme.
- Muhtemel postnatal takip ve tedavi yaklaşımı konusunda bilgilendirme.
- Muhtemel cerrahi gerekliliğe aileyi hazırlama.
- Postnatal erken dönemde önlem olarak üriner enfeksiyon ve renal fx kaybını önleme.

Fetal hidronefrozlarda Prenatal Takip Yaklaşımımız

Diyarbakır deneyimi olarak, fetal hidronefroz olgularında ultrasonografi (USG) ile prenatal takip yaklaşımımız:

- Unilateral hafif-orta hidronefroz: 2 ay arayla USG
- Bilateral orta HN: 1 ay arayla USG
- Unilateral ciddi HN: 1 ay arayla USG
- Bilateral ciddi HN: 15 gün arayla USG
- Mega-mesane: 15 gün arayla USG yapılır.
- Ek anomali mutlaka aranmalıdır.
- Hidronefroz ile beraber ek anomali varsa karyotip analizi yapılmalıdır.

Fetal Biyokimya (idrar, kan)

Prenatal biyokimya; renal fonksiyonu değerlendirmede, gebeliğin devamı veya sonlandırılması kararında, prenatal girişim (şant) gerekliliğini saptamada ve postnatal tedaviyi planlamada faydalıdır. Fetal idrar biyokimyası ile 1-2 yaşındaki serum kreatinin seviyesi arasında iyi korelasyon vardır. Postnatal dönemde kronik böbrek yetmezliği gelişen olguların %90'ında idrar biyokimyası anormal bulunmuştur. Postnatal dönemde serum kreatinin düzeyi <50 mmol/l olan olguların %95'inde idrar biyokimyası normal bulunmuştur. Major ek anomali veya kromozom anomalisi olanlarda, USG'de iyi prognoz kriterleri olanlarda ve tek taraflı hidronefrozu olan fetuslarda prenatal biyokimya endikasyonu yoktur. Çünkü girişime bağlı abortus riski vardır.

Fetal Biyokimya Endikasyonları

- Bilateral hayatı tehdit edici hidronefroz ve/veya inatçı mega-mesane varlığında yapılır.
- Gebeliği sonlandırmadan önce USG'de kötü renal fonksiyon bulguları (renal displazi, beligin ekojenite artışı, oligohidroamnios) olanlarda bunu teyid etmek için yapılır.
- Periyodik USG'de bulgular arasında uyumsuzluk varsa yapılır.
- Fetal idrar biyokimyası sınırda veya şüpheli olgularda 15 gün sonra tekrarlanmalıdır.

Fetal Hidronefrozlarda Prenatal Girişim

Fetal hidronefrozlarda prenatal girişimlerin faydaları halen tartışmalıdır. Literatürde rapor edilen geniş bir seride şant takılan 169 olguda sörvey %47 ve toplamda sadece %35'inde prognoz iyi bulunmuştur. Ancak, çalışma detaylı incelendiğinde bunların %80 (136/169)'inde oligohidroamnios geliştikten sonra şant takılmış

olduğu dikkati çekmektedir. Prognozun kötü olmasının nedeni muhtemelen oligohidroamnios yani belirgin renal hasar gelişikten sonra girişimlerin yapılmış olmasıdır.

Önemli bir başka nokta, prenatal şant takılan olguların çoğunda gelişme kötü ve mesane disfonksiyonu sıklıkla. Belki de şant bunu daha da bozmaktadır. Prenatal girişimin faydalı olup olmayacağını gösterecek en önemli parametre prenatal renal fonksiyonun tespiti. Ancak, henüz bunu gösteren çok iyi bir test yoktur. Bu nedenle, prenatal girişimler için bazı kriterler oluşturulmuştur.

Prenatal girişimlerin uygulanma zamanı da tartışmalıdır. Son zamanlara kadar, genellikle renal fonksiyon açısından kötü prognoz kriterleri oluşmuş fetuslarda prenatal girişimler yapılmıştır. Halbuki, oligohidroamnios ve renal displazi bulguları gelişikten sonra böbreklerde belirgin irreversible hasar oluşmuş olduğundan bu aşamadan sonra yapılan girişimlerden önemli bir fayda beklemek yanlıştır. Renal fonksiyonu bozulmuş, fakat muhtemelen düzelebilecek, yani geçici renal hasar gelişmiş fetuslarda prenatal girişim uygulanırsa faydalı olabilir.

Prenatal girişim endikasyonları (seçici kriterler)

• Periyodik ultrasonografi:

- İnfravezikal obstrüksiyon bulguları-megamesane olanlarda yapılmalı,
- Bilateral hayatı tehdit edici HN (bilateral kist halini almış böbrek)'de yapılmalı,
- Amnion mayi miktarı azalmadan yapılmalı,
- Renal displazi gelişmeden yapılmalı,
- Major ek anomali ve kromozom anomalisi olmayanlarda yapılmalı.

• **Fetal idrar biyokimyası:** Renal tubuler hasarı gösterir (Na). Fetal idrar analizi, postnatal renal fonksiyonu değerlendirmede faydalıdır. Ayrıca, üro-digestif fistülleri ve kloaka'yı gösterebilir.

- beta-2-mikroglobulin < 4 mgr/l
- Na < 100 mEq/L
- Ca < 1 mEq/L
- Osmolalite < 210 mOsm/L

• **Fetal serum beta-2-mikroglobulin (< 4 mgr):** GFR indeksidir. Ciddi hidronefrozu olgularda postnatal renal fonksiyonu değerlendirmede faydalıdır.

• Bu biyokimyasal parametrelerin, gebelik yaşına göre normal ve patolojik değerleri çok değişkendir ve normal kontrol değerleri tam bilinmiyor. Bu nedenle, prenatal girişim endikasyonları halen net değildir.

PUV Olgularında Prenatal Girişim

Fetal idrar biyokimyası ve fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi normal olan fetuslarda oligohidroamnios gelişmeden erken girişim yapılması, hem renal fonksiyon açısından hem de non-komplian küçük kapasiteli mesane gelişimini önleme açısından gerçek fayda sağlayabilir.

UPJ-tipi Obstrüksiyon Olgularında Prenatal Girişim

Bu grupta prenatal girişim çok tartışmalıdır ve literatürde çok nadir uygulanmaktadır. Sadece hayatı tehdit edecek kadar ciddi, ilerleyici, bilateral UPJ-tipi komplet obstrüksiyonlarda, böbrek yetmezliğini ve ölümcül pulmoner hipoplazi gelişimini önlemek için prenatal girişim makul görülebilir.

Prenatal Girişim Teknikleri ve Komplikasyonları

Ciddi fetal hidronefrozlarda Dünya'da en çok uygulanan prenatal girişim yöntemi Şant kateteri yerleştirme işlemidir. Şant kateterinin bir ucu fetusun mesanesine yerleştirilirken diğer ucu fetusun karın duvarının dışına yani anne uterusu içine amnion mayi aralığına yerleştirilir. Değişik uzunluklarda olan bu kateterlerin ortalama çalışma ömrü iki haftadır. Dolayısıyla, gebeliğin erken döneminde yerleştirilmiş bir şant kateterinin tüm

gebelik boyunca üriner drenajı sağlayacağını beklememek gerekir. Ayrıca, şant girişimlerinin hem işlem sırasında hem de sonrasında çok ciddi komplikasyon riski vardır. Bu nedenle, prenatal girişimler mutlaka ciddi deneyimi olan merkezlerde ekip çalışmasıyla uygulanmalıdır. Son yıllarda, her ne kadar halen büyük oranda deneysel aşamada ise de direk fetoskobik işlemler de klinik olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu girişimler, daha çok Harrison tarafından yürütülmektedir. Bu şekilde, yarı-sert (semirigid) fetal sistoskopi bazı PUV olgularında prenatal dönemde direk valv rezeksiyonu yapılabilmektedir.

Prenatal şant girişimlerinde %1 oranında komplikasyon gelişme riski vardır. En belirgin komplikasyonları, şant kateterinde tıkanma ve yanlış yere yerleştirme, koriyoamnionit, erken doğum ve komşu organlara hasar vermedir.

Prenatal Girişimlerde Klinik Deneyimimiz

Diyarbakır deneyimi olarak, fetal dönemde hayatı tehdit edici düzeyde ciddi obstrüktif üropatisi olan 13 olguya prenatal dönemde girişim uygulandı. Bunların 7'sinde ciddi infravezikal obstrüksiyon mevcut iken 6 olguda hayatı tehdit edici düzeyde bilateral ciddi ilerleyici UPJ-tipi obstrüksiyon vardı. Tüm olgulara önce geçici iğne drenajı (needling) uygulandı ve alınan idrar örneklerinden biyokimyasal analiz yapıldı. Biri hariç tüm olgularda kısa sürede tekrar ciddi obstrüksiyon bulguları saptandı. Olguların biri ailenin isteği ve etik kurul kararı ile gebeliğin erken döneminde sonlandırıldı. Dört olguya ise şant kateteri yerleştirildi. Hiçbir olguda prenatal girişime bağlı komplikasyon olmadı. Ortalama doğum haftası 35. (31-39) gebelik haftasıydı. Bir olgu erken neonatal dönemde prematürite ve RDS sonucu kaybedildi. Yaklaşık 3 yıllık takip sonunda 3/11 olguda belirgin böbrek hasarı saptandı. Doğum öncesi dönemde özellikle gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan bilateral ciddi ilerleyici hidronefroz ve/veya mega-mesane gibi ciddi üriner drenaj problemi olan olgularda zamanında müdahale edilmezse akciğer ve/veya böbreklerde geri dönüşümü olmayan hasarlar gelişebilir. Bu olgularda periyodik USG'ler ile yakın takiple tam obstrüksiyon gelişen ve dolayısıyla prenatal dönemde geçici drenajlardan fayda görebilecek fetuslar tespit edilebilir. Oligohidramnios, bilateral renal hasarın bir geç komplikasyonu olabileceğinden prenatal girişim için mutlak bir kriter olarak kullanılırsa etkin tedavide gecikmeye neden olabilir. Prenatal dönemde, sadece iğne drenajından (needling) fayda beklememek gerekir. Olgularımızda, prognozun çok iyi olmamasının nedeni çoğu olguya sadece iğne drenajı yapmış olmamız ve muhtemelen girişimlerin gebeliğin geç döneminde (hastalar geç başvuruda bulunduğu için), yani ciddi hasar geliştikten sonra uygulanmış olmasıdır. Sonuç olarak, prenatal dönemde, zamanında (muhtemelen gebeliğin 20. haftasından önce) ve efektif şant uygulaması, bilateral ciddi ilerleyici üriner obstrüksiyonlarda faydalı olabilir. Bu olgularda şant uygulaması, kalıcı hasarları azaltıp doğum sonrası tedavi başarısını arttırabilir. Ancak, prenatal girişimler daima titiz ve organize bir ekip çalışması gerektirir.

Sonuç olarak

- Prenatal girişimlerin komplikasyon türlerinin ve oranlarının daha iyi dökümente edilmesi gerekir.
- Prenatal girişimlerin fayda ve risklerinin tartışılıp iyice ortaya konması gerekir.
- Prenatal girişim zamanı ve seçici kriterlerin (endikasyonlarının) daha iyi belirlenmesi gerekir.
- Ne zaman ve nerede durmamız gerekir?
- Birden fazla girişim daha fazla risk getirir mi?
- Kaç kez girişim yapılabilir? Henüz bilmiyoruz.

Fetal anomalilerde prenatal girişim kararının verilmesi zordur. Komplikasyon insidansı tam olarak belli değildir. Fetusa müdahale edip tedavi şansı olmadığı için komplikasyonlarının sonuçları daha ağırdır. Bazı komplikasyonlar doğuma kadar gözden kaçabilir. Bu nedenle, fetal patolojilerin başarılı tedavisi için multidisipliner bir ekip çalışması gereklidir. Minimal invazif girişimsel tekniklerin gelişmeye devam etmesi ve güvenilirliğinin kanıtlanması ile ve preterm doğumun tedavisi ve engellenmesinin gelişmesi ile ciddi fetal patolojilerin prenatal tedavisi artacaktır.

Kaynaklar

1. Agarwal SK, Fisk N, Welsh A: Endoscopic management of fetal obstructive uropathy. *J Urol* 161:108, 1999
2. Agarwal SK, Fisk NM: In utero therapy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 21:970-976, 2001
3. Basuguy E, Önen A, Yayla M, Öztürk H, Otu S: Fetal anomalilerin tanı ve takibinde prenatal ultrasonografi ve serum beta-2 mikroglobulin seviyesinin rolü. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2005 (Basımda)
4. Coplen DE: Pre-natal intervention for hydronephrosis. *J Urol* 157:2270-2277, 1997
5. Crombleholme TM, Harrison MR, Golbus MS, et al: Fetal intervention in obstructive uropathy: prognostic indicators and efficacy of intervention. *Am J Obstet Gynecol* 162:1239-1244, 1990
6. Edouga D, Hugueny B, Gasser B, Bussieres L, Laborde K: Recovery after relief of fetal urinary obstruction: morphological, functional and molecular aspects. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F26-F37, 2001
7. Elder JS: Antenatal hydronephrosis – fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am* 44:1750-1754, 1997
8. Freedman AL, Johnson MP, Smith CA, Gonzalez R, Evans MI: Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet* 354:374-377, 1999
9. Gonzales R, Reinberg Y, Burke B, Wells T, Vernier RL: Early bladder outlet obstruction in fetal lambs induces renal dysplasia and the prune-belly syndrome. *J Pediatr Surg* 25:342, 1990
10. Guez S, Assael BM, Melzi ML, Tassiss B, Nicolini U: Shortcomings in predicting postnatal renal function using prenatal urine biochemistry in fetuses with congenital hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 31:1401-1404, 1996
11. Holmes N, Harrison MR, Baskin LS: Fetal surgery for posterior urethral valves: long term postnatal outcomes. *Paediatrics* 108:36-42, 2001
12. Kılınc N, Önen A, Yalınkaya Ö, Yayla M: Konjenital pulmoner solunum yolu malformasyonu. IX. Ulusal Perinatoloji Kongresi, Ankara, 26-30 Ekim 2003
13. Lewis KM, Pinckert TL, Cain MP, Ghidini A: Complications of intra-uterine placement of a vesico-amniotic shunt. *Obst Gynecol* 91:825-827, 1998
14. Manning FA, Harrison MR, Rodeck CH: Catheter shunts for fetal hydronephrosis and hydrocephalus. *N Engl J Med* 315:336-340, 1986
15. Muller F, Dommergues M, Bussieres L, et al: Development of human renal function: reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine. *Clin Chem* 42:1855-1860, 1996
16. Nicolini U, Spelzini F: Invasive assessment of fetal renal abnormalities: urinalysis, fetal blood sampling and biopsy. *Prenat Diagn* 21:964-969, 2001
17. Önen A: Fetal Hidronefrozlar ve Prenatal tanı. In Önen A (ed): *Çocuk Cerrahisi*. Nobel Kitabevi, İstanbul, 2005
18. Önen A: Neonatal Hidronefrozlar. In Önen A (ed): *Çocuk Cerrahisi*. Nobel Kitabevi, İstanbul, 2005
19. Önen A: Prenatal and postnatal therapeutic approaches and follow-up of fetal hydronephrosis. National Institute of Child Health, Karachi, Pakistan, February 7, 2004
20. Önen A: Prenatal Interventions. National Institute of Child Health, Karachi, Pakistan, February 7, 2004
21. Önen A, Yayla M: The role of prenatal intervention in obstructive uropathies. II. World Congress of Perinatal Medicine, Antalya, Turkey, October 1-5, 2002
22. Önen A, Yalınkaya A, Yayla M, Bilici A, Otu S, Öztürk H, Dokucu Aİ, Gedik Ş: The outcome of significant primary UPJ-type fetal hydronephrosis: Antenatal intervention and postnatal management. ESPU 2002 Course: Antenatally-diagnosed Hydronephrosis: Pre & Postnatal Assessment & Clinical approach, Bodrum, Turkey, May 9-11, 2002
23. Önen A: Fetal thoracic malformations. National Institute of Child Health, Karachi, Pakistan, February 8, 2004
24. Önen A: The role of prenatal center on neonatal surgery for lung. II. World Congress of Perinatal Medicine, Antalya, Turkey, October 1-5, 2002
25. Önen A, Yayla M: Hayatı tehdit edecek kadar ciddi ilerleyici obstrüktif üropatilerde prenatal girişim faydalı mıdır? XXII. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi, Bursa, 8-11 Eylül 2004
26. Önen A, Yayla M, Yalınkaya A: Fetal anomalilerde prenatal girişimlerin yeri. XX. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi, Mersin, 15-19 Ekim 2002
27. Quintero RA, Johnson MP, Munoz H, et al: In utero endoscopic treatment of posterior urethral valves: preliminary experience. *Prenat Neonat Med* 3:208-216, 1998
28. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Burnick PW, Johnson P: Fetal hydro-laparoscopy and endoscopic cystotomy in complicated cases of lower urinary obstruction. *Am J Obstet Gynecol* 183:324-320, 2000
29. Tassis BMG, Trespidi L, Tirelli AS, Pace E, Boschetto C, Nicolini U: Serum β_2 -microglobulin in fetuses with urinary tract anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 176:54-57, 1997.

ULTRASONOGRAFİ İLE İNTRAÜTERİN DÖNEMDE TANI KONULAN PELVİKALİSYEL DİLATASYONLARIN POSTNATAL HAYATTA İZLENMESİ

Prof. Dr. Harika Alpay

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

dhtalpay@superonline.com

Antenatal dönemde yüksek çözünürlüğü olan USG taramaları fetal anomalilerin tanınmasında yeni bir ufuk açmıştır. 18-20. haftada tespit edilen anomalilerin % 20' si böbreğe ilişkin olanlardır. Bu anomaliler böbreğin büyüklüğü, kistlerin ve dilatasyonun varlığına göre sınıflandırılabilir. Rutin prenatal ultrasonografi (USG) ile taranan genitouriner sistem anomalilerinin insidansı 1000 canlı doğumda 2-9'dur ve hastaların %50-87'sinde hidronefroz tespit edilir. Üreteropelvik bileşke darlığı (UPJ) en sık antenatal hidronefroz nedenidir, ayrıca konjenital vesikoureteral reflü (VUR), posterior uretral valv (PUV), multikistik displastik böbrek (MKDB)de görülebilir. Prenatal dönemde hidronefroz saptanan hastaların tanıları postnatal dönemdeki sonuçlar ile karşılaştırıldığında, %9-22 arasında hata payı saptanmaktadır.

Antenatal dönemde renal anomali saptanan fetusların doğumu ileride yoğun bakım desteği alabilecekleri yerlerde yapılmalıdır. Özellikle erken diyaliz gerektirebilecek koşullar göz önüne alındığında pediatriğin yanında bir pediatrik nefrolog da bulunmalıdır.

Antenatal dönemde renal anomali saptanarak MÜTF Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı' na danışılan 119 hastanın izlemleri retrospektif olarak değerlendirildi (Tablo 1). Hastaların 36'sı (%30) kız, 83'ü (%70) erkekti. Antenatal USG'de 56 hastada tek taraflı, 33 hastada bilateral hidronefroz, 25 hastada kistik hastalık ve 2 hastada renal agenezi saptandı. Dört hastanın ise antenatal çekilen USG' de anormallik olduğu saptandı. Tüm hastalara postnatal dönemde profilaktik antibiyotik başlandı. Postnatal dönemde yapılan tetkikler sonucunda 7 hastanın tetkikleri normaldi ve hata payı %6 olarak saptandı. İncelenen 235 renal üniteden 138' inde saptanan üriner sistem anomalileri Tablo 1 de sunulmaktadır. Bunlar 43 olguda UPJ darlık (36 tanesi tek taraflı-45 renal ünite), 35'inde VUR (26 tanesi tek taraflı- 44 renal ünite), 16'sında MKDB, 4'ünde PUV (8 renal unite), 7'sinde megaüreter (5 tanesi tek taraflı- 9 renal ünite), 3'ünde renal agenezis, 2'sinde polikistik böbrek (4 renal unite), 5'inde extra renal pelvis (3 tanesi tek taraflı- 7 renal ünite), ve 2'sinde de üreter alt uç darlığı saptandı. İki hastada UPJ darlığı ve karşı tarafa VUR, bir hastada MKDB ve UPJ darlığı, bir hastada MKDB ve karşı tarafa VUR ve bir hastada da ureterovezikal darlık ve karşı tarafa VUR birlikteliği saptandı. On hastada ise altta yatan bir neden saptanamadı. Antenatal dönemde kistik hastalık tanısı alan 25 hastanın 15'inde (%60) MKDB ve 2'sinde de PKB hastalığı saptandı.

UPJ darlığı saptanan hastaların 15 tanesine tek taraflı, 2 tanesine de bilateral pyeloplasti uygulandı. VUR saptanan hastaların 7 tanesine tek taraflı açık operasyon (UNC), 2 tanesine de bilateral UNC uygulandı. PUV saptanan hastaların 3 tanesine vezikostomi açıldı ve 1 tanesinde de valf ablasyonu uygulandı. Takip süresince 2 hastaya nefrektomi uygulanırken 3 hastaya da nefrostomi açıldı. PUV saptanan hastaların 3 tanesine, UPJ darlıklı hastaların 5 tanesine VUR eşlik etmekteydi. Takip süresince hastaların 1 tanesinde kronik böbrek yetmezliği gelişti. Enfeksiyon oranı ise %66 olarak saptandı.

Antenatal dönemde hidronefroz tanısı alan hastaların postnatal dönemdeki takiplerinde farklı tanıların etiyojiden sorumlu oldukları görülmektedir. Bu açıdan erken tanı bu hastaların ileri dönem prognozlarını belirlemede çok önemli bir yere sahiptir.

Sonuç olarak böbrekle ilgili anomalilerin prenatal dönemde belirlenebilmesi, sağlıklı görünen bebeklerde piyelonefrit ve obstrüktif üropatinin komplikasyonlarını önleme olanağı sağlar. Antenatal tanılı bu bebeklerde erken nefrolojik ve ürolojik konsültasyon prognoz açısından çok önemlidir.

Tablo 1. Olgularımızda saptanan anomalilerin dağılımı

	Olgu sayısı (n: 119)	Etkilenen renal ünite sayısı (n: 235)
Unilateral hidronefroz	85 (%70)	89
Sol taraf	53 (%62)	56
UPJ darlık	22	22
VUR	16	18
MKDB	8	8
Megaüreter	2	2
PUV	1	2
Ekstrarenal pelvis	1	1
Renal agenezis	2	2
Üreter alt uç darlığı	1	1
Sağ taraf	32 (%38)	33
UPJ darlık	13	13
VUR	10	11
MKDB	6	6
Megaüreter	1	1
Ekstrarenal pelvis	1	1
Renal agenezis	1	1
Bilateral hidronefroz	36 (%30)	49
UPJ darlık	8	10
VUR	9	15
MKDB	2	2
Megaüreter	4	6
PUV	3	6
Ekstrarenal pelvis	3	5
PKBH	2	4
Üreter alt uç darlığı	1	1

ÖN KARIN DUVARI OLUŞUM HATALARI

Doç. Dr. Hüseyin İlhan

Eskişehir Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Doğum A.D., Eskişehir, Türkiye

hilhan@ogu.edu.tr

Yaklaşık 2 bin canlı doğumda bir görülen gastroşizis ve omfalosel yenidoğan cerrahisinin klasik hastalıklarındandır. Bu anomaliye sahip bebeklerin tıp teknolojisinin gelişmesine paralel olarak günümüzde minimal morbidite ile uzun dönem yaşam sürmeleri mümkün olmaktadır.

TANIM

Yunanca'da "yarık karın" anlamına gelen gastroşizis sağlam göbek kordonunun lateralinde abdominal duvar defektidir. Omfalosel ise umblikal halkada santral bir defektir, buradan barsaklar ve diğer abdominal organlar herniye olurlar. Abdominal içerik içeriden periton ve dışarıdan amnion zarından oluşmuş bir tabaka ile sarılmışlardır. Bazan, kesede Wharton jölesi de bulunur. Omfaloseller küçük "umblikal kord hernisi" şeklinden oldukça büyük ve bütün barsak ve karaciğerin herniye olduğu "dev omfalosel" şeklinde bütün ölçülerde görülebilirler. Bazan omfalosel rüptüre olabilir. Bu durumda defekt kese kalıntılarına kordonun girişine göre doğru bir şekilde tanımlanabilir.

TARİHÇE

Onyedinci yüzyılda **Ambroise Pare** yenidoğan bir bebekte omfaloseli ilk kez tanımladı. Sonraki 200 yıl içinde nadir olarak gastroşizis ve omfalosel olguları bildirildi, ama bunların çok azı yaşadı. 1948 yılında Gross omfalosel için evreli onarımı önerdi; başlangıçta defekt geçiçi olarak deri ile kapatılıyor ve daha sonra oluşan bu ventral herni onarılıyordu. Bundan sonraki ikinci ana teknik ilerleme, Schuster'in açıkta olan barsakları, ekstraabdominal olarak iki kat geçiçi tabaka ile sarılmasını önermesi olmuştur. Allen ve Wrenn bu tekniği barsakların etrafında bir torba oluşturacak şekilde, tek tabaka silastik örtü kullanarak değiştirmiştir. Barsaklar giderek karın içersine yerleşiyor ve geç dönemde fasyal defekt kapatılıyordu.

EMBRİYOLOJİ

İn utero dönemde, abdominal içerik defekten herniye olur. Barsakları saran bir peritoneal örtü yoktur, bundan dolayı, barsaklar amniotik sıvı ile direk temastadırlar. İrritasyon özelliğine sahip amniotik sıvı ile temasta olma sonucu yoğun bir serositise neden olur ve barsağın serozal yüzeyinde kalın bir tabaka ile kaplanır. Genellikle ince ve kalın barsaklar ve mide tamamı ile evisserebilir. Karaciğer nadiren etkilenir. Normal barsak rotasyonu ve fiksasyonu oluşmamıştır.

İlkel GİS kanal (ön barsak, orta barsak, son barsak) gelişimsel olarak abdominal duvarın embriyolojik katlantıları ile ilişkilidir. Abdominal duvarın ve GİS kanalın normal gelişimi sefalik, kaudal ve lateral katlantıların büyümesine ve füzyonuna bağlıdır. En geniş şekilde kabul gören omfalosel etyolojisi embriyonik katlantıların migrasyonunda ve füzyonunda bir defektin olmasıdır. Bu olaylar embriyogenezisin erken döneminde oluşur. Omfalosel diğer orta hat defektleri ile (sternum, diafragma, kalp, mesane ekstrofisi ve kloaka gibi) birlikte olabilir.

ETYOLOJİ

İnsanlarda omfalosel ve gastroşizisin belirlenmiş kesin etyolojik faktörleri yoktur. Her iki defektin bildirilmiş ailesel olgular bulunsa da, herediter özellikleri yoktur. Gastroşizisin etyolojisinde bazı zıt görüşler olsa da, genellikle embriyogenesis sırasında bir vasküler hasar sonucu geliştiğine inanılır. Sağ omfalomezenterik arterin intrauterin tıkanması umbilikal halkanın bozulması ve barsak herniasyonu ile sonuçlandığı kabul edilir. Bu hipotez defektin genellikle sağ tarafta olmasını ve intestinal atreziler ile birlikte olmasını açıklar. Bir başka teori; defektin rüptüre olmuş umbilikal kord hernisi sonucu oluştuğunu veya umbilikal kordun sağ tarafta konjenital bir zayıflığı sonucu oluştuğunu öne sürer.

EPİDEMİYOLOJİ

Gastroşizis ve omfaloselin etyolojisindeki farklılıklar gibi epidemiyolojisi de farklıdır. Epidemiyolojik çalışmada anne yaşı artarken gastroşizis riskinin azaldığını göstermektedir. Vasküler etyolojiyi destekleyen bulgular ise; ilk trimesterde aspirin, ibuprofen ve pseudoephedrin kullanılması gastroşizis riskini artırmaktadır. Alkol, sigara ve keyif verici ilaçların kullanılması da bu malformasyon riskini artırmaktadır. Gastroşizisli hastalarda, intestinal atrizi bulunan olgular hariç, kromozomal ve diğer anomaliler nadirdir. Gastroşizisli bebekler genellikle gestasyonel yaşa göre küçük bebeklerdir.

Omfaloselde çevresel ve sosyal faktörler etyolojide daha az rol oynar. Karyotip anormallikleri etkilenen bebeklerin yaklaşık olarak % 30'unda bulunmaktadır, özellikle trisomi 13 ve 18, daha az olarak da trisomi 21. Karaciğer içermeyen küçük defektler daha fazla kromozomal anomali insidansına sahiptir. Omfaloselli bebeklerin yarısından fazlasında major veya minor malformasyonlar vardır; en sık kardiyak anomaliler olmak üzere, kas-iskelet, gastrointestinal ve genitouriner malformasyonlar gibi.

PRENATAL TARAMA

Gebelikte iki tip tarama rutin olarak kullanılır: maternal serum alfafetoprotein (AFP) ve fetal ultrasonografi. AFP gebeliğin 2. trimesterinde ölçülür ve hem gastroşiziste hem de omfalosel taramasında faydalıdır, gastroşiziste istatistiksel olarak omfaloselsen daha yüksek seviyededir.

Gebeliğin 2.trimesterinde yapılan fetal US yandaş defektlerle birlikte abdominal duvar defektlerinin doğru bir şekilde tanınmasını sağlar. İlk trimesterde yapılan US bulgularını, bu dönemde orta barsak normal olarak umbilikal kord içersine herniye olduğundan yorumlamak zordur. Gastroşizisin sonografik bulguları; umbilikal kordun sağında küçük bir abdominal duvar defekti ve amniotik sıvıda yüzen herniye barsaklardır. Omfalosel, gastroşizisten herniye barsakları saran membranöz yapıya giren umbilikal kordun varlığı ile ayrılır. Rüptüre omfalosel tanıda ikilem yaratabilir, ama defektin büyük çapta olması ve karaciğer herniasyonunun bulunması sonucu genellikle ayrımlanabilir. Eğer prenatal US'de omfaloselden şüphelenilirse, diğer anomaliler için dikkatli araştırma yapılmalıdır. Olası kromozomal anomaliler için amniosentez yapılmalıdır. Gastroşiziste trizomi insidansının düşük olması nedeni ile, amniosentez bunlarda uygun olmayabilir.

SEZERYAN

Perinatal bakım açısından abdominal duvar defektli bebeğin doğum yöntemi tartışmalıdır. Teorik görüşe göre, gastroşizisli bebek için doğum birçok nedenden dolayı zararlıdır. Birincisi, özellikle bebek anormal pozisyonda bulunuyorsa, doğum sırasında evissere barsaklar yaralanabilir. İkincisi, barsaklar doğuma engel olabilir ve üçüncüsü, korunaksız olan barsakların vajinadan geçmesi infeksiyöz komplikasyonlara yatkınlık oluşturabilir. Makat gelişi veya transfers pozisyonundaki gastroşizisli bebeğin elektif sezeryan ile doğurulması genellikle kabul görmüştür. Ek olarak, karaciğer herniasyonu bulunan dev omfaloselli bebeğin genellikle operatif doğurtulması gerekir. Bununla birlikte, diğer bebeklerin çoğu için görüşler farklıdır. Bir çalışmada, elektif sezeryan ile doğurtulan bebekler daha az sepsise, daha az hastanede yatma gününe ve daha kısa sürede enteral besleme gününe sahiptir. Buna karşılık, birçok diğer çalışmalarda sezeryan doğumun avantajı saptanmamıştır, hatta biri bu grupta sonuçların daha kötü olduğunu göstermiştir. Birçok çocuk cerrahı, erken planlanmış doğumun barsak üzerindeki kabuğun ve ödemin azalabileceğini ve primer kapatmanın kolaylaşabileceğine inanır.

GASTROŞİZİS

Omfalosele ve gastroşizisin cerrahi tedavisi benzerdir. Operasyondan önce defektin çapı, evissere kitlenin büyüklüğü, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve ek anomali olup olmadığı saptanmalıdır. Tedavide amaç düşük mortalite, morbidite ve daha kısa süreli hastanede yatma ile defektin kapatılmasıdır.

Gastroşizisli bebeğin bakımı doğumda başlar. Bebeğin ameliyatının yapılacağı hastaneye doğumdan önce transferi yapılır, böylece doğumdan ameliyata kadar geçecek olan süre azaltılır. Yenidoğan gastroşizisli bir bebeğin acil bakımı üç konuda odaklanır: barsağın steril örtü ile sarılması, hipoterminin önlenmesi, yeterli sıvı resusitasyonunun sağlanması

Gastroşizisli bebekler genellikle gebelik yaşına göre küçük bebeklerdir ve açık olan barsaklardan sekonder olarak fazla miktarda sıvı ve ısı kaybına uğrarlar. Doğum odasında, ağızta visserler salin ile ıslatılmış steril örtüler veya plastik sargılar ile korunur, bebek bir küvöze alınır. Bir nazogastrik tüp gastrik dekompresyon için yerleştirilir, hava yutması ve aspirasyonu önlenir.

Yenidoğan yoğun bakım biriminde, sıvı resusitasyonu başlanır. İlk postnatal 24 saatte bu bebekler sıvı volumünü devam ettirebilmek için normal bebeklerden 2.5-3 kat fazla sıvıya gerek duyabilirler. Sıvı resusitasyonu yeterli idrar çıkışı oluncaya kadar ve asit-baz dengesi kazanıncaya kadar devam eder. Aynı zamanda geniş spektrumlu antibiyotik başlanır.

Günübirlik bakım yapan hastanelerde doğan bebekler çocuk cerrahisi yetilerine sahip merkeze acil tranferi gerekir. Transport bebeğin ısını sürdürmesine özen göstererek yenidoğan bakım koşullarında yapılır. Bebeğin tam bir değerlendirilmesi ve resusitasyonu ameliyattan önce yapılmalıdır.

İntestinal atrezi dışında, gastroşizisli bebeklerde genellikle major konjenital defektler bulunmadığından defektin onarımından önce aşırı bir değerlendirme gerekmez. Dikkatli bir fizik muayene ve göğüs grafisi yeterlidir.

Bebeğin stabilizasyonundan sonra, onarım yapılır. Onarım genel anestezi altında ve tam bir kas gevşekliliği ile yapılır. Ödemli barsağın manipülasyonu yapılırken aşırı dikkat ve özen gösterilmelidir ve yapışıklıklar olduğu gibi bırakılmalıdır. Barsaklar kontrol edildiği halde var olan bir atrezi görülmeyebilir. Abdominal kavite daha sonra manuel olarak gerilir ve barsak karna yerleştirilir. Umbilikal arter ucu alt abdominal kadanandan çıkacak şekilde kateter yerleştirilerek postoperatif monitorizasyonda kullanılır.

Prostetik kapatma sepsis riskini artırır. Primer kapatma için aşırı yaklaştırma çabaları abdominal basıncın artması ile sonuçlanabilir ve kaval kompresyon sonucu dönüş azalacağından kardiak outoutun azalması ile, diaframanın yükselmesi sonucu solunum bozulması, böbrek yetmezliği, barsak iskemisi ve alt ekstremitelerde perfüzyon azalması şeklinde fizyolojik değişiklikler ile sonuçlanabilir. Güncel görüş visseroabdominal orantısızlığın derecesi ve intraabdominal basıncın yüksekliğine bağlı olarak tedavinin seçilmesi yönündedir.

Barsağın redüksiyonundan sonra, eğer primer kapatma mümkün ise, abdominal duvar fasyal defekti vertikal veya transfers olarak yaklaştırılabilir. Santral venöz kateter yerleştirilmesi postoperatif sıvı verilmesini ve hiperalimentasyon yapılmasını kolaylaştırır.

Bebeklerin yaklaşık olarak % 25'inde primer kapatma yapılamaz. Hastaların bu grubunda, prostetik ekstraabdominal bir kompartman yapılır. Yoğun Bakım biriminde silo içeriğinin manuel redüksiyonu aşırı inrtaraabdominal basınçtan kaçınılacak şekilde sık aralarla yapılır.

Enfeksiyon veya dışarıdaki barsakların beslenmesi yönünden redüksiyon sırasında silo dikkatli bir şekilde muayene edilir. Herhangi bir şüphe durumunda protezin çıkarılması ve barsakların direk gözlenmesi gerekir. Genellikle, 7-10 gün içerisinde silo çıkartılabilir ve abdomen duvarı tam olarak kapatılabilir. İki hafta içinde kapatılmanın yapılamaması durumunda protezin abdominal duvardan ayrılma riski artar. Abdominal duvar kapatıldıktan sonra birkaç gün daha antibiyotik devam edilir.

Barsak atrezisi ile birlikte olan gastroşizisin yönetimi zordur ve klinik sonuçlar da pek iyi değildir. Atreziler tek veya multipl olabilir, ince barsak veya kalın barsağı tutabilirler. Daralmış abdominal açıklığın kompresyonu sonucu vasküler hasarlanmaya sekonder olarak geliştiği olası bir etyolojik açıklamadır. Eğer intestinal atrezi aşikar ise iki tedavi şekli önerilebilir:

1. Abdominal duvarın kapatılması sırasında atrezinin primer onarımı
2. intestinal diversiyon ve daha sonra geçiktirilmiş enteroenterostomi

Primer kapatma, barsağın kalınlaşmış, ödemli ve birbirine yapışmış barsak nedeni ile genellikle teknik olarak zordur. Gastroşiziste barsak atrezisinin evreli onarımı daha başarılıdır.

Bazan, barsak o kadar yapışık ki atrezi tanınmaz veya bir stoma yapılması mümkün olmaz. Böyle durumlarda, atretik segmentler karına yerleştirilir ve uzun bir barsak kateteri ile dekompresyon yapılır. Proksimal segmentte yetersiz dekompresyona bağlı dilatasyonun devam etmesi daha sonra yapılacak olan anastomozu zorlaştırır. Atrezili bebekler genellikle anormal barsak motilitelerine sahiptirler, özellikle proksimal barsak masiv olarak dilate ise. Bu uzun süreli intravenöz beslemeyi gerektirir. In utero barsak uzunluğu kaybundan dolayı bu bebekler aynı zamanda kısa barsak sendromu riski altındadırlar. Bu hastalarda, stenotik anastomozlar veya yapışıklıklar nedeni ile postoperatif ince barsak obstrüksiyonları görülür. Bu durumu zayıf intestinal motilite sonucu oluşan beslenme intoleransından ayırd etmek zor olabilir. İnce barsak eneması (enteroclysis) bu iki durumun ayrılmasında yararlıdır.

Gastroşizisli bebeklerin çoğu onarımın 24 saat içinde ventilatörden ayrılabilir. Bütün bebeklerde barsak fonksiyonlarında gecikme vardır ve abdomenin kapatılmasından sonra genellikle 3-4 hafta boyunca enteral beslemeyi tolere edinceye kadar TPB gerekir.

Gastroşizisli bebeklerde en sık görülen postoperatif komplikasyon ilusun uzamasıdır. Umbilikusun kapatılması, santral kateter veya pulmoner kaynaklı sepsis, bir diğer sık görülen problemdir. Postoperatif nekrotizan enterokolitis gastroşizisli yenidoğanlarda sağlam abdominal duvarlı bebeklerle kıyaslandığında daha ılımlı gecen bir hastalıktır. Postoperatif mortalite ve morbitenin major kaynağı TPB ve santral kateter sepsisi ile ilgilidir. TPB ye bağlı kolestaz potensiyel olarak daha yıkıcıdır ve sarılık, siroz ve sonunda transplantasyon gerektiren karaciğer yetmezliğine yol açar.

OMFALOSEL

Omfaloselli bebeğin tedavisi genellikle gastroşizili bebin tedavisine benzer. Herniye visserler kese ile sarılı olduğundan bu bebeklerde başlangıçta daha az sıvı resüsitasyonu gerekir ve gastroşizili bebekler kadar hızlı sıvı kaybetmezler. Omfalosel ve gastroşizis arasındaki farklılıklar tabloda özetlenmiştir.

Omfalosel

Göbek merkezli, 4-10 cm çapıda, sağlam veya rüptüre kesesi mevcut, göbek kordonu kese üzerinde, barsaklar genellikle normal görünümde, karaciğer genellikle herniye olmuş, malrotasyon var, abdominal boşluk küçük, % 40-80 olguda ek anomali var, barsak strangülasyonu, barsak atrezisi nadir

Gastroşizis

Sağ tarafta, göbek kordonunun lateralinde
Faysal defekt küçük (< 4cm)
Kese ve kese kalıntısı yok
Göbek kordonu normal ve yerinde
Barsaklar genellikle ödemli, sert, boyu kısalmış
Karaciğer genellikle herniye olmaz
Abdominal boşluk nispeten iyi, bazen normale yakın
Ek anomali nadir
Barsak strangülasyonu büyük bir risk yaratır
Barsak atrezisi sıktır

Postoperatif dönemde, omfaloselli bebekler gastroşizili hastalarda görülen kadar uzamış ileusa sahip değildir. Eğer omfalosel rüptüre olursa, bebek ağır dehidratasyon ve hipotermi riski altındadır. Amniotik sıvı ile temasta olmaları serozitise neden olur ve bu uzamış potoperatif ileus ile sonuçlanır. Omfaloselli bebeklerin genellikle konjenital malformasyonları vardır ve başlangıçta eksiksiz fizik muayene, göğüs grafisi ve ekokardiogram yapılmalıdır. Gastrik dekompresyon için nazogastrik kateter yerleştirilir, antibiyotikler başlanır. Omfalosel kesesi mekanik travmadan koruyacak şekilde koruyucu bir örtü ile sarılır. Operatif onarım bebeğin durumu stabilize olur olmaz yapılabilir.

Hastaların yaklaşık % 10'u dev omfalosele sahiptir, bunlarda 8-10 cm'lik defekten karaciğer ve barsaklar herniye olmuştur. Bu olgularda yönetim zordur. Çünkü anterior abdominal duvar o kadar zayıf gelişmiştir ki aşırı gerginlik yaratmadan primer kapatma mümkün değildir. Bu kompleks durum karşısında birçok yenilik getirici stratejiler üretilmiştir. Bu tekniklerin en basiti kese üzerinde epitelizasyonun ilerlemesini sağlamak ve

daha sonraki tarihte ventral herninin sekonder kapatılmasıdır. Çeşitli topikal ajanlar (% 0.25 merbromin, gümüş nitrat, silver sulfadiazine) kullanılabilir. Topikal ajanlar günde 1-2 kez kese üzerine sürülür ve orta derecede kompresyon oluşturacak şekilde kese sarılır. Bu teknikte defekti örtecek derinin gelişmesi için birkaç hafta gerekir. Son seriler, nonoperatif tedavi uygulanan bebeklerin silastik materyelden baca yapılanlara göre başlangıç döneminde hastanede daha kısa süreli kaldıkları ve daha erken enteral beslemeye başladıklarını göstermiştir.

Bir diğer nonoperatif yaklaşım keseye eksternal basınç uygulamasıdır. Bunun için çeşitli araçlar geliştirilmiş ve azar azar kese içeriğinin reduksiyonu amaçlanmıştır. Herni defektini kapatmak için deri grafitini mobilize etmek ilk kez Gross tarafından tanımlanmış ve orta dereceli veya büyük omfaloselleri geçici olarak örtülmesi için kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu teknik uygulandığında, deri büyür ve abdominal duvar yapısı büyümediğinden büyük bir ventral herni ile sonuçlanabilir.

Küçük ve orta derecede büyüklükte olan omfaloseller direk olarak ameliyatla kapatılır. Ameliyathanede kese povidone-iodine ile yıkanır. Küçük defektlerde fasya direk kapatılabilir, büyük olanlarda kese diseksiyon edilir, abdominal duvar manuel olarak gerilir. Umbilikal damarlar bağlanır. Barsak rotasyon ve fiksasyon anormallikleri genellikle vardır, ama intestinal atrezi belirgin olarak nadirdir. Herniye olan karaciğerin reduksiyonu hepatic veya portal venlerin bükülmesine dikkat edilerek yapılmalıdır. Hepatic kapsülde istemeyerek oluşan yaralanma hayatı tehdit edici kanama ile sonuçlanabilir. Postoperatif paralizi ve mekanik ventilasyon abdominal kapatılmadan sonra genellikle gerekir, "abdominal duvarda yumuşaklık" genellikle 24 saatten sonra oluşur.

Primer kapatılma yapılamayan omfaloselin kapatılması için standart cerrahi teknik gastroşizili hastalarda olduğu gibi silastik silo kullanılarak evreli kapatılma yapılmıştır. Silo içeriğinin manuel reduksiyonu yoğun bakımda steril koşullarda aralıklı olarak yapılır. İki hafta içinde abdominal kapatılmanın sağlanamaması sonucu enfeksiyon riski ve kesenin fasyadan artılma riski artar. Büyük omfalosellerin reduksiyonundan sonra da hepatic komplikasyonlar görülebilir. Karaciğer enzim düzeylerinde ani bir artış karaciğerin akut vasküler hasarlanmasını gösterebilir. Dopler US hepatic arteriyel, venöz akımı ve portal akımı değerlendirmek için kullanılabilir.

Vissera abdominal boşluğa redükte edildikten sonra, bebek definitif kapatılma için ameliyata alınır. Abdominal duvar selülütüsünü önlemek için parenteral antibiyotikler postoperatif günlerde devam edilir. Uzamış ileus sık görülmez ve enteral besleme definitif kapatılmadan hemen sonra genellikle başlatılabilir. Göbek oluşturulabilir.

Küçük veya orta tip omfaloselli bebekler başka bir ağır malformasyona sahip olmadıkça mükemmel prognoza sahiptir. Mortalite oranı kromozomal sendromlu ve kardiyak defektli bebeklerde oldukça artar. Son bir çalışmada hastanede yatış süresi ortalama 51.7 gün olarak bulunmuştur. Bir başka seride en sık reoperasyon nedeni olarak ventral herni onarımı bulunmuştur. Gastroözofageal reflü de bu grup hastalarda artan sıklıkta görülür ve antireflüks cerrahisi gerekebilir.

SONUÇ

Abdominal duvar defektli, özellikle gastroşizisli, bebeklerin yaşatılabilmeleri yenidoğan yoğun bakım birimleri olmadan mümkün görülmemektedir. Yenidoğan yoğun bakım birimlerinde modern teknikler ve çeşitli cerrahi yaklaşımların kullanılması, total parenteral besleme ve ventilatör desteği bu bebeklerde gastrointestinal ve solunum fonksiyonlarının yeterli hale gelinceye kadar yardımcı olmaktadır. Bu bebekler günümüzde kabuledilebilir düşük morbidite ile mükemmel sağkalıma sahiptirler.

Kaynaklar

1. Gaines B, Holcomb III G, Neblet III W. Gastrochisis and Omphalocele: in Ashcraft KW (ed). Pediatric Surgery, 3rd edition, 2000, WB Saunders Co, Philadelphia, pp 639-653
2. Cooney DR. Defects of the Abdominal Wall: in O'Neill, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsurd EW, Coran AG (eds). Pediatric Surgery, 5th edition, 1998, Mosby, St Luis, pp 1045-1070
3. A. Koivusalo, H. Lindahl, R. J. Rintala. Morbidity and quality of life in adult patients with a congenital abdominal wall defect: A questionnaire Survey 37 (11):1594-1601, 2002
4. M Reynolds. Abdominal wall defects in infants with very low birth weight. Seminars in Pediatric Surgery 9 (2) : 88-90, 2000

ÜRİNER SİSTEM TIKANIKLIKLARI

Prof. Dr. Yunus Söylet

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ysoylet@superonline.com

Üst üriner sistem tıkanıklıkları, toplayıcı sistemin genişlemesine ve böbrek parenkim kaybına yol açarlar. Çoğunlukla tek taraflı olmaları nedeniyle hayatı tehdit etmelerine nadiren rastlanır. En sık neden pelviüreterik bileşke darlığı (PUBO)'dır.

Alt üriner sistem tıkanıklıkları ise bebeğin hayatını tehdit eden problemlerdir. Prenatal tanınan üropatilerin % 10 kadarını oluşturan bu tıkanıklıklar, her iki böbreğin fonksiyonlarını bozdukları gibi, mesane fonksiyonlarının ve akciğer gelişiminin bozulmasına da yol açabilirler. Olguların çoğunluğu posterior üretral valv (PUV) hastalarıdır ve hastaların yaklaşık 1/ 4'ü son dönem böbrek yetmezliğine kadar gider.

Pediyatrik ürologların yenidoğan döneminde karşılaştıkları üriner sistem tıkanıklıklarının % 80 kadarı üst, % 20 kadarı ise alt üriner sistem tıkanıklıklarıdır. Tüm tıkanıklıkların etkisi tıkanıklığın ortaya çıkma zamanı, ağırlık derecesi ve tıkanıklığın süresi ile doğru orantılıdır.

Hayvan deneylerinde intrauterin dönemin erken dönemlerinde oluşturulan tek taraflı tam tıkanıklıklar bir çok hayvan türünde böbrek displazisi, geç dönemdekiler ise hidronefroz ile sonuçlanırlar. Ancak tüm tıkanıklıklarda böbreklerin fonksiyone eden dokuları azalır, bağ dokusu artışı gözlenir. Bu tür değişikliklerin nedeni obstrüksiyonlu böbreğin kan akımının azalmasıdır. Renin- Angiotensin sisteminin aktivasyonu sonucu Angiotensin II'nin etkisiyle, hem kan akımı değişmekte, hem de intersitisyel fibrozisi arttıran büyüme faktörleri devreye girmektedir. Aynı gözlem yenidoğan insan yavrularının böbrek dokularında da yapılmıştır. Yine hayvan türlerinin çoğunda tıkanıklık ne kadar erken ortadan kaldırılsa böbrek etkilenmesinin o denli düzeldiği belirlenmiştir. Bu gözlem insanlarda da doğrudur.

Prenatal tanının gelişmesi ve hastalıkların tabii seyirlerinin giderek daha iyi anlaşılması sonucu, eskiden ameliyat endikasyonu konulan bir kısım hastada, hidronefrozun gerçek tıkanıklık olmaksızın sadece dilatasyona bağlı olduğu ve böbrek hasarına neden olmadığı anlaşılmıştır. Spontan düzelenlerin bir bölümünün de giderek düzelen kısmi tıkanıklık durumlarında olduğu düşünülebilir.

ÜST ÜRİNER SİSTEM TIKANIKLIKLARI

Her hidronefroz obstrüksiyon varlığını göstermez. Fetal hayatta böbrekleri etkilemeyen dilatasyonlar gelişebilmektedir. Önemli olan hangi dilatasyonun obstrüksiyona sekonder olduğunun ortaya konmasıdır. Bu ayrımı yapabilmek için bu işle ilgili hekimlerin gayretleri, hidronefrozların tabii seyirlerinin anlaşılmasına ve böbrek fonksiyon kaybına yol açabilecek hidronefrozların tanınmasına yönelmiştir. Burada hidronefrozun ciddi olması ve erken gestasyonel çağda ortaya çıkışı önemli kötü prognoz kriterleri olarak belirlenmiştir.

Pelviüreterik bileşke obstrüksiyonu (PUBO) prenatal hidronefrozların en sık nedenidir. İkinci sıklıkta veziköüreteral reflü (VUR) gelir. Veziköüreteral bileşke obstrüksiyonları (VUBO) üçüncü sıklıktadır.

Prenatal hidronefrozlu hastalar postnatal dönemde vakit kaybetmeden incelenmelidir. Ancak ilk 3 gün yenidoğan böbreğinin az idrar çıkardığı bilindiği için, iyimser yönde yanıtıcı sonuçlardan kaçınmak amacıyla,

postnatal ilk ultrasonografi (US) için 3 gün beklenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Prenatal hidronefrozu hastaların yaklaşık 1/3 inde neden VUR olduğu için, ayrıca VUR ile PUBO ve VUBO birlikteliği de % 5- 10 kadar hastada olabildiği için, İşeme sistografisi (MCU, Miksiyon Sistoüretrografisi) istenecek ikinci tetkik olmalıdır. Bazı ekoller her hidronefrozu hastada invazif olan MCU tetkiki yapılmasını istemezler. Ancak bilateral hidronefroz, ureter dilatasyonu, çift sistem kuşkusuna yol açan küçük veya büyük böbrek, multikistik displazi, infravezikal obstrüksiyon mesanesi varlığında MCU yapılmasını isterler. Bizim klinik uygulamamız da bu yöndedir. Bundan sonraki safhada yapılacak olan araştırma her iki böbreğin relatif böbrek fonksiyonlarının ve tıkanıklığın derecesinin ortaya konmasıdır. Bu amaçla böbrek sintigrafisi ve diüretikli renografi yapılır.

Özellikle diüretikli renografinin standardizasyonu çok zordur. Bu nedenle klinik uygulamamızda statik böbrek sintigrafisi ile relatif fonksiyonların takibine daha çok önem vermeye başladık. Tc 99 m - Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile yapılan ve kortikal fonksiyonlar hakkında en doğru bilgileri elde ettiğimiz bu yöntem bebeklerde 2. haftadan itibaren kullanılabilir.

Her dilate sistemin obstrüksiyona sekonder olarak ortaya çıktığının düşünüldüğü ve obstrüksiyon olmaksızın dilatasyon olabileceği kavramının yerleşmediği eski yıllarda hidronefrozların büyük bir çoğunluğu cerrahi olarak tedavi edilmekteydi. Prenatal ultrasonografi ile takip sayesinde hastalıkların tabii seyirlerinin anlaşılmasıyla cerrahi oranları düşmüştür. Öte yandan renal fonksiyonların, ameliyat gerektiren olgularda erken cerrahi karara bağlı olarak düzeme şansının çok arttığı bilgisini de gözardı edemeyiz. Özellikle ilk 1 yaş içinde ameliyat edilerek obstrüksiyon sorunu ortadan kaldırılan çocuklarda fonksiyonların geri dönme şansı fazladır. Gereksiz ameliyatları önlemek ve gerekli olanları zamanında yapabilmek için ihtiyacımız olan bilgi, obstrüksiyonun nasıl tam belirleneceği hususudur.

Obstrüksiyonun şu anki tanımı: “böbrek fonksiyon kaybına neden olan akım güçlüğü” olarak kabul edilirse, ameliyat endikasyonunun böbrek fonksiyonlarında kayıp saptanan veya kayıp riskinin net olarak ortaya konduğu hastalar olduğu söylenebilir. Birbirini takip eden DMSA sintigrafilerinde fonksiyon kaybının saptanması, yine birbirini takip eden ultrasonografilerde dilatasyonun belirgin olarak artması, ya da takip sırasında taş oluşumu, enfeksiyon ve renal kolik gibi stazı ortaya koyan belirti ve bulguların ortaya çıkması ile cerrahi endikasyon konmalıdır. Pelviüreterik bileşke obstrüksiyonlarında dilatasyon saptanan hastaların yaklaşık % 30’unda, veziköüreteral bileşke obstrüksiyonlarında ise yaklaşık % 15 kadar hastada cerrahi tedavi gerekli olmaktadır.

Konzervatif takip ve tedavi kararı alınan hastalarda antibiyotik profilaksisi ve erkek bebeklerde profilaktik sünnet pediatrik ürologların bir çoğu tarafından uygulanmaktadır.

ALT ÜRİNER SİSTEM TIKANIKLIKLARI

Giriş bölümünde belirtildiği gibi alt üriner sistem tıkanıklıklarına daha az rastlansa da böbrek ve akciğer fonksiyonları üzerine hayati tehdit edici etkilerinin çok daha fazla olması nedeniyle takip ve tedavilerinde daha çok problem yaşanır. Son dönem böbrek yetmezliğine giren 4 yaş altı çocukların % 90’ından fazlası erkektir ve büyük çoğunluğu posterior üretral valv (PUV) hastasıdır.

Prenatal dönemde bilateral massif VUR ve megasistis, megaüreter- intestinal hipoperistalsis birlikteliğinden ayırmak gerekir. Bilateral simetrik hidroüreteronefroz, belirgin mesane distansiyonu ve kalınlaşmış mesane duvarı varlığında PUV ihtimali daha fazladır. Bebeğin erkek olduğu da saptanmışsa aksi ispat edilene kadar PUV düşünmek doğru bir yaklaşım olur. İntrauterin dönemde böbreklerde artmış ekojenite, dilate posterior üretranın görülmesi ve oligohidramnios varsa ve bunlar erken görülmüşse prognoz kötüdür.

Valvin proksimalindeki üretra bölümü dilate ve elonge olur, hatta burada staza uğrayan idrarın vesicula seminales ve duktus deferenslere reflüsü olabilir. Mesane boynu hem hipertrofiye hem de öne deplasidir. Sistoskopide çoğunlukla açık durumdadır.

Mesane çıkış obstrüksiyonu, gelişmekte olan mesanede etkisi ömür boyu sürebilen fonksiyonel değişikliklere neden olur. Ultrastrüktürel değişikliklere paralel olarak engele karşı çalışan mesanede önce detrusor hipertrofisi ile mesane duvarı kalınlaşır, komplians düşer. Trabekülasyon ve psödodivertiküllerin bulunduğu kalın duvarlı mesaneler ortaya çıkar. Sonraları, muhtemelen hipertrofiye olan mesane boynunun da katkısı ile posterior üretral valv ortadan kaldırılabilir bile myojenik yetmezlik gelişebilir. Hastaların yaklaşık % 20 kadarında, valv mesanesi adı verilen ciddi mesane disfonksiyonu gelişir ve bunların önemli bir bölümünde temiz aralıklı kateterizasyon gerekli olur.

Ciddi PUV hastalarında iki faktör üreter fonksiyonunu da etkiler: Bunlardan birisi VUR, diğeri yüksek basınçlı mesanenin ortaya çıkardığı fonksiyonel obstrüksiyonun üreter boşalmasına olan etkisidir.

PUV'lu hastaların yaklaşık yarısında (% 19-72) vezikoüreteral reflü (VUR) ye rastlanır. VUR, bir kısım hastada anormal üreteral bud gelişimi ve bunun indüklediği ipsilateral primer böbrek displazisi ile birlikte dir. Bu olgular arasında unilateral yüksek dereceli VUR ve ipsilateral böbrek Displazisinin bulunduğu tipik olanına, VURD sendromu adı verilir. Tüm PUV hastaları arasında en kötü prognozlu hastalar, bilateral VUR'lu olanlardır. Primer ve sekonder displazinin yanı sıra zaten mesane disfonksiyonu nedeniyle üriner enfeksiyon riski artan valvli hastalarda, VUR'un varlığıyla böbreklerin tüm korunma mekanizmaları iflas eder. Renal skar gelişimi ve reflü nefropatisi morbiditeyi ileri derecede arttırır. Üretradaki obstrüktif lezyon ortadan kaldırıldıktan sonra VUR'ların büyük bir çoğunluğu zaman içinde ortadan kalkar veya temiz aralıklı kateterizasyon, antikolinerjik tedavi, profilaktik antibiyoterapi, mesane rehabilitasyonu gibi yöntemlerle çoğunlukla cerrahiye gerek kalmadan tedavi edilir.

VUR olmayan olgularda PUV ablasyonundan sonra da dilate olmaya devam eden üreterler varsa, akla gelen ihtimaller içinde birincisi, mesane boş ve dolu iken boşalabilen nonobstrüktif üreter dilatasyonudur. İkinci ihtimal, yüksek basınçlı "valv mesanesi"ne sekonder fonksiyonel obstrüksiyondur. Bu durumda mesane boşken boşalma olur, doluyken olmaz. Üçüncü ihtimal ise detrusorun aşırı hipertrofi ve trabekülasyonu sonucu ortaya çıkabilen anatomik obstrüksiyondur. PUV'da nadiren görülür, bunlarda üreterovezikal bileşke anatomik olarak daraldığında üreter boşalımı, mesane hem boş hem doluyken olmaz.

PUV hastalarının yaklaşık 1/4'inde, erken veya geç böbrek yetmezliği gelişir. Bunun nedenleri; Primer veya sekonder displaziler; VUR nefropatisi; fonksiyonel veya anatomik obstrüksiyona sekonder yüksek basınç, staz ve üriner enfeksiyonlar; hiperfiltrasyon ve glomerulosklerozisidir.

Son 20 yıldaki antenatal tanıdaki gelişmeler bu hastalığın da erken tanısı ve tabii seyri konusunda birçok yeni bilgiye kavuşmamıza yol açmıştır. Amniotik sıvının % 90'ı fetal idrar tarafından oluşturulur. Displazi veya ileri hidronefroz nedeniyle böbrekler intrauterin hayatta yeterince idrar üretmezlerse oligohidramnios oluşur. Ağır olgular intrauterin dönemde ölürlere veya doğanlarda hem böbrek yetmezliği hem de oligohidramniosun bağlı olarak ortaya çıkan pulmoner hipoplazi nedeniyle prognoz kötüdür. Ayrıca bu bebeklerde yine oligohidramniosla bağlı olarak ekstremiteler ve yüz deformiteleri gelişir (Potter sendromu). Prenatal ultrasonografide; bilateral hidroüreteronefroz ve kalın duvarlı, iyi boşalmayan mesane varsa PUV tanısı konur. Yanı sıra oligohidramnios saptanabilir. Tecrübeli ellerde genişlemiş posterior üretra, hatta valvlerin ekojenitesi görülebilir. Böbreklerdeki ekojenite artışı ve kortikomedüller ayırımının ortadan kalkması da prenatal tanıda kolayca saptanan ve böbrek displazisine işaret eden belirtilerdir. Antenatal tanı ne kadar erken konursa (24. haftadan önce) prognoz o kadar kötüdür, çünkü erken tanınan olgular en ağır olanlardır.

Tanı konduğunda, PUV'la birlikte görülen kromozom anomalilerin sıklığı (yaklaşık % 20) nedeniyle karyotip analizi yapılır ve aynı anda mesane aspire edilerek idrar örneği elde edilir. Elde edilen idrar örneğinde sodyum 100 mEq/l'nin, klor 90 mEq/l'nin ve osmolalite 210 mosm/l'nin üzerinde ise böbrek fonksiyonları iyi kabul edilir. Buna karşın fetal idrarda beta2- mikroglobulin'in yüksek olması böbrek fonksiyon bozukluğunun erken bir göstergesidir.

Prenatal tanısı olmayan çocukların önemli bir bölümü doğum sonrası herhangi bir dönemde, üriner enfeksiyon ve sepsis kliniği ile gelir. Dikkatli bir anamnez ve gözlemlerle bu çocukların kesintili ve düşük kalibreli işedikleri anlaşılır. Mesanenin tam boşalamamasına bağlı glob vezikal nadir olmayan bir bulgudur.

Tanıda altın standart "işeme sistoüretrografi"sidir. İşeme sistoüretrografisinde kalın duvarlı, trabeküle mesane, divertiküller ve vezikoüreteral reflü görülebilir. Ayrıca işeme esnasında geniş posterior üretra, bunun distalinde valve ve distalindeki üretraya ait dar bölge görülür. Ultrasonografide: böbrek parenkim ekoları, parenkim incelemeleri, kortikomedüller ayırımının durumu, üreter dilatasyonları, mesane volümü, duvar kalınlığı, trabekülasyon ve divertiküller, rezidüel idrar varlığı ve derecesi anlaşılır. Varsa ürinoma, renal ascites gibi komplikasyonlar görülür. Sintigrafik incelemeler ile böbreklerin relatif fonksiyon düzeyleri ve harabiyetin derecesi anlaşılır. PUV'lu hastaların infravezikal obstrüksiyonları ortadan kaldırıldıktan sonra orta ve uzun vadede mesane fonksiyonlarını yakından takip etmek gerekir. Bu nedenle ortalama iki yılda bir ürodinamik çalışmalar yapılmalıdır. Sistoskopi tanı, tedavi ve takip için kaçınılmazdır ve çoğunlukla birkaç kez gerekir.

Tanı yaşı ve renal hasarın derecesi tedavi planını etkiler. Prenatal dönemde oligohidramnioslu olgularda perkütan vezikoamniotik şant uygulamaları, fetoskopik valv ablasyonu, fetoskopik veya açık cerrahi ile vezikostomi ya da bilateral üreterokutaneostomi yapılabilir.

Postnatal dönemde üriner sepsis, dehidratasyon, elektrolit ve asit-baz dengesi bozukluğu ile karşımıza gelen hastalarda, acilen mesane drenajı ile birlikte öncelikle bu bozukluklar düzeltilir. Hasta stabilize edilerek anesteziye hazır hale getirilir (5-15 gün).

Cerrahi tedavinin amacı; kalıcı kateter olmaksızın üriner sistemin düşük basınçta rezidüsüz boşalmasının sağlanması ve üriner enfeksiyonların önüne geçilmesidir.

Üç temel cerrahi yaklaşım; Primer endoskopik valv ablasyonu, vezikostomi ve üst üriner sistemin stomalaştırılmasıdır.

Primer valv ablasyonunda sistoskopi aracılığıyla ya koterizasyonla veya soğuk bıçakla valv, saat 5, 7 ve 12 hizalarından kesilir. Stabil hastalarda tercih edilen yöntemdir. Stabilize edilemeyen hastalarda, prematüre ve düşük doğum kilolu bebeklerde, sistoskopun giremediği dar üretral hastalarda, bilateral masif reflülü hastalarda vezikostomi doğru bir seçimdir. Proksimal üreterostomi ile drenaj, diğer tedavi yöntemleri uygulanmasına karşın enfeksiyonla baş edilemeyen, büyük paraüreteral divertikülü veya iyi boşalamayan geniş üreterleri olan ya da ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda primer tercih olmalıdır.

İnfravezikal anatomik obstrüksiyonu ortadan kaldırılan PUV'lu hastalarda üst sistemin bozulmaması için mesane fonksiyonlarını yakından takip etmek gerekir. Düşük basınçta depolayan ve yine düşük basınçta ve rezidüsüz boşaltan bir mesane fonksiyonu hedeflenir. Bu amaca yönelik olarak üroterapi, antikolinerjik ilaçlar, TAK (temiz aralıklı kateterizasyon), antibiyotik profilaksisi, alfa- adrenerjik ilaçlar değişik kombinasyonlarda medikal tedavi olarak uygulanır. Medikal tedavilerle düzeltilemeyen aşırı hipokomplan, instabil valv mesanelerinde üst sistem etkilenmesinin önüne geçmenin ve sosyal kontinansa ulaşmanın tek yolu mesane ogmentasyonu olabilir. Daha az sayıda hastada üreter reimplantasyonu, nefrektomi ve böbrek transplantasyonu gibi cerrahi girişimler gerekli olur.

Üç adet önemli kötü prognoz kriteri belirlenmiştir: 1. Hastalığın 1 yaş öncesi prezentasyonu, 2. Hastalık teşhis edildiğinde bilateral VUR varlığı, 3. Beş yaşına gelindiğinde halen devam eden gündüz idrar inkontinansı. Bir yaşına gelindiğinde serum kreatinin değerlerinin 1 mg/dl'nin üzerinde seyrettiği hastalar da kötü prognozlu olarak kabul edilirler.

Posterior üretral valv hastaları her biri ayrı strateji gerektiren zor hastalardır. Prenatal dönemdeki yazgıları böbrek yetmezliği ile doğmalarına neden olmadıysa, doğru planlanan bir tedavi ile toplumda normal birer insan olarak yaşamlarını sürdürürler.

PERİNATAL OTOPSİ

Esin Kotiloğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ekotilkaraa@yahoo.com

Tüm dünyada, perinatal otopsi oranları nispeten daha az oranda olmakla beraber, medikal otopsi oranı düşmektedir. Bu eğilimi tersine çevirmek üzere klinikopatolojik toplantılarla otopsi bulgularının önemini ortaya konması, tıp eğitimi sırasında otopsi konusuna yeterince yer verilmesi, gerek otopsi izni alınırken gerekse sonuçlar bildirilirken aile ile onlara yeterli bilgi verebilecek deneyimli birinin konuşması gibi öneriler sıralanmaktadır. Perinatal otopsi oranının %75'in altında olması kabul edilemez ve ideal olarak otopsi oranının %100'e varması istenmektedir.

Fetus ve infantların postmortem incelenmesi esasına dayanan *perinatal otopsilerin hedef ve amaçlarının* önemli bir kısmı genel otopsi hedefleri ile örtüşür:

1. ölüm nedenini saptamak,
2. hastalığı ve klinik seyri anlamak / aydınlatmak (klinik tanılarının tartışılması),
3. epidemiyolojik çalışmalar ve kalite kontrolü için veri tabanı oluşturmak,
4. tıp eğitimi ve araştırmalar,
5. sevilen bir kişinin kaybından sonra acıları dindirici / hafifletici bilgi temin etmek.

Bunlara ek olarak fetal otopsilerde 2 önemli soruya daha cevap aranmaktadır:

A- Sonraki gebeliklerde tekrarlama riski nedir?

B- Erken tanı ve tedavi için sunulabilecek seçenekler nelerdir?

Sadece bu son iki soru dikkate alındığında bile multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliği ortaya çıkmaktadır: hastayı aydınlatıcı rol alabilecek klinik genetisyen ile ilerideki uygulamaları yapacak kadın-doğum uzmanı ve / veya perinatalog, son dönemlerin gelişmeleri göz önüne alınırsa bir fetal cerrah.

Günümüzde **prenatal tanı**, giderek artan bir uygulama alanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla USG, biyokimyasal, sitogenetik veya moleküler yöntemler gibi pek çok teknikten yararlanılmaktadır. Son zamanlarda USG'nin tanısal değeri 3 boyutlu tekniklerle veya transvajinal kullanımla arttırılmaya çalışılmaktadır.^{1,2}

MRI veya CT gibi daha ileri radyolojik tekniklerin prenatal tanıdaki yeri ise halen tartışılmaktadır. MRI ve CT ile en güvenilir sonuçlar, SSS malformasyonları ile ilgili olarak gözlenmiştir.³ Ayrıca iskelet displazileri ile ilgili bir çalışmada MRI'nın, USG ile birlikte kullanıldığında kesin tanı verilebildiği bildirilmiştir.⁴ Ancak histomorfolojik inceleme olmaksızın hatta moleküler genetik yöntemlerle birleştirilmeksizin pek çok iskelet displazisine kesin tanı konulamayacağı kabul gören bir gerçektir.

Prenatal tanı yöntemlerinde ilerlemeler kaydedilmiş olmakla beraber bu yöntemlerin **kalite kontrolünün** yapılması gereklidir; çünkü prenatal tanı sonucuna göre gebelik sonlandırma kararı verilebilmektedir.⁵ Çoğu merkezde sonlandırma kararı kadın-doğum uzmanı-klinik genetisyen-radyolog ve pediatrik patologdan oluşan bir ekip tarafından verilmektedir.

Yukarıda *sözü edilen tekniklerle* otopsi sonuçları karşılaştırıldığında, söz konusu tekniklerle majör bulguların %75-93'i minör bulguların ise sadece %18'i saptanabilmektedir.^{3,6,7} Bu sonuçlarda çalışılan merkezin büyüklüğü

ve uygulayıcının sahip olduğu deneyim de kuşkusuz önemli bir rol oynamaktadır. Perinatal otopsilerin %14-51 oranında önemli **yeni bilgi sağladığı** ve %10-20,3'ünde diğer yöntemlerle konulan **tanının değiştiği** gözlenmiştir.⁸⁻¹¹ Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu değerler sırası ile %67,8 ve %32,2'dir.¹² Özetlemek istersek, yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, halen daha otopsinin (fetal patolojinin) "**altın standart**" olduğunu ortaya koymaktadır.¹³

İdeal bir postmortem inceleme aşağıdaki bilgi ve araştırmaları gerektirir: ()*

1. anne ve bebeğe ait tüm klinik bilgiler, özellikle gebelik ve doğumla ilgili veriler elde edilmelidir (tercihan ilgili klinisyen ile patoloğun vakayı tartışması). Bu bilgiler ışığında vaka için gerekli ek inceleme yöntemlerini kararlaştırmak.
2. otopsi izin belgesi (20 gebelik haftasından büyük fetuslar için),
3. tüm vücut için ön-arka ve yan radyolojik inceleme,
4. ölçümler (vücut ağırlığı, boy, oturma boyu, baş ve göğüs çevresi, ayak tabanı uzunluğu, organ ağırlıkları),
5. Dış inceleme (pozitif bulgu varsa ör. anomalili fetuslarda fotoğraf çekilmesi önerilir),
6. İç inceleme (küçük yapıları dikkatle incelemek, beklenmedik bulgulara hazırlıklı olmak),
7. Ek incelemeler (mikrobiyoloji, viroloji, biyokimya, sitogenetik, ani dondurma vb.)
8. Mikroskopik inceleme için *tüm dokuların* sistemik bir şekilde örneklenmesi,
9. Fetus ve yenidoğan vakalarında *plasentanın* incelemesi (makroskopik ve mikroskopik),
10. Otopsi raporunun tamamlanması (rapor makroskopik, histolojik inceleme ve yapılan diğer tetkiklerin sonuçlarını, klinikopatolojik korelasyonu, bulguların özetini ve sonucu ve perinatal ölüm nedenlerinin klasifikasyonunu içermelidir),
11. Klinikopatolojik toplantılar veya mortalite toplantıları.

()*: Fetus ve plasenta, maserasyon derecesi ne olursa olsun plastik bir kaba veya torbaya konularak patoloğa iletilmelidir. Tercihan hiçbir fizikatif kullanılmamalıdır. Ancak ulaştırılacak perinatal / fetal patoloğ çok uzak mesafelerde ise tamponlanmış formalin içine konulabilir. Bu taktirde fetus ve plasentanın postürel artefaktlar (ör. fetus ekstremitelelerinin aldığı şekiller) kazanmaması için azami özen gösterilmeli ve uygun büyüklükteki kaplar seçilmelidir. İleri derecede masere ve bu nedenle de çok çabuk parçalanabilecek fetuslar 24-48 saat tespit edildikten sonra otopsi yapılabilir. Tespit işlemi öncesinde boşlukların açılmasında fayda vardır.

Fetal patolojide hedef, gebelik ve doğum ile ilgili prosesleri açığa kavuşturmak, gestasyonel yaşı tahmin etmek, fetusun gelişmesini dökümanete etmek, altta yatan anomalileri saptamak ve maternal-fetal tedavilerin sonuçları ile ilgili bilgi vermektir. Fetal cerrahi girişimler arttıkça fetal patolojinin iş yükü de artacaktır.

Fetal otopsilerin yüksek standardlı tekniklerin uygulanabildiği merkezlerde pediatrik patoloğlar tarafından yapılması önemlidir. Otopsiyi yapan kişi pediatrik / perinatal patoloji konusunda uzmanlaşmış bir patoloğ olduğu taktirde daha fazla ve tatminkar bilgi elde edilebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Tüm çabalara ve değişik tekniklerin kullanılmasına rağmen fetal / perinatal otopsiler sonrasında kesin tanıya ulaşılamayan vakalar olduğu bilinmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki fetal otopsi sonucunda elde edilen "negatif" bulgu da değerli bir sonuçtur. Bir başka deyişle, bilinen ve saptanabilen patolojik durumlarla anatomik malformasyonların bulunmadığını söyleyebilmek, otopsinin hedefine büyük oranda ulaştığı anlamını taşır. Ayrıca masere fetusların otopsisindeki kısıtlılıkları ve artefaktları bilmek, gerek klinisyen gerek patoloğun beklentisini daha gerçekçi kılacaktır. Ölüdoğumlardan oluşan 139 vakalık bir seride kesin ölüm nedeni %19,4 ve olası ölüm nedeni %36,3 vakada verilebilirken %44,3 vaka sonuçsuz kalmıştır.¹⁸ Plasentanın da fetus ile beraber incelenmesi tanı oranını arttırmaktadır. Perinatal ölümleri de kapsayan 341 vakalık bir başka seride **plasentanın incelenmesi** vakaların yarısında kesin tanıya ulaşmada önemli rol oynamıştır.¹⁹

PLASENTA, gelişimi itibarıyla fetal bir doku ve fonksiyonu itibarı ile de föto-plasental birim olarak adlandırılabilir denli fetusun gelişiminde direk ve hayati rol oynayan bir organdır. Bu nedenle fetal / perinatal otopsilerin bütünüleyici bir parçasıdır ve mutlaka incelenmelidir. Burada sadece plasentada gözlenebilen patolojilerin ana başlıkları verilecektir:

1. Maternal hastalıklara ait olanlar:
 - a. annenin sistemik hastalıkları Ör. Lupus eritematozus
 - b. gebelik sırasında gelişen hastalıklar Ör. Eklampsi
1. Fetal hastalıklara ait olanlar Ör. Depo hastalıkları
2. Travay ve doğum ilişkili patolojiler, Ör. Plasenta previa
3. Göbek kordunu ve fetal zarlara ait patolojiler, Ör. Kısa kord, amniyonit
4. Primer lezyonlar. Ör. koranjion

Fetal / perinatal otopsilerde karşılaşılan fetal problemler başlıca şu şekilde sınıflandırabilir:

1. Ölüdoğum,
 2. İmmatürite / prematürite ile ilgili problemler,
 3. Perinatal asfiksi,
 4. Enfeksiyonlar,
 5. Metabolik hastalıklar,
 6. Konjenital / kromozomal anomaliler.
 7. Çoğul gebelikler
- Burada klinikopatolojik önemi olan birkaç başlık incelenecektir.

İNTRAUTERİN ÖLÜM NEDENLERİ: ()**

1. Koryoamniyonit
2. Asfiksi
3. Abruptio placenta
4. Majör anomaliler
5. Kromozomal defektler
6. İleri derecede intrauterin gelişme geriliği
7. Plasentada yaygın enfarkt
8. Hidrops fetalis
9. Subependimal kanama
10. Amniyotik band sekansı
11. İkizlerde transfüzyon

*(**): Genel yaklaşım, 11-19 gebelik haftasını kapsayan fetal ölümleri immatür fetus yani yaşamla bağdaşmayacak fetal ölümler; 20 gebelik haftası ve üstünü ise ölü doğumlar olarak adlandırma şeklindedir.*

FETAL HİDROPS ve NEDENLERİ

A. İmmün hidrops fetalis: Rh vb. kan uyumsuzlukları.

B. İmmün olmayan hidrops fetalis

Anneler Rh pozitif kan grubuna sahiptir ve ilk gebelikleridir.

1. Bebeğe ait patolojiler:
 - a. konjenital enfeksiyonlar
 - b. kardiyovasküler hastalıklar (yapısal veya fonksiyonel)
 - c. kromozomal anomaliler
 - d. Toraks içi kitleler

- e. Genito-üriner malformasyonlar
- f. İskelet sistemi hastalıkları Ör. Akondrogezi
- g. Gastro-intestinal sistem malformasyonları
- h. Tümörler Ör. Nöroblastom
- i. Metabolik hastalıklar Ör. İnfantil Gaucher
2. Anneye ait hastalıklar
 - a. Kontrol edilemeyen diabet
 - b. Konektif doku hastalıkları
 - c. Koryokarsinom
3. Hematolojik sorunlar
 - a. Kalıtsal kan hastalıkları Ör. Alfa talasemi
 - b. Edinsel problemler Ör. Föto-maternal kanama
4. Plasentaya ait patolojiler
5. Nedeni bilinmeyenler

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

1. Simetrik / hipoplastik tip: Kısa vadede gelişmiştir ve organ ağırlıklarının birbirlerine göre oranları değişmemiştir. Nedenleri arasında fetal enfeksiyonlar (ör. CMV, toksoplazma), kromozomal bozukluklar (ör. trizomi) ve metabolik hastalıklar (ör. gangliodosis) sayılabilir.

2. Asimetrik / beslenme bozukluğuna bağlı tip: Uzun vadede gelişir ve organ ağırlıkları oranı beyin lehine bozulmuştur. Ör. beyin karaciğer oranı 4-6:1 olur. Nedenleri arasında utero-plasental perfüzyonun azalması (ör. preeklampsi, DM) ve annenin yeterince beslenemediği durumlar (ör. alkol kullanımı) sayılabilir.

MASERASYONUN DERECELENDİRİLMESİ

Hafif: Haşlanmışçasına kırmızısı bir deri rengi ve deri yüzeyinde sıyrılmalar.

Orta: Deri yüzeyinde yaygın sıyrılmalar, göğüs ve karın boşluklarında kırmızı renkli seröz effüzyonlar.

Şiddetli: Yeşil / sarı-kahverengi karaciğer, kalsifikasyonlar, yoğun/kahverengi effüzyonlar, bazen mumifikasyon.

Kaynaklar

1. Xu HX, Zhang QP, Lu MD, Xiao XT. Comparison of two-dimensional and three-dimensional sonography in evaluating fetal malformations. J Clin Ultrasound 30: 515-525, 2002
2. Bronshtein M, Zimmer EZ. The sonographic approach to the detection of fetal cardiac anomalies in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 19: 360-365, 2002
3. Griffiths PD, Variend D, Evans M, Jones A, Wilkinson ID, Paley MN, Whitby E. Postmortem MR imaging of the fetal and stillborn central nervous system. Am J Neuroradiol 24: 22-27, 2003
4. Ueno K, Tanaka M, Miyakoshi K, Zhao C, Shinmoto H, Nishimura G, Yoshimura Y. Prenatal diagnosis of atelosteogenesis type I at 21 weeks' gestation. Prenat Diagn Prenat Diagn 22: 1071-1075, 2002
5. Tennstedt C, Vogel M. Autopsy of the fetus. Proposed investigatory strategy as a decision aid in the autopsy of fetuses with special conditions. Pathologie 21:383-387, 2000
6. Yeo L, Guzman ER, Shen-Schwarz S, Walters C, Vintzileos AM. Value of a complete sonographic survey in detecting fetal abnormalities: correlation with perinatal autopsy. J Ultrasound Med 21: 501-510, 2002
7. Chescheir NC, Reitnauer PJ. A comparative study of prenatal diagnosis and perinatal autopsy. J Ultrasound Med 13: 451-456, 1994
8. Cox P, Scott R. Perinatal pathology in 2001. Arch Dis Child 84: 457-458, 2001
9. Laussel-Riera A, Devisme L, Manouvrier-Hanu S, Puech F, Robert Y, Gosselin B. Value of fetopathological examination in medical abortions: comparison of prenatal diagnosis and autopsy results of 300 fetuses Ann Pathol 20: 549-557, 2000
10. Kaiser L, Vizer M, Arany A, Veszpremi B. Correlation of prenatal clinical findings with those observed in fetalautopsies: pathological approach. Prenat Diagn 20:970-975, 2000
11. Cartledge PHT, Dawson AT, Stewart JH, Vujani GM. Value and quality of perinatal and infant postmortem examinations: cohort analysis of 400 consecutive deaths. BMJ 310: 155-158, 1995

12. Taşdelen E, Aksoy F, Arvas A, Berk Y, Ataoğlu N, Dervişoğlu S, Ilter O. Causes of fetal and neonatal death. Turk J Pediatr 37: 201-207, 1995
13. Huisman TA, Wissler J, Stallmach T, Krestin GP, Huch R, Kubik-Huch RA. MR autopsy in fetuses. Fetal Diagn Ther 17: 58-64, 2002
14. Genest Dr, Singer DB. Estimating the time of death in stillborn fetuses: III. External fetal examination . a study of 86 stillborns. Obstet Gynecol 80: 593-600, 1992
15. Royal College of Paediatrics and Child Health: The Future of Paediatric Pathology Services – Report of a joint working party, March 2002
16. CESDI, Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy. 1999 – 6th Annual Report. Published by Maternal and Child Health Research Consortium
17. Vujanic GM, Carlidge PHT, Stewart JH. Improving the quality of perinatal and infant necropsy examinations: a follow up study. J Clin Pathol 51: 850-853, 1998
18. Hefler LA, Hersh DR, Moore PJ, Gregg AR. Clinical value of postnatal autopsy and genetics consultation in fetal death. Am J Med Genet 104: 165-168, 2001
19. Larsen LG, Graem N. Morphological findings and value of placental examination at fetal and perinatal autopsy. APMIS 107: 337-345, 1999

Başvuru Kitapları

1. Dimmick JE, Kalousek DK. Developmental Pathology of the Embryo and Fetus. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1992
2. Wigglesworth JS, Singer DB. Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. 2nd Ed. Massachusetts, Blackwell Science Inc., 1998
3. Keeling JW. Fetal and Neonatal Pathology. 3rd Ed. London Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2001
4. Bernirschke K, Kaufmann P. Pathology of the Human Placenta. 4th Ed. New York Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2000
5. Berry CL. Paediatric Pathology. 3rd Ed. London Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1996
6. Gilbert-Barnes E. Potter's Pathology of the Fetus and Infant. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc., 1997
7. Stocker JT, Dehner LP. Pediatric Pathology. Philadelphia, Lippincott Co., 1992
8. Dehner LP. Pediatric Surgical Pathology. 2nd Ed. Baltimore Hong Kong London Sydney, Williams & Wilkins, 1987
9. Becker MJ, Becker AE. Pathology of Late Stillbirth. Edinburgh London Melbourne New York, Churchill Livingstone, 1989

TOKSOPLAZMA: TARAMALI MIYIZ?

Ruşen Atmaca

Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Doğum Bölümü, Malatya, Türkiye

rusen@yahoo.com

Toksoplazma gebelik sırasında fetüste potansiyel olarak ciddi problem yaratabilecek protozoal bir parazittir. Kuru kedi dışkısı, kontamine toprak, kontamine su, çığ ve iyi pişmemiş et, toksoplazma ookistlerinin insana geçişine neden olan faktörlerdir. İnsan, toksoplazma için ara konaktır ve insanda enfeksiyon genellikle asemptomatik bir şekilde geçirilir. Ookistler insana geçtiğinde mikroorganizma hayat siklusunu tamamlayamaz ve ookistten canlı parazit oluşamaz. Bunun yerine immün sistem uyarılır ve ookist doku içinde sınırlandırılır. Bu yapıya kistozoid denir. Gebelik sırasında pirimer enfeksiyonla karşılaşan kadında, eğer daha önceden bir immünizasyon olmamışsa bu ookistlerin fetüse geçip konjenital enfeksiyon oluşturma riski bulunmaktadır. Fetal enfeksiyon oluşma riski, gebelik haftası ilerledikçe artar. Fakat neyse ki gebelik haftası ilerledikçe etkilenen fetüste sekel ihtimali azalır.

İntrauterin enfeksiyon geçiren fetüsler, uzun dönemde sensoryal kayıplar, gelişme gerilikleri, mental gerilikler ve SSS hastalıkları riskiyle karşı karşıyadır. Koryoretinit, intrakranial kalsifikasyonlar ve hidrosefali klasik triad olarak bilinir. Fetal enfeksiyondan sonra 4 klinik durumdan birisi gelişir;

- Subklinik enfeksiyon
- Semptomatik neonatal hastalık
- Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan hafif-şiddetli hastalık
- Çocukluk veya adölesan dönem sekelleri

Konjenital enfeksiyon prevalansı coğrafik bölgelere, kültürel alışkanlıklara ve hijyen kurallarına göre büyük değişiklik gösterir. Norveç, Belçika, Fransa'da 2–3/1000 canlı doğumda, ABD'de 1/10000 canlı doğumda görülür. Türkiye'deki prevalans hakkında kesin bir bilgi olmamasına rağmen gebe kadınlarda %0.7 ile %2.48 arasında serokonversiyon oranları çeşitli yazılarda bildirilmiştir.

Ülkemizde doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma insidansı %12.6–86 arasında değişmektedir ve bölgeler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Dünyadaki doğurganlık çağındaki kadınlarda toksoplazma insidansı ise ülkelere göre %3 ile %73 arasında değişmektedir. ABD'de gebe kadınlarda seroprevalans %14–23, İsrail'de gebe kadınlarda seroprevalans %13–30, İsrail'in Arap kesiminde %49–74 iken konjenital toksoplazma insidansı 1/1000–1/10000 canlı doğum olarak bildirilmiştir. Türkiye'de ise bölgesel farklılıklara bağlı olarak %31 ile %59.2 arasında değerler görülmektedir.

Konjenital toksoplazma enfeksiyonları asemptomatik olduklarından, etkilenmiş gebeliklerin teşhis edilmesi problem yaratmaktadır. Bu yüzden kitle taraması uygun bir yaklaşım olarak görülebilir ve konjenital toksoplazma enfeksiyonlarının kesin çözümüdür. Fakat bu yaklaşımda iki noktaya dikkat etmek gerekmektedir; tarama testinin tanısallık güvenirliliği ve prevalansı farklılıklar gösteren bölgelerde tarama testlerinin etkinliği.

Konjenital toksoplazma taraması için maternal immün seroloji testleri kullanılmaktadır. ELISA, hemagglütinasyon ve immünfloresan antikor testleri en sık kullanılan yöntemlerdir.

IgM oluştuğundan sonra bir yıl kadar kanda tespit edilebilir. Bu yüzden IgM pozitif bulunduğunda bunun o sırada geçirilmiş bir enfeksiyona mı yoksa 1 yıl içinde geçirilmiş bir enfeksiyona mı ait olduğunun belirlenmesi

gerekmektedir. Bunun için ya 3 hafta sonra tekrar titre tayini yapmak veya Toksoplazma IgA, IgE, AC/HS gibi yalnızca referans laboratuvarlarda yapılabilen karmaşık ve pahalı testlere ihtiyaç vardır. Bu yüzden IgM'nin pozitif olması beraberinde bir dizi sorunu da getirmektedir. Bu açıdan bakıldığında en değerli bulgu IgM nin negatifliğidir.

CDC, ABD'de en sık kullanılan 6 ELISA testini incelediğinde bunların sensitivitesini %93–100 ve spesivitesini %77.5–99 arasında bulmuştur. Bu yüzden bazı kişiler ya kaçırılacak ya da yanlış teşhis edilecektir. Spesivitesi düşük bir testin kitle taramasında kullanılması ciddi sorunlar doğuracaktır. Bunun yanında IgM pozitifliği saptanan bir gebede yoğun bir anksiyetenin başlayacağı da unutulmamalıdır.

Konjenital toksoplazma için kitle taraması için 3 yaklaşım vardır.

1. Doğumda bütün bebekleri taramak

2. Gebelikte seronegatif kadınları tekrarlayan testlerle takip

3. Pirimer enfeksiyon geçirmesinden şüphelenilen gebelerde tarama yapmak

1. Doğumda bütün bebekleri taramak: Bu yöntemin bazı olumsuzlukları var

- Fetüsün immatür bağışıklık sistemi antikor oluşumunu geciktirir
- IgM kitlerinin sensitivite ve spesivitesi düşük. Enfekte bebekler atlanabilir, gereksiz tedavi verilebilir
- Bebeklerin taraması ile prenatal tedavi fırsatı kaçar
- Bu yöntemin maliyet-yarar analizi yapılmamış

2. Gebelikte seronegatif kadınları tekrarlayan testlerle takip: Muhtemelen en duyarlı yaklaşım. Fakat zaman ve maliyeti çok.

• Bu tarama programı 1975–76 yıllarında Fransa ve Avusturya'da yüksek prevalans nedeni ile yapıldı ve hastalık insidansını düşürmüştür.

- İlk antenatal vizite tarama yapılmış
- Seronegatif gebeler her trimesterde tekrar taranmış
- Korunma yöntemleri anlatılmış
- Fetal enfeksiyon varlığında tedavi verilmiş
- Bu yöntemle fetal sekel oranı %20'den %3,5'a düşmüş
- Finlandiya'da maliyet-etkinlik analizi yapıldı
- Finlandiya'da konjenital toksoplazma prevalansı düşük
- Her gebeye düşen konjenital toksoplazma maliyeti tarama yapılanlarda 95\$, yapılmayanlarda 128\$ olarak bulunmuş

3. Pirimer enfeksiyon geçirmesinden şüphelenilen gebelerde tarama yapmak:

- Akut toksoplazma semptomları olan ve USG de fetal enfeksiyon bulguları olan gebelerde tarama yapmak
- Akut enfeksiyon saptanınca PCR ile doğrulama yapılmış
- Bu yöntemin zayıflıkları var
- Gebelikte enfeksiyon asemptomatiktir
- Enfekte fetüslerde USG bulgusu her zaman yoktur
- IgM bazen 1 yıldan uzun süre kanda bulunabilir
- Erken gebelik haftasında kesin fetal test için amniosentez yapılamaz ve yanlış pozitif testler gereksiz anksiyete, gereksiz tedavi veya abortusa neden olabilir

Tarama testlerinin uygulanabilirliğindeki bir diğer nokta da hastalığın o toplumdaki prevalansıdır. Konjenital toksoplazma prevalansı kültürel davranış ve yaşam koşulları ile bağlantılıdır. Sadece kedilerle temas değil, enfekte ürünlerin pişirilmeden veya yıkanmadan yenmesi de enfeksiyonun bulaşmasına neden olmaktadır.

Paris'te prevalans %51-71 arasında değişmektedir. Bunun nedeni de burada yaşayanların çiğ et tüketmeleri ve kedi beslemeleridir. Norveç, Belçika ve Fransa'da konjenital toksoplazma prevalansı 2-3/1000 iken ABD'de bu oran 1/10000 dir. Fransa'daki bu nispeten yüksek prevalanstan dolayı 1976 yılından beri tarama yapılması önerilmektedir.

ABD'deki düşük prevalansın etkisi Bader'in çalışmasında açıkça gösterilmiştir. Bu çalışmada 3 farklı yaklaşım şekli incelenmiştir. Tarama yapmamak, riskli gruba (toksoplazma enfeksiyonu semptomları ve USG'de fetal enfeksiyon şüphesi) tarama yapmak ve herkese tarama yapmak. ABD'de yılda 4 milyon doğum olduğu göz önüne alındığında Bader'in tahminlerine göre tarama yapılmaz ise 2417 bebek konjenital toksoplazma enfeksiyonu ile doğacaktır (Bunların büyük bir kısmı hafif şiddette enfeksiyon geçirecekler). Riskli grup taranırsa 2358 bebek konjenital toksoplazma enfeksiyonu ile doğacaktır. Herkese tarama yapıp tarama Pozitif gelen gebelikler sonlandırıldığında ise 1983 bebek konjenital toksoplazma enfeksiyonu ile doğacaktır. Bu çalışmada herkese tarama yapmanın konjenital toksoplazma enfeksiyonu ile doğacak bebek sayısında azalmaya yol açtığı görülmesine rağmen göz ardı edilemeyecek bir nokta ise, tarama pozitif gebelikleri sonlandırdığımızda, 1 etkilenmiş bebeği önlemek için 12 normal fetüsün abortusunun gerektiğidir.

Bader modelinde ABD'deki prevalansın düşük olmasının sonuçları açıkça görülmektedir. Bu analizde kullanılan testlerin sensitivite ve spesivitesi %95 olarak bulunmuştur. Prevalansın yüksek olduğu yerlerde bu güvenilirlik kabul edilebilir olmasına rağmen prevalansın düşük olduğu popülasyonda kabul edilemez.

Ayrıca prevalansın düşük olduğu yerlerde sensitivite ve spesivite yüksek olsa bile PPV değerinde anlamlı bir iyileşme olmayacaktır.

PAP smear testi ile karşılaştırıldığında bu fark daha iyi görülmektedir. PAP smear sensitivitesi %50-60 olmasına rağmen servikal lezyonların prevalansının yüksekliği bu testi kabul edilebilir kılmaktadır.

Halk sağlığı uygulamalarında konjenital hastalıkları önleme stratejileri pirimer, sekonder ve tersiyer olarak ayrılır. Konjenital toksoplazmosis açısından baktığımızda pirimer korumada amaç gebe kadının enfekte olmasının önlenmesidir. Sekonder korumada hastalığın erken tanısı ve tedavisi ile enfeksiyonun fetüse geçme riski azaltılmalıdır. Tersiyer korumada ise etkilenmiş bebeğin doğumda tespit edilip tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. Sekonder koruma prevalansın yüksek olduğu yerlerde yapılabilir. Prevalansın düşük olduğu popülasyonlarda ise pirimer ve tersiyer korumalar daha etkili olacaktır. Belçika'da yapılan bir çalışmada, gebelere toksoplazmadan korunma eğitimi verildiğinde konjenital toksoplazma insidansında %60 azalma olduğu gösterilmiştir.

Pirimer önleyici yöntemler taramadan çok daha etkili ve maliyetsiz olacaktır. Gebeler antenatal vizitlere yüksek olarak katılıyorsa eğitim oldukça etkili olabilir.

Belçika'da bir grup, eğitim ve hijyen kurallarına uyma ile konjenital toksoplazma enfeksiyonunda %60 azalma saptamışlar. Belçika'da başka bir çalışmada ise hastanede eğitim programı başlatmışlar. Programın olmadığı 1979-82 yılları ile programın olduğu 1983-86 yıllarında serokonversiyonda %34 azalma saptanmış.

SONUÇ

Gebelerde toksoplazma taraması yapıp yapılmaması hala üzerinde tartışmaların yapıldığı bir konudur. Tarama testlerinde kullanılan kitlerin sensitivite ve spesivitesindeki yetersizlik, fetal enfeksiyonun teşhisi için invaziv girişimlerin gerekliliği, hastalığın prevalansının düşüklüğü, yanlış pozitif durumunda gebe kadındaki yoğun anksiyete ve buna bağlı olarak normal fetüslerin abort edilme ihtimali, gebelikte geçirilen toksoplazma enfeksiyonunun fetüse geçiş oranlarında ve fetüste sekel oluşturma oranlarındaki farklılıklar, fetal enfeksiyonun tedavi için kullanılan antibiyotiklerin konjenital malformasyonlara neden olabileceği ihtimali tarama testinin gerekliliğinin sorgulanmasına neden olmaktadır. Prevalansın düşük olduğu ülkelerde taramanın maliyet-etkinlik oranı düşüktür. Bu yüzden tarama önerilmemektedir. Fakat pirimer korumanın en etkili yol olduğu bu yüzden gebelerde toksoplazma enfeksiyonlarına yol açacak durumlara karşı önlem alınmasının çok daha etkin bir yöntem olduğu söylenebilir.

HEPATİT: TANI VE YÖNETİM

Doç. Dr. Ercüment Müngen

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Üsküdar İstanbul, Türkiye
emungen@hotmail.com

Hepatit, gebelerdeki ciddi karaciğer hastalıkları arasında en sık görülenidir. Bugüne kadar 7 hepatit virüsü tanımlanmıştır. Hepatit A, B, C, ve D genellikle endemiktir. Hepatit E daha nadir görülür, hepatit F'nin ayrı bir genotip olduğu henüz tam olarak doğrulanamamıştır, hepatit G ise yeni tanımlanmış bir flavivirüsdür.

Tüm hepatit tiplerinde akut fazdaki klinik belirti ve bulgular benzerdir. Aslında virüsün kendisi hepatotoksik değildir; hepatoselüler hasara neden olan virüse karşı oluşan immün cevaptır.¹ Çoğu olguda enfeksiyon sub-klinik; belirgin semptom varsa çoğu kez bulantı, kusma, baş ağrısı ve halsizlik şeklindedir ve sarılığın ortaya çıkmasından önceki 1-2 haftalık dönemde de semptomlar görülebilir. Hafif ateş hepatit A'da sıklıkla görülür. Sarılık gelişince sıklıkla semptomlar geriler ancak karaciğer üzerinde ağrı ve hassasiyet olabilir. Serum transaminaz düzeyleri değişkenlik gösterir ve transaminaz pik düzeyleri hastalığın şiddetinin bir göstergesi değildir. Sarılık ortaya çıktığında transaminaz düzeyleri genellikle 400-4000 U/L arasında değişebilen pik düzeylerine ulaşır.¹ Serum bilirubin düzeyleri genellikle 5-20 mg/dl düzeylerine kadar yükselir ve tipik olarak transaminaz düzeylerinin düşmesine karşın bilirubin düzeyleri artmaya devam eder. Hepatit A olgularının tümünde ve çoğu hepatit B olgusunda 1-2 ay içinde genellikle tam bir klinik ve biyokimyasal iyileşme gerçekleşir.

Gebe olmayanlarda akut hepatite bağlı mortalite %0.1 dir, hastaneye yatırılmayı gerektirecek düzeyde durumu kötü olanlarda %1'dir. Mortalitenin ana nedeni fulminan hepatik nekrozdur. Fulminan hepatitli hastaların yaklaşık yarısı hepatit B ile enfektir ve bunların çoğu da delta ajanıyla bağlantılıdır. Fulminan hepatitli hastalar genellikle hepatik ensefalopati tablosuyla karşımıza çıkar ve mortalite oranı %80'dir.

HEPATİT A

Hepatit A virüsü (HAV) bir RNA virüsüdür ve gelişmiş ülkelerde akut hepatit olgularının çoğunda etkindir.² HAV'nün inkübasyon periyodu 15-50 gündür ve virüsün esas bulaşma yolu fekal-oral kontaminasyondur. Feçes, en yüksek konsantrasyonda viral partikülleri içerir. Viremi süresi kısadır. Virüs idrar ve diğer vücut sıvılarına geçmez. Tüm viral hepatitlerde semptom ve bulgular benzer olduğundan tanı için serolojik inceleme gerekir. Anti-HAV IgM varlığı akut enfeksiyonu gösterir ancak bu antikorlar yaklaşık 6 ay kadar serumda saptanabilir.³ Serokonversiyon sırasında IgG antikorlar hakim duruma geçerler ve uzun süreli immüniteden sorumludurlar. Hepatit A için taşıyıcılık veya kronik enfeksiyon söz konusu değildir, ancak %15 olguda iyileşmeyi takiben haftalar aylar sonra semptom ve biokimyasal anormalliklerin tekrarlama görülebilmektedir (relapsing hepatitis).³ HAV enfeksiyonunun ciddi komplikasyonları çok nadirdir. Olguların 1/10.000'inde hastalık ağır ve agresif seyir izler.

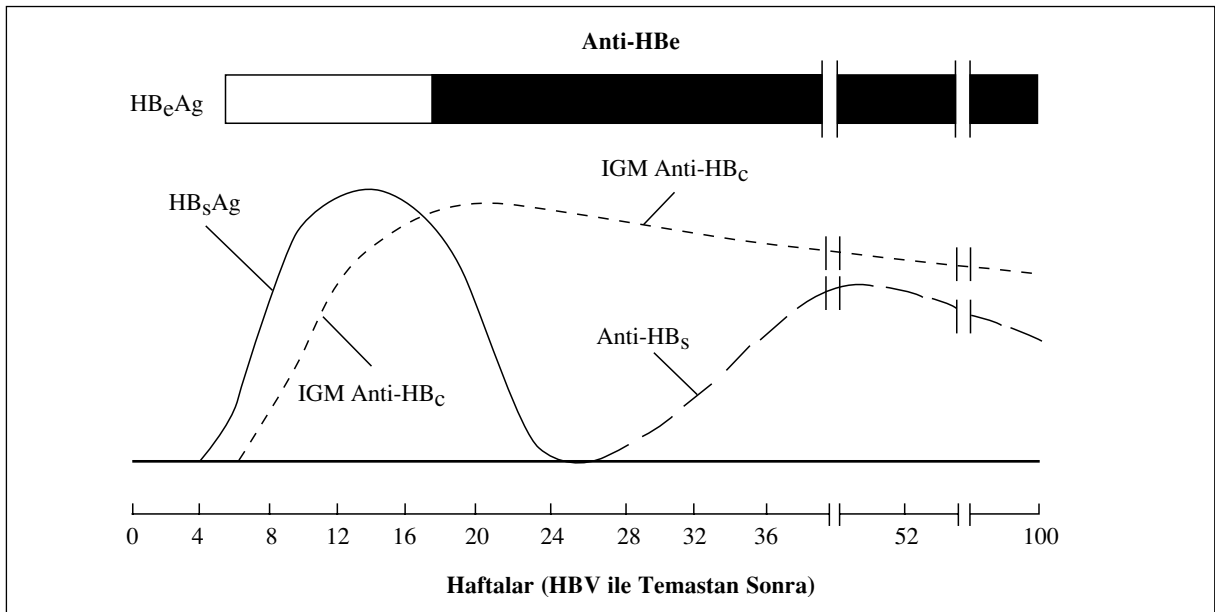
Gebelikte HAV enfeksiyonu insidansı 1/1000'dir. Gelişmiş ülkelerde hepatit A'nın gebelik üzerine önemli bir etkisi beklenmez ancak düşük gelir düzeyindeki bazı topluluklarda perinatal ve maternal ölümlerde artış gözlenmektedir.⁴ Tedavi dengeli diet ve istirahatten ibarettir.⁴ Hepatit A enfeksiyonu saptanan tüm gebelerin, oral alımları yeterli düzeye ulaşıncaya ve karaciğer fonksiyonları düzelmeye başlayıncaya kadar hastanede yatarak izlenmelerinde fayda vardır.⁴ Hafif seyreden bazı olgular ayaktan da izlenebilir. HAV için herhangi bir antiviral tedavi yoktur.

HAV'nün fetusa geçmesi son derece enderdir.⁵ HAV'nün teratojen olduğu yönünde hiçbir kanıt yoktur. Hepatit A ile komplike gebeliklerde preterm doğum oranında bir miktar artış bildirilmiştir.⁴ HAV ile yeni temas etmiş kişilere mümkün olan en kısa zamanda 1 mL i.m tek doz immünglobulin ile profilaksi önerilmektedir ve gebelikte de kullanılabilir. Risk grubundaki kişilerin (hastalığın endemik olduğu bölgelere seyahat edenler, ilaç bağımlılığı olanlar, kronik karaciğer hastaları ve pıhılılaşma faktörü hastalıkları olanlar) korunması için en iyi yöntem aşılamaştır.^{3,4} Hepatit A aşısı inaktive virüs aşısıdır, 4-6 ay ara ile iki enjeksiyon şeklinde uygulanır ve gebelikte de kullanılabilir.³ Hepatit A'nın endemik olduğu Güneydoğu Asya, Africa, Orta Amerika ve Meksika, ve Ortadoğu riskli bölgelerdir. Sağlık personeli hepatit A yönünden özel bir risk altında değildir, genel korunma tedbirleri geçerlidir.

HEPATİT B

Çift sarmal DNA virüsü olan hepatit B virüsü (HBV) akut ve kronik hepatite neden olmaktadır. HBV'ne maruz kalan erişkinlerin %5-10'unda, çocukların %30-60'ında ve infantların (< 1 yaş) %70-90'ında kronik HBV enfeksiyonu gelişmektedir.³ Akut hepatit B için inkübasyon periyodu 45-160 gün arasında değişmektedir. HBV enfeksiyonu en sık intravenöz madde bağımlıları, homoseksüeller ve kan ürünleri ile tedavi olan hastalar (örneğin hemofili) arasında yaygındır.⁴ Sağlık personeli de meslekleri nedeni ile risk altındaki grupta yer almaktadır. Yapılan serolojik çalışmalar sağlık personelinde HBV enfeksiyon prevalansının normal popülasyondan 3-5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁶ Bulaşma, akut veya kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerden kan ve kan ürünleri yoluyla veya bu kişilerin vücut sıvıları ile seksüel veya mukozal temas sonucu gerçekleşmektedir.^{3,4}

HBV enfeksiyonunun tanısında kullanılan çeşitli antijen ve antikorların zaman içindeki seyri Tablo I'de gösterilmiştir. Hepatit B enfeksiyonunda ilk virolojik belirteç HBsAg'dir. Serumda HBsAg'nin tesbiti ile tanı konur. HBsAg'nin 6 aydan sonra serumda belirlenmesi durumunda kronik hastalıktan bahsedilir. HbeAg akut hepatitin erken döneminde kesin olarak mevcuttur, ancak persistensi kronik enfeksiyonu gösterir. HbeAg intakt viral partiküllerin varlığını ve dolayısı ile infektiviteyi gösterir. Taşıyıcılarda HbeAg pozitifliği, yüksek bulaştırıcılık riski anlamına gelmektedir. Akut hepatit B'de %1 mortalite riski vardır. HBV enfeksiyonu, olguların %90'ında tam iyileşme ile sonuçlanır. Kalan %10'luk kronik enfekte hastaların yaklaşık olarak 1/4'ünde viral replikasyon devam eder (HbeAg'inin varlığının devamı ile saptanır) ve bu hastalarda kronik karaciğer hastalığı (kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom) gelişimi yönünden yüksek risk altındadır. HBV enfeksiyonu hepatoselüler karsinom gelişiminde önemli bir risk faktörüdür ve sigaradan sonra insanda bilinen ikinci karsinojendir.^{3,4}



Tablo I. Akut Hepatit B enfeksiyonunda immünolojik belirteçler

Akut HBV enfeksiyonu her 1000 gebenin 1-2'sinde görülmektedir, Gebeliğin, annedeki HBV enfeksiyonunun prevalansı ve klinik seyri üzerine, en azından gelişmiş ülkelerde, bir etkisi yoktur. Hepatit A'da olduğu gibi destekleyici tedavi yapılır. Alfa interferon'un akut HBV enfeksiyonunun doğal seyrini değiştirdiği gösterilmiş olmakla birlikte, ağır yan etki insidansı nedeni ile gebelikte kullanılması önerilmemektedir. Akut hepatit B enfeksiyonunda ilk trimesterde spontan abortus riski artmıştır, üçüncü trimesterde geçirilir ise erken doğum riski artar. Bu artmış abortus ve erken doğum riski, diğer febril hastalıklardakinden fazla değildir.^{3,7} Fetal malformasyon ve IUGR riski artmaz.

Anneden fetus veya yenidoğana virus geçişi transplasental, intrapartum veya emzirme ile olabilir. İmmünoproflaksi yapılmazsa HbsAg (+) hastaların yaklaşık %20'sinde virüs yenidoğana geçer. Hem HbsAg (+) hem de HbeAg (+) hastalarda bu geçiş oranı %90'a çıkar (8). Ayrıca, vertikal geçiş riski maternal enfeksiyonun olduğu gebelik haftasına da bağlıdır. Akut maternal enfeksiyon ilk trimesterde oluşursa, yenidoğanların %10'u seropozitif olmaktadır; eğer maternal akut enfeksiyon üçüncü trimesterde geçirilirse, yenidoğanların %80-90'ı enfektedir. Enfeksiyon ister intrauterin, ister intrapartum olsun, fetusta HbeAg (+) liği %85-90 kronik HBV enfeksiyonu ve bununla ilgili hepatik sekel riski vardır.

HbsAg (+) annelerden doğan bebeklere doğumu takiben 12 saat içinde hem hepatit B immün globulin hem de hepatit B aşısı uygulanmalıdır. Ayrıca yaşamın ilk 6 ayında iki doz daha HBV aşısı uygulanmalıdır.^{9,10} Pasif (HBIG) ve aktif immünizasyonun birlikte kullanımı, neonatal HBV enfeksiyonunu önlemede %85-95 etkilidir.¹¹ Kronik HBV enfeksiyonu olan annelerin emzirmeleri, eğer yenidoğana immünoproflaksi uygulanmış ise, kontrendike değildir.⁹

HEPATİT C

Hepatit C virüsü (HCV), flaviviridae ailesinden tek sarmallı bir RNA virüsüdür. HCV dünya nüfusunun %1'inden fazlasını etkilemektedir.³ HCV, hayat kadınlarının %20'sini, hemofilililerin %60'ını, seksüel partnerlerinde HCV enfeksiyonu olanların %30'unu ve iv madde bağımlıların %60'ını etkilemektedir.¹² Ancak, anti-HCV (+) kişilerin sadece yarısı bu risk grubundadır. HCV, batı ülkelerinde transfüzyon sonrası hepatit ve kronik viral hepatitin en önemli nedenidir. Yine HCV, alkolizmden sonra ve ondan az farkla siroz ve terminal evre karaciğer hastalığının önde gelen nedenidir.³ HCV enfeksiyonu genellikle kan yoluyla bulaşmaktadır; transfüzyon, transplantasyon, enjeksiyon, hemodiyaliz temel bulaşma yollarıdır. HCV-RNA aynı zamanda salya, idrar, süt, semen ve menstrüel kanda da bulunduğundan HCV'nün seksüel yol ve vertikal geçiş ile de bulaşması mümkündür.^{11,13}

Akut HCV enfeksiyonunun inkübasyon periyodu 14-180 gündür; akut hastalık %75 olguda asemptomatiktir. Ancak günümüz verilerine göre HCV ile enfekte hastaların %80'inde kronik karaciğer hastalığı gelişmekte (kronik hepatit; ALT düzeylerinin 6 aydan daha uzun süre yüksek seyretmesi), %35'inde siroz gelişmekte ve %5 olguda hepatoselüler karsinoma kadar gitmektedir.¹⁴ HCV enfeksiyonunun seyri sinsidir; klinik olarak belirgin hepatitin ortaya çıkması ortalama 10 yıl, siroz 20 yıl, hepatoselüler karsinom 30 yıl almaktadır. HCV taraması için değişik testler vardır. İlk jenerasyon ELISA testlerinin duyarlılığı düşüktü ve %50-70 yanlış pozitiflik oranı mevcuttu. İkinci ve üçüncü jenerasyon ELISA testlerinin duyarlılığı %95'den fazladır ve seronegatif "pencere" (akut hastalıkta testin negatif çıktığı süre) süresi de 8 haftaya kadar kısalmıştır.¹⁵ ELISA'nın nonspesifite probleminden dolayı, özellikle HCV prevalansının düşük (%10'un altında) olduğu topluluklarda, hala %15-60 arası yalancı pozitiflik oranları mevcuttur. Bu nedenle, HCV tanısı, ELISA'dan bağımsız bir başka yöntemle doğrulanmalıdır.¹⁵

Günümüzde en yaygın kullanılan tanı yöntemi "recombinant immunosorbent assay" (RIBA)'dır. Bu testte HCV'nün üç veya dört rekombinant antijenine karşı antikor aranmaktadır. İki veya daha fazla virüs proteini bulursa test pozitif olarak kabul edilmekte, eğer sadece bir antijene karşı antikor belirlenirse şüpheli olarak değerlendirilmektedir.

Günümüzde HCV-RNA'yı belirlemede en duyarlı yöntem PCR (polymerase chain reaction)'dır. Viral RNA'nın tesbiti HCV tanısında altın standarttır. Ancak bu yöntem (PCR) primer tarama yöntemi olarak kullanılmamalıdır. RIBA sonucu (+) olan olguların %90'ında HCV-PCR pozitifdir. Günümüzde HCV'nün PCR ile kantitatif olarak da belirlenmesi mümkündür ve bu yöntem tedavinin monitorizasyonunda kullanılmaktadır.³

ABD’de gebe popülasyonunda ikinci jenerasyon tetkik yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda HCV seroprevalansı %2.3-4.5 arasında bildirilmektedir.³ HIV ile enfekte gebelerde bu oran %33’lere çıkmaktadır. Bu oranlar genel popülasyondaki prevalanstan (%1.4) oldukça yüksektir ve kadın doğum uzmanlarının HCV (+) kadınların belirlenmesi ve takiplerindeki önemli konularını ortaya koymaktadır.

Günümüzde HCV’nin gebelik üzerine etkisi konusunda çok az şey bilinmektedir. Enfekte gebelerin çoğu asemptomatiktir, ve %10’dan daha azında serum transaminazları yüksektir. Sınırlı sayıda olguya dayanan çalışma sonuçları, HCV’nin gebelik üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını yönündedir. Gebelikte HCV’nin vertikal geçişi ile annedeki virüs yükü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Genel olarak HCV’nün vertikal geçiş riski %10 bulunurken, maternal HCV-RNA titresi > 106 kopya/mL olduğunda, geçiş riski %36’ya yükselmektedir. Virüs titresi 104 kopya/mL’den daha az olan gebelerin hiçbirisinde HCV infanta geçmemiştir.¹⁶ Yapılan diğer çalışmalar da, maternal HCV titresinin 106 nın üzerinde olması ile fetusa vertikal geçiş arasında kuvvetli bir korelasyon olduğunu göstermiştir.^{3,16} HCV ve HIV birlikte (+) olan gebelerde HCV’nin perinatal geçişinin daha yüksek oranda gerçekleştiği bilinmektedir; bunun nedeni HIV (+) gebelerde daha yüksek titrede HCV viremisinin oluşmasıdır.³ Gebelik haftası, membranların rüptüre olma süresi, doğum tipi, fetal skalp elektrodu kullanılması veya koryoamnionit tanısı ile anneden bebeğe HCV geçişi arasında ilişki gösterilememiştir.^{12,13,16,17}

Emzirme ile HCV’nin vertikal geçişi konusu tartışmalıdır. Viremik hastaların kolostrumlarında, serumlarına göre çok daha düşük konsantrasyonda HCV-RNA izole edilmiştir. Anne sütünde HCV-RNA tesbit edilmiş olmakla birlikte, emzirme yoluyla enfeksiyon geçişi henüz gösterilememiştir. Bu bulgular birkaç şekilde açıklanabilir: anne sütündeki düşük HCV-RNA miktarı, enfeksiyon oluşturmaya yetmiyor olabilir; veya anne sütündeki az miktardaki bu HCV, mide asiditesi tarafından inaktive ediliyor olabilir; ya da bebeğin intakt oral ve gastrointestinal mukozası, enfeksiyonun oral yolla bulaşmasını engelliyor olabilir. Sonuç olarak; günümüzde, CDC ve Amerikan Pediatri Akademisine göre HCV’li annelerin emzirmesi kontrendike olmamakla birlikte, bu konuda otörler arasındaki görüş ayrılığı devam etmektedir.^{12,13}

Gebelerin HCV yönünden rutin taranması önerilmemektedir. Yüksek risk grubundaki kişilere tarama yapılabilir. HCV (+) kişiler, eğer seronegatif iseler hepatit A ve hepatit B için aşılanmalıdırlar. HCV enfekte kişiler kan ve organ vermemeleri konusunda uyarılmalıdır. Güvenli seks yöntemleri kullanmaları teşvik edilmelidir. Seksüel partnerlerine HCV testi yaptırmaları önerilmelidir. Ailede HCV (+) kişi varsa, jilet, diş fırçası ve manikür aletlerinin ortak kullanımı önlenmelidir. Açık yaralar kapatılmalıdır. Aile fertleri arasında yakın temasın önlenmesi veya yiyecek ve kapların ayrılması gerekli değildir. Koitus ile bulaşma tartışmalıdır; konu açıklığa kavuşuncaya kadar kondon kullanımı önerilmelidir.³

HEPATİT D

Hepatit D virüsü (HDV, veya delta virüsü de denmektedir) sirküler bir RNA virüsüdür. HDV virüsü tek başına replike olamaz, çoğalabilmesi için HBV’ne gereksinimi vardır. HDV, hepatit B ile aynı anda enfeksiyon yapabileceği gibi (ko-enfeksiyon), akut HBV enfeksiyonundan sonra herhangi bir zamanda süper-enfeksiyon da oluşturabilir. Kronik HBV taşıyıcılarının yaklaşık %25’i HDV ile de enfekte olmaktadır (ko-enfeksiyon veya süper-enfeksiyon şeklinde). HDV ile enfekte kişilerin yaklaşık %70-80’inde siroz veya portal hipertansiyon gelişmektedir, bu HBV’deki orandan (%15) çok yüksektir. HDV’nin fetusa geçişi gösterilmiştir. HDV replikasyonu için HBV gerekli olduğundan, HBV geçişini önlemek için alınacak aktif önlemler, dolayısı ile HDV bulaşmasını da önleyecektir.³

HDV enfeksiyonu kan ve kan ürünleri ile bulaşmaktadır ve en sık iv madde bağımlıları arasında görülmektedir. HDV ko-enfeksiyonu veya süper-enfeksiyonu tanısı HDV antikorlarının varlığı ile konur. HDV total antikor, IgG ve IgM antikor ve HDV antijeni için serolojik testler mevcuttur. Kronik hastalıkta HDV antijeni persiste edecektir.¹⁷ IgM antikor varlığı akut enfeksiyonu gösterir.

HEPATİT E

Tek sarmallı RNA virüsüdür. Hepatit E virüsü (HEV) fekal-oral yolla bulaşır ve en önemli bulaşma yolu kontamine sulardır. Gelişmiş ülkelerde nadir görülmekle birlikte, Meksika, Asya ve Afrika’da endemiktir. HEV enfeksiyonu genellikle hafif seyrederek, ancak gelişmemiş ülkelerde üçüncü trimesterde enfekte olan gebelerin %20’sinin fulminan hepatitten öldüğü bildirilmektedir.¹⁷ HEV’nün anneden infanta geçişi gösterilmiştir. HEV

taşıyıcılığı henüz rapor edilmemiştir. HEV için serolojik testler sadece araştırma laboratuvarlarında mevcuttur. Aşısı henüz yoktur. Günümüzde mevcut ticari immün globulin preparatları anti-HEV antikor içermemektedir. HEV'nün seksüel yolla bulaştığına dair henüz kanıt mevcut değildir. HAV'ünde olduğu gibi standart korunma tedbirleri, hastane personeline bulaşmayı önlemek için yeterlidir.

HEPATİT F

Hepatit F virüsünün ayrı bir genotip olduğu henüz doğrulanamamıştır, HBV'nün bir varyantı olabilir.

HEPATİT G

Hepatiti G virüsü (HGV) yeni tanımlanmış tek sarmallı bir RNA flavivirüstür ve kronik enfeksiyona neden olur. HGV, gönüllü kan donörlerinin %1'inde, intravenöz madde bağımlılarının %15'inde, HCV'li hastaların yaklaşık %20'sinde ve multipl kan transfüzyonu alan hastaların %47'sinde tesbit edilmiştir. Mevcut veriler bulaşmanın kan yoluyla olduğu görüşünü desteklemektedir. Seksüel yolla bulaştığına dair kanıt yoktur, vertikal geçişin mümkün olduğunu belirten birkaç olgu sunumu mevcuttur.

Sadece HGV ile enfekte hastaların büyük bölümünde herhangi bir karaciğer hastalığı oluşmaz. Persisten viremi sıklıkla oluşur, ancak klinik hastalık ve kronik hepatit çok enderdir. HCV ve HGV enfeksiyonunun birlikte oluşu, sadece HCV'ye kıyasla hastalığın şiddetini artırmamaktadır. HGV'nin klinik öneminin tam anlaşılabilmesi için daha fazla veriye gereksinim vardır.¹⁷

Kaynaklar

1. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Isselbacher JK, Kasper DL, Martin JB, Wilson JD (eds). Harrison's principles of internal medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998, p1677
2. Hepatitis Surveillance Report No.56. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1995
3. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hepatitis and reproduction. Fertil Steril 2004; 82: 1754-1764
4. Gastrointestinal disorders. In Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). Williams Obstetrics, 21st ed, New York, McGraw-Hill, 2001, 1289-1293
5. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, Tejani N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. Obstet Gynecol 1996; 88: 690-1
6. Papaevangelou GJ, Roumelioyou-Karayannis AJ, Contoyannis PC. The risk of nosocomial hepatitis A and B virus infection from patients under care without isolation precaution. J Med Virol 1981; 7: 143-8
7. Pastorek JG, Miller JM Jr, Summers PR. The effect of hepatitis B antigenemia on pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 486-9
8. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virüs to their infants. N Engl J Med 1976; 294: 746-9
9. Perinatal infections. In: American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 5th edition. 2002; 287-92
10. Sodeyama T, Kiyosawa K, Akahane Y, Tanaka E, Wada S, Oike Y, et al. Evolution of HbeAg/anti-Hbe status and its relationship to clinical and histological outcome in chronic HBV carriers in childhood. Am J Gastroenterol 1986; 81: 239-45
11. Hsu Hm, Chen DS, Chuang CH, Lu JC, Jwo DM, Lee CC, et al. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. Studies on 3464 infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. JAMA 1988; 260: 2231-5
12. American Academy of Pediatrics. Hepatitis C virus infection. Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 1998; 101: 481-5
13. Eriksen NL. Perinatal consequences of hepatitis C. Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 121-3
14. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The retrovirus epidemiology donor study. N Engl J Med 1996; 334: 1685-90
15. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2003; 52(RR-3): 1-13
16. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. Semin Liver Dis 1995; 15: 5-14
17. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. N Engl J Med 1994; 330: 744-50

GEBELİKTE SUÇİÇEĞİ: TANI VE YÖNETİMİ

Doç. Dr. Ömer Kandemir

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi,
Perinatoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye
omer.kandemir@isbank.net.tr

Su çiçeği (Varisella - Chickenpox), daha çok çocuklarda görülen ancak herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilen çok bulaşıcı bir hastalıktır. Etkeni Varisella Zoster (VZV) herpesvirus ailesinden bir DNA virusudur. Bu virus ailesinin diğer tipleri: herpes simplex Tip 1 ve 2, Sitomegalovirus, Epstein-Barr virusu ve herpes virus Tip 6, 7 ve 8'dir.

Su çiçeği akut ve primer bir enfeksiyondur. İnsan enfeksiyonunun tek kaynağı ve rezervuarıdır. Vücutta latent olarak kalan virusun reaktivasyonu ile oluşan formu ise Herpes Zoster (Zona- Shingles) olarak tanımlanır ve genellikle benign seyredip fetus için risk taşımaz. Yetişkinler ve ergenlik çağındakiler, çocuklara kıyasla daha ağır hastalık riski altındadırlar. Ağrı, ateşin süresi, kırgınlık, kaşıntı gibi belirtiler daha şiddetli olur, döküntü daha geniş alana yayılır, daha uzun sürede iyileşir ve hastalığın seyri daha uzun olur. Ayrıca, suçiçeği olan yetişkinler ve gençler için şiddetli komplikasyon riski daha yüksektir.

Su çiçeği maküler ve papüler döküntüden veziküler ve püstüler döküntüye kadar değişik formlarda cilt lezyonlarına neden olmaktadır. Bulaştırıcılığı çok fazla olan bir hastalıktır. Bu nedenle reproduktif çağ öncesinde %90 olasılıkla hastalık kendi kendini sınırlayıcı olarak bir kere geçirilir. Öyküde hastalıkla ilgili bilgisi olmayanların %70-90'ında antikorlar tespit edilmiştir. Kış ve ilkbaharın ilk ayları suçiçeğinin yaygın olarak görüldüğü aylardır. Tropikal iklimin olduğu yerlerde daha az görülür.

Gebelerin %95'i seropozitif olup, erişkinde görülme olasılığı %2'den azdır. Kuluçka süresi ortalama 15 gün olup 10 ile 21 gün arasında değişkenlik gösterebilir. Respiratuar sekresyonlar ve deri lezyonlarından direkt temas ile bulaşır. Hastalığın başlıca semptomları:

- Yüksek ateş
- Halsizlik
- Baş ağrısı
- Myaljidir.

Hemen hemen aynı zamanda, sırt ve göğüste, bazen de alın çevresinde ve daha nadiren kol ve bacaklarda çok sayıda kırmızı ve kaşıntılı papüller oluşur. Bu papüller birkaç saat içinde saydam bir sıvıyla dolu kesecikler haline gelir. Bu keseciklerin görülmesi birkaç gün devam eder ve ikinci günden itibaren içerikleri püstüle dönüşüp, bir iki gün içinde patlayabilir ya da kuruyup büzülerek tepelerinde kahverengimsi kabuklar oluşur. Bu küçük kabuklar bir haftaya varmadan pullanarak dökülür ve iyileşme tamamlanır.

Varisella enfeksiyonu gebelik sırasında nadiren anne veya fetus için problem oluşturur. En önemli komplikasyon Varisella pnömonisidir. Pnömoni erişkinlerde daha sık görülür.

Herpes Zoster

Değişik bir mekanizma ile oluşur. VZV dorsal kök ganglionlarında latent olarak kalır ve hücrel immünitenin zayıflaması ile ortaya çıkar. Zona olarak da isimlendirilir.

Mikrobiyoloji ve Patogenez

Virus enfeksiyonu 18 saat içinde komşu hücrelere yayılır. Varisella genellikle nazofaringeal mukozadan konjunktiva ve nazal/oral mukozaya damlacıklı-hava yoluyla bulaşır. Ayrıca veziküler sıvının direkt teması da diğer bulaşma yoludur. Bulaşma sonrasında yerel lenf bezleri, tonsiller ve muhtemelen tükürük bezlerinin duktal hücrelerinde çoğalır. Viral replikasyon dört ila altı gün sürer.

Primer viremiyi takiben iç organlara yayılım başlar. İç organlardaki replikasyonu takiben sekonder viremi kan yoluyla gerçekleşir ve kutanöz dokuları işgal ederek 14. günde VZV egzantemi oluşur. Hastaların bulaştırıcılığı egzantem oluşmasının 1-2 gün öncesinden başlayıp lezyonlar kurutlanana kadar devam eder.

Primer varisella genellikle hayat boyu immünite sağlamasına rağmen reenfeksiyon rapor edilmiş olgular da vardır.

Intrauterin Enfeksiyon ve VZV'nin Fetal Etkileri

VZV'in nasıl intrauterin enfeksiyon yaptığının mekanizması kesin olarak bilinmemektedir ve tanı koyması da zordur. Maternal viremiyi takiben plasental enfeksiyon ve sonrasında da fetusun enfekte olması kabul edilen genel görüştür. Plasentada granülomlar ve akut plasentitis patolojik bulgulardır. Ayrıca VZV DNA'da fetal organların çoğunda tespit edilebilir.

Konjenital Varisella Sendromu: VZV'ye spesifik malformasyonlar ilk kez 1947'de Laforet tarafından rapor edilmiştir. Olguların çoğu maternal enfeksiyonun gebeliğin 8-20. haftaları arasında geçirilmesi durumunda oluşmaktadır. Ultrasonografik olarak nonspesifik bulgular izlenebilir. Bu bulgular: hidrops fetalis, fetal karaciğer ve bağırsaklarda ekojenik odak, kardiyak malformasyonlar, ekstremiteler deformiteleri, mikrosefali ve intrauterin gelişme geriliğidir. Diğer fetal etkiler arasında cilt skarlaşması, ekstremiteler hipoplazisi ve korioretinitis sayılabilir.

Korionik villuslardan, amniotik sıvıdan ve fetal kandan virusa karşı oluşan antikorların tanımlanması, kültür veya DNA çalışmaları zordur ve fetal enfeksiyonun ciddiyeti hakkında doğru bilgi vermezler.

Maternal varisella enfeksiyonunun spontan abortus ve preterm eylem ile ilişkisi olduğu, ancak önemli bir artışa neden olmadığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (Siegel, 1966).

Varisella Pnömonisi

Su çiçeği enfeksiyonu geçiren erişkinlerin %20'sinde varisella pnömonisi görülebilir. Retrospektif çalışmalar gebelerde sık görülmemekle beraber, gebe olmayanlara göre pnömoninin daha ağır seyir gösterdiğine işaret etmektedir. Sigara içilmesi ve ≥ 100 deri lezyonunun görülmesi pnömoni için risk faktörü oluşturmaktadır. Öksürük, dispne, ateş ve takipne varisella pnömonisinin semptomlarındandır. Genellikle döküntünün olduğu ilk haftada oluşur. Klinik seyri önceden tahmin etmek mümkün değildir. Hızla hipoksi ve solunum yetmezliği gelişebilir. Akciğer grafisinde yaygın veya milier/nodüler infiltrasyon paterni ile her iki akciğerde peribronşial tutulum görülebilir. Gebelikte varisella pnömonisi acil tedavi gerektirir. Tedavi edilmeyenlerde mortalite %40'ı geçebilir. Destekleyici bakım ve Acyclovir® ana tedaviyi oluşturur.

Tanı

Tanı genellikle klinik bulgularla konur. Veziküler sıvıdan kültür zor bir yoldur ve rutinde uygulanmaz. Ayırıcı tanıda güçlük çekilen olgularda serolojik testler akut enfeksiyonun gösterilmesi için kullanılabilir. IgM antikorları VZV semptomlarının oluşmasından en erken 3 gün sonra tanımlanabilir.

Prenatal tanı mümkün olup; ultrasonografik olarak etkilenmiş fetusta ekstremiteler anomalileri tanımlanabilir. Perkütanöz fetal kan örnekleme ile VZV antikorları veya amniyosentez ile DNA tanımlanabilir. Serolojik metodlar erken VZV enfeksiyonunu tanımlayabilsede sekellerini öngöremezler.

Korunma

Korunma için 2 yöntem mevcuttur:

1. Varisella-zoster immün globulin (VZIG);
2. Varisella aşısı.

VZIG: Yüksek seviyede VZV antikorlu olan donörlerden elde edilir. VZIG, doğumdan 4 gün ve öncesi ile doğumdan 2 gün sonrasında maternal varisella oluşan hastaların yeni doğanlarına yapılabilir. İntramusküler olarak 125 ünite önerilen dozdur. VZIG virus ile karşılaşmış gebelerde 48-96 saat içinde verilebilir. Gebelerde önerilen doz 625 ünite dir. En önemli etkisi maternal hastalığın şiddetini azaltmasıdır. VZIG uygulamasının neonatal komplikasyonları azalttığı veya önlediğine dair kanıt yoktur.

Aşılama

Aşı canlı, atenüe aşıdır. 13 yaş altındaki çocuklara ve genç erişkinlere önerilebilir. Aşılama sonrası serokonversiyon oranı erişkinde %82 ve çocuklarda da %91'dir. Aşı 4-8 hafta ara ile sağlıklı adolosan veya erişkinlere yapılabilir.

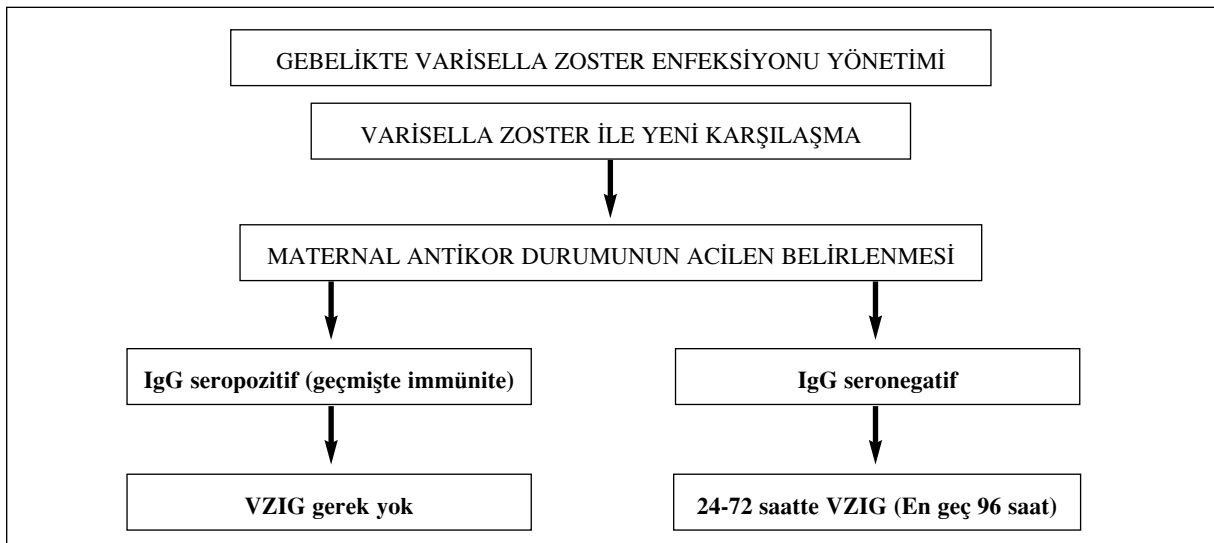
Konjenital hastalık tehlikesi nedeniyle GEBELERE AŞI YAPILMAMALIDIR. Gebe olmayan kadınların aşılandıktan en az 1 ay sonra gebe kalmaları önerilmelidir.

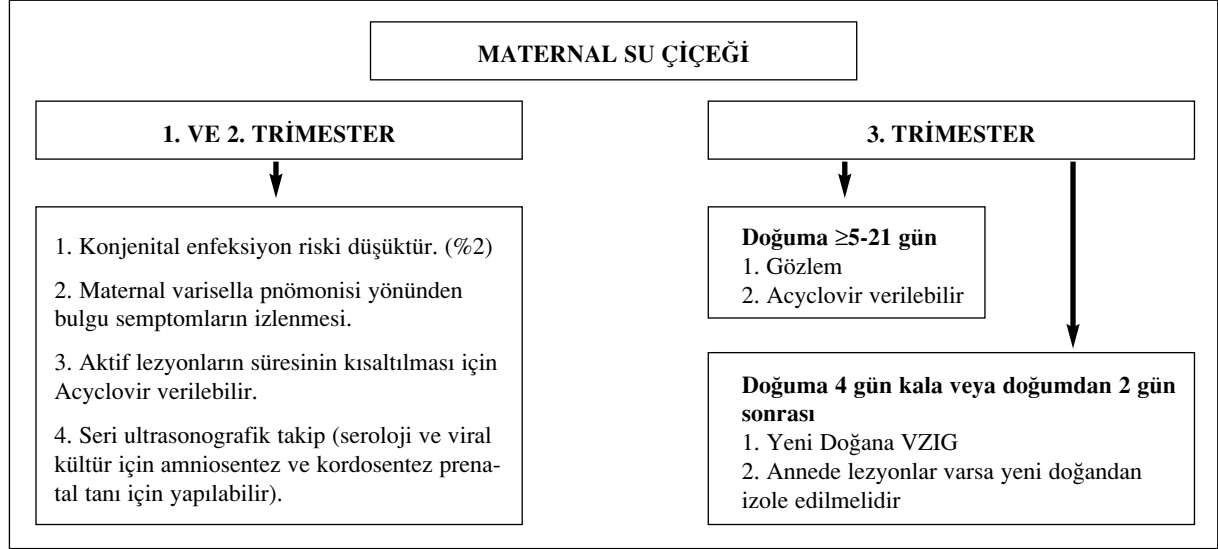
Tedavi

Oral Acyclovir® tedavisine tanı konur konmaz başlanabilir. Eğer döküntünün oluşmasından sonraki 24 saat içinde başlanabilirse lezyonların sayısı ve süresini azaltır. Maternal varisellaya pnömoni komplikasyonu da eklenmişse parenteral (IV) Acyclovir® başlanmalıdır. Oral Acyclovir®'in gebelikte kullanımının emniyetli olmasına rağmen konjenital varisella enfeksiyonunun fetal etkileri üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.

ÖNEMLİ MESAJLAR

1. Adolesan ve erişkinlerde su çiçeği çocuklara göre çok daha ağır seyrederek, komplikasyonlar daha sık karşımıza çıkar. Örneğin, bu grupta su çiçeğine bağlı pnömoni, %14-20 oranında görülür.
2. Gebeliğin 8-20. haftalarında su çiçeği geçiren annelerin bebeklerinde ciddi anomaliler görülebilir. Doğumdan 4 gün önce ve 2 gün sonraki aralıkta gelişen su çiçeğinde ise bebek ölüm oranı çok yüksektir.
3. İnvaziv testlerle elde edilen örneklerden fetal etkilenmenin derecesini öngörme olanakları çok kısıtlıdır.
4. Konjenital varisella sendromu riski: 12.haftaya kadar %0.4 ve 12-20 haftalar arasında %2'dir.
5. Gebeliğin hiçbir döneminde Varisella için aşılama yapılmamalıdır.
6. Aşılamadan sonra en az 1 ay gebelikten korunma önerilmelidir.
7. Maternal varisella enfeksiyonunun şiddetinin azaltılması için Acyclovir® kullanılabilir.
8. Acyclovir® FDA'nın kategori C grubunda olan bir ilaçtır. (Kategori C: Potansiyel faydalarının olası risklerden daha fazla olması durumunda kullanılacak ilaçlar)



**Kaynaklar**

1. Madazlı R. Fetusa etkili Enfeksiyon hastalıkları, Prenatal danışma ve gebeliğin yönetimi. 1. basım. 2000;87-106.
2. Preblud SR. Varicella: Complications and costs. Pediatrics 1986; 78(Suppl):728.
3. Stango S, Whitley RJ. Herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. N Engl J Med 1985; 313:1327.
4. Gershon AA, Raker R, Steinberg S, et al. Antibody to varicella-zoster virus in parturient women and their offspring during the first year of life. Pediatrics 1976; 58:692.
5. Centers for Disease Control. Prevention of varicella: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45(RR-11):1.
6. Takahashi M. Chickenpox virus. Adv Virus Res 1983; 28:285.
7. Martin KA, Junker AK, Thomas EE, et al. Occurrence of chickenpox during pregnancy in women seropositive for varicella-zoster virus. J Infect Dis 1994; 170:991.
8. Higa K, Dan K, Manabe H. Varicella-zoster virus infections during pregnancy: Hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. Obstet Gynecol 1987; 69:214.
9. Smego RA, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 78:1112.
10. Harris RD, Rhoades EF. Varicella pneumonia complicating pregnancy: Report of a case and review of the literature. Obstet Gynecol 1965; 25:734.
11. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. J Infect Dis 2002; 185:422.
12. Haake DA, Zakowski PC, Haake DL, et al. Early treatment for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: Retrospective controlled study and review. Rev Infect Dis 1990; 12:788.
13. Clark GPM, Dobson PM, Thickett A, et al. Chickenpox pneumonia: Its complications and management. Anaesthesia 1991; 46:376.
14. Lee WA, Kolla S, Schreiner RJ, et al. Prolonged extracorporeal life support (ECLS) for varicella pneumonia. Crit Care Med 1997; 25:977.
15. Siegel M, Fuerst HT, Peress NS. Comparative fetal mortality in maternal virus diseases: A prospective study on rubella, measles, mumps, chickenpox and hepatitis. N Engl J Med 1966; 274:768.
16. Balducci J, Rodis JR, Rosengren S, et al. Pregnancy outcome following first-trimester varicella infection. Obstet Gynecol 1992; 79:5.
17. Laforet EG, Lynch CL. Multiple congenital defects following maternal varicella: Report of a case. N Engl J Med 1947; 236:534.
18. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. N Engl J Med 1994; 330:901.
19. Enders G, Miller E, Craddock-Watson, J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1739 cases. Lancet 1994; 343:1548.
20. Meyers JD. Congenital varicella in term infants: Risk considered. J Infect Dis 1974; 129:215.
21. David TJ, Williams ML. Herpes zoster in infancy. Scand J Infect Dis 1979; 11:185.
22. Dworsky M, Whitley R, Alford C. Herpes zoster in early infancy. Am J Dis Child 1980; 134:618.
23. Essex-Cater A, Heggarty H. Fetal congenital varicella syndrome. J Infect 1983; 7:77.
24. Cuthbertson G, Weiner CP, Giller RH, et al. Prenatal diagnosis of second-trimester congenital varicella syndrome by virus-specific immunoglobulin. J Pediatr 1987; 111:592.
25. Isada NB, Paar DP, Johnson MP, et al. In utero diagnosis of congenital varicella-zoster virus infection by chorionic villus sampling using polymerase chain reaction. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:727.

26. Preblud S, Nelson WL, Levin M, et al. Modification of congenital varicella infection with VZIG. In: Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1986.
27. Hanngren K, Grandien M, Granstrom, G. Effect of zoster immunoglobulin for varicella prophylaxis in the newborn. *Scand J Infect Dis* 1986; 17:343.
28. Centers for Disease Control. Varicella-zoster immune globulin for the protection of chickenpox. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33:84.
29. Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, et al. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr* 1997; 131:151.
30. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002; 100:260.
31. The American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease: The use of oral acyclovir in otherwise healthy children

POSTER ÖZETLER
POSTER ABSTRACTS

001

MİAD GEBELİKTE MATERNAL UTERİN VE FETAL UMBLİKAL ARTER KAN AKIM HIZLARININ LATENT VE AKTİF FAZLARDA DEĞİŞİMİ

M İnceç, B Börekçi, H Bıkmaz, Y Kumtepe, S Kadanalı

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzurum

Amaç: Doğumun latent ve aktif fazlarında uterin ve umbilikal arter akım hızlarındaki değişikliği değerlendirmek

Materyal ve Metod: Bu prospektif çalışma 37-41 gebelik haftaları arasında bulunan 40 sağlıklı kadında yapıldı. Umbilikal arter, sağ ve sol uterin arter doppler akımlarının doğumun latent ve aktif fazlarındaki değerleri kaydedildi. Bu arterlerde, pulsatilete indeksi (PI), rezistan indeks (RI) ve sistol/diastol oranları (S/D) ölçüldü.

Bulgular: Hastaların ortalama gestasyonel yaşı 39.2 hafta idi. Hastaların yarısı primipar idi. Doğumun latent fazında PI, RI ve S/D değerleri sırasıyla umbilikal arterde 0.85 ± 0.2 , 0.56 ± 0.1 ve 2.39 ± 0.4 , sol uterin arterde 0.76 ± 0.2 , 0.53 ± 0.13 ve 2.41 ± 0.38 , sağ uterin arterde 0.85 ± 0.19 , 0.64 ± 0.14 ve 2.46 ± 0.39 idi. Latent ve aktif fazlarda PI, RI ve S/D oranlarında anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

Sonuç: Miadında sağlıklı gebelerde doğumun latent ve aktif fazlarında uterin ve umbilikal arter akım hızlarında bir değişiklik olmamaktadır.

ingec@atauni.edu.tr

002

DOĞUM ŞEKLİNİN UMBLİKAL KORD STRES HORMONLARI KAN GAZLARI VE MATERNAL STRES HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ:

A Başgül, Z. N. Kavak, B Suntay

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

GİRİŞ: Perinatal dönemde bebeğin yaşadığı stresin uzun dönem etkileri olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Hatta yenidoğan bebeklerin çoğunun yaşayacağı en önemli stres doğumun kendisidir. Doğum eylemi anne için nasıl ağırlı bir durum ise bebek için de benzer şekilde ağırlı ve streslidir. Bazı çalışmalarda, sezeryan ile yapılan doğumların yenidoğan bebekler üzerinde daha az stres yarattığı ortaya konmuştur. Biz bu çalışmada doğum şeklinin umbilikal kord stres hormonları kan gazları ve maternal stres hormonları üzerine etkisini araştırdık.

METOD: Bu araştırmaya, Marmara Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hst ve Doğum servisinde normal spontan doğum yapan gebeler ile elektif sezeryan olan gebeler dahil edildi. Doğum gerçekleşikten hemen sonra henüz bebek solunumu başlamadan umbilikal kord klemplendi. Umbilikal arterden heparinize enjektörlere kan gazı ölçülmesi amacıyla kan alınıp bekletilmeden çalışıldı. Umbilikal vende ve maternal venöz kanda ise kortizol, ACTH, DHEAS, prolaktin çalışılmıştır. Hormon düzeyleri standart radioimmunoassay yöntemiyle tayin edildi.

BULGULAR: Şu anda verilmiş olan sonuçlar çalışmanın ilk verileridir. Çalışma prospektif randomize olarak devam etmektedir. Umbilikal venden bakılan prolaktin seviyeleri, elektif sezeryan olan hastalara oranla normal spontan doğum yapan gebelerde belirgin olarak daha yüksek çıkmıştır ($p < 0.05$). Ayrıca, umbilikal venden alınan DHEAS düzeyleri de normal spontan doğumlarda daha yüksek olmaya eğilimlidir ($p = 0.063$). Umbilikal arterden alınan oksijen satürasyonları normal spontan doğum yapan grupta daha düşük çıktı. Umbilikal ven kortizol seviyeleri ise normal spontan doğum yapan ve sezeryan olan hastalar arasında fark göstermedi ($p > 0.05$).

SONUÇ: Elektif sezeryan ve komplikasyon gelişmeden normal vajinal yolla doğan bebekler arasında fetal stres hormonları arasında önemli bir fark yoktur. Bu araştırma prospektif randomize çalışma olarak devam etmektedir.

alinbasgul@hotmail.com

BİRİNCİ TRİMESTER MATERNAL SERUM HORMON BELİRTEÇLERİNİN GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

A Başgöl, Z. N. Kavak, M Uygur, H Bengisu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Amaç: Birinci trimester down sendromu tarama testi için kullanılan parametrelerden, pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), free beta human chorionic gonadotropinin (b-hcg) değerlerinin intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel diabetes mellitus , preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon oluşumu ve bebek doğum kilosu ile bağlantısı olup olmadığının araştırılması.

Metod: Prospektif randomize olarak yapılan çalışmada 446 tekil gebelik için 11 – 14 gebelik haftaları arasında birinci trimester tarama testi yapılmıştır. Tarama testi pozitif olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tarama sırasında hastalardan PAPP-A ve b-hcg için serum örnekleri alınıp MoM değerleri hesaplanmıştır. Bu gebeliklerin ilerleyen gebelik haftalarında oluşan komplikasyonları ve bebek doğum kiloları doğum sonrasında rapor edilmiştir.

Bulgular: İntrauterin gelişme geriliği, gestasyonel diabetes mellitus, preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişen hastaların birinci trimester bakılan PAPP-A ve b-hcg değerleri gebelik komplikasyonu gelişmeyen gebelere göre anlamlı bir fark bulunamamakla birlikte intrauterin gelişme geriliği olan gebeliklerde b-hcg göreceli olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca doğum kilosu ile PAPP-A değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). İstatistik hesabı için unpaired t test kullanılmıştır

Sonuç: Birinci trimester down sendromu tarama testi için kullanılan PAPP-A ve b-hcg değerleri intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel diabetes mellitus , preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon gibi gebelik komplikasyonlarında anlamlı bir ilişki yoktur, ancak ilk trimester PAPP- A düzeyi bebeğin doğum kilosu tahmininde yararlıdır.

alinbasgul@hotmail.com

ACID-BASE STATUS AND OUTCOME IN TWIN PREGNANCY

M Bogavac¹, G Relic²

¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, Clinical Centre, Novi Sad, Serbia and Montenegro

² The health care centre Kosovska Mitrovica, The Gynaecology – Obstetrics Ward, Serbia and Montenegro

INTRODUCTION: Twin pregnancy is a burden for pregnancy and delivery, thus it is necessary, apart from special supervision and determination of Apgar scores, to perform testing of fetal blood.

PURPOSE OF INVESTIGATION is to determine the incidence of twin pregnancy during the three - year period, concomitant pathologies during pregnancy and delivery, as well as acid - base status of the twins.

METHODS: Investigation included a group of women with twin pregnancy who underwent either vaginal or cesarean delivery during the three-year period with special attention paid to acid - base status.

RESULT: During first investigated year, there were 80 pairs of twins (1,31%) delivered at the Department of Obstetrics and Gynaecology in Novi Sad, in 1995 - 81 twins (1,22%) and in 1996, there were 70 pairs of twins (1,15%). The following concomitant pathologies have been recorded: PIH --7.98%, incompetent cervixes -- 6.75%, cystitis -- 6.52%, pyelonephritis -- 0.61%.In the second investigated year, the term delivery was recorded in 60.71%, whereas the preterm in 39.29%. In the third investigated year, there were 61.67% term and 38.33% preterm deliveries and in 1996, there were 57.45% term and 42.55% preterm deliveries. Apgar score values were estimated at 1 and 5 minute and pH levels estimated for both twins as well as the values of Pa CO₂ (kPa), BE (mEq/l), BB (mEq/l), HCO₃ (mEq/l), Pa O₂ (kPa), Satyr. O₂ (%) - acid - base status.

CONCLUSION: The twin pregnancy being a high risk pregnancy requires intensive monitoring : of the course of pregnancy and labor, the proper choice of completion of the delivery, particularly in case of preterm labor as to avoid hypoxia, trauma and metabolic disorders and the consequent damage of organs and systems.

bogavac@EUnet.yu

LALONİN'İN MEME BAŞI ÇATLAKLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

G Ertem¹, O Kavlak², Ü Sevil², A Şirin²

¹ E.Ü. Ödemiş Sağlık Yüksekokulu / Ödemiş- İzmir, ² E. Ü. Hemşirelik Yüksekokulu, Bornova/ İzmir

Doğum sonu dönemde bazen anneden, bazen de bebekten kaynaklanan nedenlerle emzirme ile ilgili çeşitli güçlükler yaşanmaktadır. Anneden kaynaklanan nedenlerin başında, emzirmenin ilk bir iki hafta içinde ortaya çıkan meme başı ağrısı ve çatlakları gelmektedir. Yapılan çalışmalar meme başı ağrı insidansının %34 ile %96 arasında değiştiğini ve bu sorunları yaşayan annelerin yaklaşık 1/3'ünün doğum sonrası 6 hafta içinde emzirmekten vazgeçtiklerini göstermektedir.

Araştırma, 1 Şubat-30 Nisan 2004 tarihleri arasında emziren, meme başı ağrısı ve çatlağı olan annelerde laloninli krem (Lansinoh®) uygulamasının etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırmanın evreni bu tarihlere arasında sezeryanla doğum yapmış olan 360 anne, örneklemini ise doğum sonu ilk gün meme başı sorunu olan 132 anne oluşturmuştur. Annelerin okur yazar olması ve hastanede en az 5 gün kalmaları araştırmanın sınırlılıklarını oluşturmuştur. Çalışma öncesinde kurumdan ve annelerden izin alınmıştır. Araştırma kapsamına alınan anneler 66'sı deney 66'sı kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Deney grubundaki annelere meme ucu problemini gidermek ve önmek üzere laloninli (Lansinoh®) krem kullanılmış ve emzirme eğitimi verilmiş, kontrol grubundaki annelere ise sadece eğitim verilmiştir.

Araştırma kapsamına alınan annelerin çoğu (%57.6'sı) 18-25 yaş grupları arasında olup yapılan istatistiksel analiz sonucunda annelerin yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($X^2=0.156$, $SD=2$, $P>0.05$).

Annelerin eğitim durumları incelendiğinde; çoğu annenin (%53'ünün) ilköğretim mezunu olup yapılan istatistiksel analiz sonucunda annelerin yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($X^2=0.49$, $SD=4$, $P>0.05$). Araştırma kapsamına alınan deney grubundaki annelerin %4.54'ü, kontrol grubundaki annelerin ise %6.06'sı emzirirken doğumdan sonra 1.ci gün ağrılarının olduğunu ifade etmişlerdir.

Doğumdan sonraki 5. günlerinde ise laloninli krem kullanan annelerin %27.28'i, hiçbir şey kullanmayan kontrol grubundaki annelerin ise %65.15'i emzirirken ağrı şikayetlerinin olduğunu ifade etmişlerdir. Emzirmeyi etkileyen en önemli sorun olan meme başı ağrısı ve çatlakları doğum sonu ilk bir hafta içinde yaygın olarak ortaya çıktığı gözlenmektedir.

Deney ve kontrol grubundaki annelerin doğum sonrası ilk günde meme başında kızarıklık, çatlak bulunma durumları incelendiğinde, deney grubundaki annelerin %42.4'ünde, kontrol grubundaki annelerin %59.1'inde kızarıklık, çatlak olduğu saptanmıştır. Deney grubundaki annelere Laloninli krem (Lansinoh®) uygulandıktan sonraki 5. günde meme ucundaki çatlak kızarıklık bulunma durumu incelendiğinde %27.3'ünde çatlak ve kızarıklık görülmüş. Laloninli krem (Lansinoh®) uygulanmayan kontrol grubunda ise %84.8'inde meme başında çatlak ve kızarıklık görülmüştür. Meme ucunda çatlak, kızarıklık görülme durumu deney ve kontrol gruplarında dağılımı arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. ($X^2=0.00$, $SD=1$, $P>0.05$).

Araştırmamızın sonucunda doğum sonrası meme başı çatlakları ve problemlerin giderilmesinde laloninli krem (Lansinoh®) oldukça etkili olduğu saptanmıştır.

ertemgul@yahoo.com

POSTPARTUM SUPERIOR SAGİTTAL SİNÜS TROMBOZU

L Tütüncü¹, A Tütüncü², H Mutlu³, S Bilgiç⁴, E Müngen¹

¹ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, ² GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon, ³ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Radyoloji, ⁴ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroloji Klinikleri

GİRİŞ: Gebelik ve lohusalık döneminde venöz tromboemboli riskinin arttığı ve bu hastalığın gebeliğe bağlı mortalite ve morbiditenin temel sebeplerinden birisi olduğu bilinmektedir. Serebral venöz tromboz, nadir görülmesine rağmen mortalite oranları yüksek olan ciddi bir tromboembolik komplikasyondur. Burada sezaryen sonrası "süperior sagittal sinüs trombozu" gelişen bir olgu, nadir görülmesi ve yüksek morbiditesi nedeniyle sunulmaktadır. **OLGU:** İlk çocuğuna miadında gebe iken sezaryen yapılan 23 yaşındaki hasta, postpartum 4. gün şiddetli baş ağrısını takiben gelişen tonik-klonik konvülsiyon ve şuur kaybı ile acil servise başvurdu. Çekilen BT'de sol frontal lobda, presentral girus komşuluğunda iskemik değişiklikler izlendi. Hastanın postpartum dönemde olması ve klinik tablo gözönüne alınarak acil MR venografi çekildi ve süperior sagittal sinüs izlenemedi. Süperior sagittal sinüs trombozu tanısı konulan hastaya tam doz heparinizasyona başlandı. Yoğun bakım şartlarında tedavi altına alınan hastada 12 saat sonra konvülsiyonlar kesildi ve 24 saat sonra şuru açıldı. Olgunun etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda herhangi bir kalıtsal trombofilisi saptanmadı. Herhangi bir sekel bulunmayan hasta halen warfarin ile tedavi edilmektedir ve yapılan kontrol MR venografide trombozun açıldığı tespit edilmiştir. **TARTIŞMA:** Serebral venöz tromboz 10.000 gebelikte 1-2 oranında görülen, %5-30 mortal seyreden, çok ciddi bir tromboembolik komplikasyondur. Genellikle doğumdan sonraki 3-4 gün içerisinde ortaya çıkarlar ve en sık görülen klinik bulgular şiddetli baş ağrısı (%75-95) ve konvülsiyonlardır (%35-50). Hemiparezi, bulantı-kusma, kısmi görme kaybı ve bilinç kaybı da sıklıkla olaya eşlik edebilir. En sık tutulan bölge transvers ve sagittal sinüstür. Kesin ve güvenilir tanı MR venografi veya anjiyografi ile konulabilir. Bu hastaların %20-30'unda kalıtsal trombofilisi saptanabilmektedir. En sık rastlanılanları; faktör V Leiden mutasyon, protrombin gen mutasyonu G20210A, antitrombin, protein C ve S eksikliğidir. Tedavisinde ilk seçenek sistemik antikoagülasyondur ancak tedaviye yanıt vermeyen olgularda lokal trombolitik tedavi gibi daha agresif tedaviler denenebilir. **SONUÇ:** Sagittal sinüs trombozu, nadir görülmesine rağmen, özellikle puerperal dönemde ortaya çıkabilecek çok ciddi bir komplikasyondur. Doğum sonrası şiddetli baş ağrısı olan hastalarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Erken dönemde başlanacak sistemik antikoagülasyon hayat kurtarıcıdır. Hastaların tanı ve tedavisinde; perinatolog, anesteziyolog, nörolog ve radyologdan oluşacak tecrübeli bir ekip görev almaktadır.

ltutuncu@yahoo.com

DİKLOFENAK VE İNDOMETAZİN'İN EPİZYOTOMİ SONRASI PERİNEAL AĞRININ KONTROLÜNDE KARŞILAŞTIRMALI ETKİNLİKLERİ

R Yıdızhan¹, B Yıldızhan², S Şahin¹, N Süer¹

¹SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın - Doğum Anabilim Dalı

²Marmara Üniversitesi, Kadın - Doğum Anabilim Dalı

Obstetrik uygulamalarında perineal yırtıklar ve/veya epizyotomi sonrası görülen ağrı sık bir problemidir. Bu ağrının tedavisinde rektal non-steroidal anti-enflamatuvarların etkinlikleri bilinmekle birlikte literatürde diklofenak ve indometazinin etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı diklofenak ve indometazin içeren rektal supositorların vajinal doğum sonrası perineal ağrı kontrolünde etkinliklerini karşılaştırmaktır. Bu prospektif, randomize, çift kör klinik çalışmaya perineal yırtığı olmaksızın perineal anestezi altında medio-lateral epizyotomi ile vajinal doğum yapan 200 kadın dahil edilmiştir. 100 kadına diklofenak (voltaren, 100mg, tek doz), 100 kadına ise indometazin (endol, 100mg, 2x1) rektal olarak uygulanmıştır. Epizyotomi sonrası ağrı 1., 6.,12. ve 24. saatlerde subjektif ağrı skorlama skalası ve ihtiyaç duyulan ek analjezik miktarlarının kombinasyonu kullanılarak değerlendirilmiştir. Diklofenak grubunda rölatif olarak daha fazla ağrı kontrolü tespit edilmesine rağmen gruplar arasında ağrı değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sadece 12. saatte, indometazinin 2. dozundan hemen önce, diklofenak grubunda istatistiksel olarak daha fazla ağrı azalması saptanmıştır. Ek analjezik ihtiyacı her iki grupta da benzer bulunmuştur, sırayla %13 ve %12,5. Vajinal doğumu takiben 24. saate kadar rektal diklofenak ve indometazin benzer etkinliktedir ve ek analjezik ihtiyacı minimaldir. Diklofenak protokolünün tek doz olması indometazin uygulamalarına oranla kullanım kolaylığı ve stabil, uzun etkili ağrı kontrolü sağlaması açısından daha avantajlı görünmektedir.

begumpekin@hotmail.com

FETAL ÖLÜMLE KOMPLİKE ÇOĞUL GEBELİĞE YAKLAŞIM : BİR OLGU SUNUMU

D Öztürk, M Öztürk, H Berber, F Birol, N Süer

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, III. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği 81054 Göztepe Kadıköy, İstanbul

Amaç: Çoğul gebelikte tekil veya çoğul intrauterin ölüm sık görülen bir durum değildir. Geri kalan sağlıklı fetus veya fetuslar için mortalite ve morbidite oranları yükselir. Prospektif dataların eksikliği nedeniyle canlı fetusun prognozunu tahmin etmek ise zordur. Olgumuzda fetal ölümlerle komplike çoğul gebeliğe yaklaşımın zorluğunu vurgulanmaktadır. Olgu: 30 yaşında 21 haftalık üçüz gebelik ve inutero 2 ex fetus tanısıyla servisimize refere edilen hastada yapılan ultrasonografide 21 haftalık tek canlı fetus, 14'er haftalık iki ex fetus triamniyotik ve trikoryonik olarak izlenmiştir. Konservatif yaklaşımla canlı fetusun akciğer olgunlaşması için steroid yapılmış, biyokimyasal testler uygulanmış, oluşabilecek koagülopatiyi saptamak amacıyla haftalık platelet sayımları, fibrinojen düzeyleri, protrombin aktivitesi, aktive parsiyel protrombin zamanı saptanmış, iki haftada bir ultrasonografiyle fetusa biyometrik ölçülmüş, amniyos sıvısı ölçülmüş, 28. gebelik haftasından itibaren nonstress test de eklenilmiştir. Bu testlerde patoloji göstermeyen hastaya 36. haftada elektif sezaryen uygulanarak 2400gr/48 cm canlı bir erkek bebek doğurtulmuştur. Patolojide tamamen masere iki erkek fetus ve bunlara 2 ayrı umbilikal kord ile plasentada enfarkt tespit edilmiştir.

SONUÇ: 1. trimesterden sonra fetal kayıp çoğul gebeliklerde sık görülmez. Bu vakaların etiolojileri özellikle monokoryonik placentalarda kord kazaları, vellamentöz plasenta, strüktürel anomaliler veya plasenta enfarktı gibi çok çeşitli olabilir. Monokoryonik ve/veya monozigotik ikizlerde ölüm oranı dikoryoniklerden ve dizigotiklerden yüksektir. Majör kaygı perinatal morbidite ve mortalitedir. Nekrotik fetal dokudan salgılanan tromboplastin-like materyal koagülasyonu aktive edebilir, canlı fetusta nörolojik defisite yol açarken maternal koagülasyon inhibisyon sistemini yıkıp dissemine intravasküler kolagülopati oluşturabilir. Konservatif yaklaşımda haftalık hematolojik koagülasyonla ilgili testler yapılmalı iki haftada bir sonografi ile fetal biyometri, 28. gebelik haftasından itibaren de kardiyotokografi ile fetal iyilik hali değerlendirilmelidir. Kalan canlı fetusun yaşam prognozu çok değişkendir, fetal ölümün meydana geldiği gestasyonel haftaya ve nedene bağlıdır. Ölümün olduğu gestasyonel hafta canlı fetusun viabilitesinin sağlanabildiği bir zamanda ise doğum fetomaternal riski azaltır. Ancak preterm vakalarda kalan canlı fetusun yaşam prognozunu iyileştirmek amacıyla dikkatli konservatif bir yaklaşım gereklidir.

defnesu@yahoo.com

009

MATERNAL AND PERINATAL OUTCOME IN 81 ECLAMPTIC CASES BETWEEN 2001-2003 YEARS

M İnceç, Y Kumtepe, B Börekçi, Z Bebek, S Kadanalı

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Atatürk, Erzurum

Objective: To investigate the clinical characteristics of eclampsia during pregnancy and postpartum period and asses the morbidity, and mortality associated with eclampsia

Material and Methods: Eighty-one patients who suffered from eclamptic seizures in our clinic between 2001-2003, were evaluated retrospectively.

Results: There were 81cases of eclampsia among 6728 deliveries (1.2%). Half of the patients were primiparous. The median gestational week of the patients was 32.5. The majority of the patients (70.4%) suffered their first convulsion in their home. Most of the patients (58%) had only one convulsion, and 15 patients experienced more than three convulsions (18.5%). The convulsions occurred intrapartum, antepartum, and postpartum with a rate of 42%, 33.3%, and 24.7%, respectively. There were no significant differences in the severity of maternal complications and mortality, biochemical and haematological parameters except thrombocytopenia ($p<0.05$) between Group 1 patients who had convulsions during pregnancy, and Group 2 patients who had postpartum convulsions ($p>0.5$). The rate of cesarean delivery in Group 1 was higher than Group 2 ($p<0.001$). The rate of stillbirths and neonatal deaths was 13.6% and 14.8%, respectively. There were six maternal deaths (7.4%), and the rate of major complications was 35.8%.

Conclusion: Eclampsia is a life-threatening emergency that continues to be a major cause of serious maternal morbidity and is still the leading cause of maternal mortality. The antenatal care is still the most important method for preventing eclampsia and its complications.

Key Words: Eclampsia, complications, perinatal outcome, maternal mortality

ingec@atauni.edu.tr

010

REKÜRRENT ABORTUSLARDA ENDOKRİNOLOJİK VE ENDOMETRİAL FAKTÖRLER

S Mun, C Taner, D Dişbudak, Ş Gökulu, G Derin

SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İzmir

Amaç: Rekürrent abortuslu olgularda endokrinolojik ve endometrial faktörleri araştırmak

Materyal ve Metod: Rekürrent abortuslu olgularda klinik ve ultrasonografik özellikler, genetik, anatomik ve immunolojik faktörler, hormon profilleri ve endometrial örneklemeler incelendi. Kromozom bozuklukları ve uterin anomaliler çalışma dışı tutuldu.

Bulgular: 57 rekürrent abortuslu olgunun 8'inde (%14,0) düşük progesteron seviyeleri izlendi. 5 olguda (%8.77) ise yüksek androgen seviyeleri tespit edildi. 2 olguda (%3.5) hiperprolaktinemi ve diğer 2 olguda (%3.5) yüksek insulin seviyeleri tespit edildi. 4 olguda (%7.01) OGTT'inde 2 değer yüksekliği saptandı. Endometrial örnekleme yapılan 51 olgunun birinde (%1.75) gecikmiş endometrial gelişme tespit edildi.

Sonuç: Rekürrent abortusların farklı endokrinolojik ve endometrial faktörlerle ilgili olabilecek kompleks bir etyolojiye sahip olduğu kanaatına varıldı.

semih_mun@yahoo.com

011

SİGARA KULLANIMININ BİRİNCİ TRİMESTER RİSK HESAPLANMASINDAKİ DEĞİŞKENLERE ETKİSİ

A Başgöl, Z. N. Kavak, M Uygur,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

Amaç: Birinci trimester down sendromu tarama testi için kullanılan parametrelerden, pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), free beta human chorionic gonadotropinin (β -hcg) ve 11 – 14 gebelik haftaları arasında ölçülen ense kalınlığı (NT) değerlerine sigaranın etkisini araştırmak.

Metod: 644 tekil gebelik üzerinde prospektif randomize bir çalışma yapılmıştır. Hastalara 11 – 14 gebelik haftaları arasında bakılan ense kalınlığı ölçümü ile aynı gün serum örnekleri alınmıştır. Sigara alışkanlıkları ile ilgili özellikler rapor edilmiştir. Hastalar sigara içen ve içmeyen şekilde iki gruba ayrılmıştır. İstatistik analizi olarak two tailed t test kullanılmıştır.

Bulgular: Sigara içen grupta PAPP-A değeri istatistiksel olarak anlamlı azalmış bulunmuştur. Buna karşın NT ve β -hcg değerleri sigara kullanımından etkilenmemiş olarak bulunmuştur. PAPP-A seviyesi sigara içenlerde % 27 oranında daha düşük tespit edilmiştir. Sigara içmeyen grupta anne yaşı daha yüksek saptanırken sigara içen grupta anne kilosu daha fazla bulunmuştur.

Sonuç: Birinci trimester down sendromu tarama sırasında gebelikte sigara kullanımı olması durumunda trisomi 21 için artmış yanlış pozitif sonuçlar görülebilmektedir. Sigara içen gebelerin bir kısmında PAPP-A değeri daha düşük bulunabileceğinden birinci trimester riski hesaplarırken bunun dikkate alınması gereksiz invazif testlere yönelmeyi engelleyebilir.

alinbasgul@hotmail.com

012

FETAL CİNSİYETİN BİRİNCİ TRİMESTER DOWN SENDROMU TARAMA TESTİ PARAMETRELERİNE OLAN ETKİSİ

A Başgöl, Z. N. Kavak, M Uygur, H Bengisu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

Amaç: Birinci trimester down sendromu tarama testi için kullanılan parametrelerden, pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), free beta human chorionic gonadotropinin (β -hcg) fetal cinsiyet üzerine etkisi olup olmadığının araştırılması.

Metod: 454 tekil gebelik için 11 – 14 gebelik haftaları arasında birinci trimester tarama testi yapılmıştır. Tarama testi pozitif olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tarama sırasında ense kalınlığı transabdominal ultrason ile ölçülüp aynı gün hastadan PAPP-A ve β -hcg için serum örnekleri alınıp MoM değerleri hesaplanmıştır. Bu gebeliklerin doğum sırasında kaydedilen cinsiyet bilgileri aynı dataya eklenmiştir.

Bulgular: İstatistik hesabı yapıldığında fetal cinsiyetin ilk trimesterde PAPP-A ve β -hcg üzerine anlamlı bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır ($p < 0.534$). Aynı şekilde NT değerlerinin de cinsiyet ile ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Fakat β -hcg MoM değerlerinin klinik olarak gözlemlendiğinde kız cinsiyetinde daha yüksek olma eğiliminde olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Birinci trimester down sendromu tarama testi biokimyasal parametreleri fetal cinsiyetten etkilenmediği gözlenmiştir.

alinbasgul@hotmail.com

22 HAFTALIK RÜPTÜRE NON-KOMİNİKAN RUDİMENTER HORN GEBELİĞİ

M Dönmez Kesim, A Atış, S Özdemir, H Sermet, B Özmen Demirkaya, N Demirkaya

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

GİRİŞ: Rudimenter horn gebeliği nadir görülen bir ektopik gebelik formudur. Görüntüleme tekniklerindeki özellikle de ultrasonografideki gelişmelere rağmen, prenatal teşhisi yetersiz olup, teşhis genellikle acil laparotomi esnasında doğrulanır. Yüksek maternal mortalite riski taşıyan akut batın tablosu ve rüptür ile sonuçlanır.

OLGU: Ondokuz yaşında, G1P0, SAT: Temmuz 2004, suprapubik bölgeden batına yayılan ağrı, bulantı, kusma şikayeti ile başvuran hastanın muayenesinde batında yaygın hassasiyet mevcut olup ultrasonografide, batın içi FKA bradikardik izlenen fetus ve batında yaygın serbest sıvı görüldü. Hastanın TA: 70/50 mmHg, nabız 68 ve filiform, hemotokrit değerinin %15 gelmesi üzerine rüptür ön tanısıyla acil eksploratif laparotomiye alındı. Operasyonda batında 3000cc kan mevcut olup, uterus fundusunun solunda rudimenter horn gözlemlendi. Rudimenter horn rüptüre olup içinde plasenta ve buna bağlı kordon vardı. Kordon klampe edilerek batın içinden 360 gr., 27 cm. ölü kız fetus çıkarıldı. Rüptür alanının çok geniş olması nedeniyle sol horn uterusu bağlantılı olduğu yerden iki taraflı klampe edilerek eksize edildi. Rudimenter hornun unikorniyat sağ uterus kavitesi ile direkt ilişkisi yoktu. Batın içi kanama kontrolünden sağ uterus kavitesine full küretaj uygulandı. Patolojik incelemede çıkarılmış uterin horn plasental doku ile dolu olup arada bağlantılı desidua bazalis saptanmadı.

TARTIŞMA: Mülleryen kanal anomalileri sıklığı %5'tir. Doğru teşhis koymak önemli olup çeşitli klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. Rudimenter horn gebeliklerde neonatal survi çok nadir olup son yarım yüzyılda yalnızca %11'dir. Son zamanlarda MRI'ın tanıda en doğru teşhis yöntemi olduğu ispatlanmıştır. Rudimenter horn uterin kaviteyle ilişkili veya ilişkisiz olabilir. Ancak vakaların çoğu (%85) nonkomünikan tiptir. Rudimenter hornun muskuler duvar yapısının değişken olması nedeniyle gebelik ileri haftalara kadar ilerleyebilir %30'u termi bulabilir.

SONUÇ: Rudimenter horn gebeliklerde rüptür oranı %50 olup rüptürün %80'i üçüncü trimesterden önce görülmüştür. Masif kanama ve hemorajik şok tablosu ile acil başvuran gebelerde uterin anomali ve rüptür tablosu mutlaka düşünülmelidir.

mdkesim@tnn.net

MATERNAL ÖLÜM VE FETAL ÖLÜMLE SONLANAN İKİ HELLP SENDROMU OLGUSU: HELLP SENDROMUNUN ERKEN TANI VE TEDAVİ MODALİTELERİ

A Başgül, D Sezen, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

GİRİŞ: Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar maternal ve perinatal mortalitenin önemli nedenlerindedir. HELLP sendromu (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı), gebelikte görülen hipertansiyon ve preeklampsinin ciddi bir komplikasyonudur. Bu durumda erken tanı konması maternal prognoz ve sonlanımı iyileştirmektedir.

OLGU: Bu yazıda, biri maternal ölümle, diğeri perinatal fetal ölümle sonlanan iki HELLP sendromu vakası sunulmaktadır. Yirmidokuz yaşında, G3,P2 olan olgu 31. gestasyonel haftada postpartum maternal ölümle, 36 yaşında, G2,P0,A1 olan olgu ise 25. gestasyonel haftada perinatal fetal ölümle sonlanmıştır. Bu olgu sunumunda, pre-eklampsi ve HELLP sendromu vakalarında görülebilen hayatı tehdit eden komplikasyonlara dikkat çekilerek HELLP sendromu vakalarının tedavi modalitelerinin sunulması ve erken tanı konmasının öneminin vurgulanması amaçlanmıştır. HELLP sendromu tanısı alan hastalar, yüksek risk ve tahmin edilemeyen postpartum seyir nedeniyle multidisipliner yaklaşımla yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Hastaların prognozunun iyileştirilmesi için erken tanı ve tedavi önemlidir. Sendromun erken tanınması ve multidisipliner yaklaşım, maternal-fetal mortalite ve morbiditenin azaltılmasını sağlayacaktır.

alinbasgul@hotmail.com

SUCCESSFUL PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOME IN PARTIAL BICORNUATE UTERUS: REPORT OF TWO CASES

P Panagopoulos¹, M Eliades¹, I Biris², A Economou¹, I Koutras¹, G Petrakos¹, N Kanellopoulos¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, "Tzaneio" General Hospital, Piraeus, Greece,

² Ultrasound Laboratory "Yperichos", Piraeus, Greece,

Congenital uterine anomalies are commonly associated with poor perinatal outcome. One of the most common abnormality is the bicornuate uterus. We describe two cases of bicornuate uterus and their successful outcome.

1st case: 26 years old, carrier of β -thalassemia with bicornuate uterus diagnosed in previous ultrasound screening. She had one previous spontaneous miscarriage and one intrauterine death at 24th week of gestation due to oligodramnio, both in the left horn of uterus. From antenatal care we had no significant findings. Pregnancy situated in the right horn. At 24th week we recorded uterine contractions that were treated. At 28th and 32nd week of gestation we administrate steroids. At 37th week we performed cesarean section giving birth in a male of 3060gr and intraoperatively we confirmed the diagnosis of a horn-shaped branches of uterus.

2nd case: 29 years old, primipara, with ultrasound diagnosis of pregnancy in the right horn of bicornuate uterus. She was carrier of β -thalassemia, with no previous pregnancies and unknown for the abnormality of the uterus. From antenatal care we had no significant findings. Cervical cerclage was performed at 14th week. At 36th week spontaneous rupture of membranes conduct us to emergency cesarean section giving birth in a female of 3120gr. The overall fetal loss rate of women with bicornuate uteri is reported to be approximately 40% with a 30% spontaneous abortion rate. Intervention depends on whether the abnormality interferes with coitus or pregnancy. In literature modified Shirodkar cervical cerclage is recommended for the best outcome of pregnancies in bicornuate uterus especially in those women with a history of preterm delivery. Surgical correction of a bicornuate uterus has been advocated for women with recurrent pregnancy loss in whom no other etiologic factor has been identified. The Strassman metroplasty procedure was first described in 1907 and was designed for the unification of similar-sized endometrial cavities.

obgyn_tza@hotmail.com

MATERNAL RED CELL ANTIBODIES IN PREGNANCY: REPORT OF TWO CASES WITH ANTI- M AND ONE CASE WITH ANTI- E

P Panagopoulos¹, D Hondros¹, G Petrakos¹, N Moschonisiotis¹, A Economou¹, I Koutras¹, E Paraskevopoulou¹

¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, "Tzaneio" General Hospital, Piraeus, Greece

² GP, "Tzaneio" General Hospital, Piraeus, Greece

Yet although the incidence of Rh isoimmunization has been decreasing because of prevention programs, the prevalence of blood groups other than Rh is becoming a more common cause of hemolytic diseases of the newborn (HDN). Anti-C and anti-E are the most commonly implicated non-D Rh antibodies in the pathogenesis of HDN.

Anti M is a naturally occurring IgM antibody of the MNSs system that typically presented as a cold agglutinin. An IgG type can occur rarely and be associated with HDN.

In this retrospective study we study all pregnancies managed between 1/2/1997 and 16/11/2004 in our Department. 7.864 blood samples were collected from pregnant women during their first antenatal visit. In those samples two cases with anti-M and one case with anti-E antibody were found.

Case 1: At 14th week of gestation have been detected an alloantibody anti-M with indirect antiglobulin test titer 1:2. At 39th week was born a male of 3840gr with direct antiglobulin test negative. No anti-M antibody was detected.

Case 2: At 14th week of gestation have been detected an alloantibody anti-M with indirect antiglobulin test titer 1:8 rising at 32nd week in 1:16. Gave birth at 39th week in a male of 3350gr Direct antiglobulin test of newborn was slightly positive and an anti-M antibody was detected.

Case 3: At 34th week we detected anti-E antibody with titer 1:8 and at 36th week 1:16. Gave birth at 37,4th week in a male of 2650gr. Direct antiglobulin test of neonatal negative and blood group 0/CcDEe(k-). The prevalence of anti-M isoimmunization may be increasing. The incidence of severe hemolytic disease of the newborn due to anti-M and anti-E is extremely low. If these antibodies are detected in pregnancy, the titer is low (no more than 1:4), and there is no history of prior pregnancy complications no further testing is needed other than an indirect antiglobulin test at 28 weeks to look for the emergence of other alloantibodies, otherwise serial titers should be performed.

obgyn_tza@hotmail.com

UMBLİKAL KORD KANI ASİT-BAZ DEĞERLERİ, BİYOFİZİK PROFİL VE APGAR SKORUNUN UZUN DÖNEM NÖRODEVELOPMENTAL PROGNOZA ETKİLERİ:

A Başgül, Z. N. Kavak, Y Yılmaz, H Bengisu, O Tokol

Marmara Üniv. Tıp Fak. Kadın Hst. ve Doğum ABD., Pediatri ABD, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD

GİRİŞ: Fetusun intrauterin ve perinatal dönemdeki durumunun, postnatal dönemdeki nöromotor gelişimine olan etkileri uzun zamandır merak konusudur. Biz bu çalışmada umblikal arter asit-baz değerleri, Apgar skoru ve fetal biyofizik profilin uzun dönem nörolojik gelişim üzerindeki etkilerini araştırmayı hedefledik.

METOD: Retrospektif, randomize olarak yaratılan bu araştırmaya , Marmara Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları Antenatal kliniğinde takip edilen 162 gebe dahil edildi. 37. gebelik haftasından başlanarak haftalık nonstres test uygulanan gebelerin biyofizik profilleri ortalama 37,5 gestasyonel haftada yapıldı. Maternal medikal ve obstetrik komplikasyonlar, doğum ve travay özellikleri dökümente edildi. Doğumdan sonra umblikal kord arteryal kan gazı alındı. Bebeklere ortalama iki yaşında iken Türk çocuklarına uyarlanmış Denver-2 nörolojik gelişim tarama testi ve nörolojik muayene yapıldı

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 162 gebenin 72 tanesi sezeryan , 90 tanesi de normal vajinal yolla doğum yaptı. Genetik ve major anomalili bebekler çalışmadan çıkarıldı.Çalışma rutinlerini tamamlayan 137 bebekten 60 tanesinin 2 yıl sonraki nörolojik gelişimleri de değerlendirilebildi. Normal spontan doğum veya sezeryan ile doğan bebeklerin umblikal arter asit baz değerleri arasında önemli bir farklılık olmadığı saptandı (p>0.05) Anormal Denver-2 gelişim testi olanlarda doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük saptanırken diğer parametrelerde belirgin bir farklılık saptanmadı. pH değerleri, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ile anormal Denver-2 testi arasında anlamlı bir fark saptanmazken (p>0.05), Denver-2 testi anormal olanlarda biyofizik profil skoru anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

SONUÇ: Doğumda alınan umblikal arter kanı ile tespit edilen pH ve asit baz değerlerinin , fetal biyofizik profili ve Apgar skorunun, 2 yaşındaki çocukların nörolojik gelişimlerini belirleyici bir etkisi saptanmamıştır.Uzun dönem anormal nörolojik gelişimle antenatal parametreler arasında da güçlü bir ilişki bulunamamıştır. Termde yapılan biyofizik profilin nörolojik gelişimi tahmin etmede diğer testlerden daha başarılı olduğu saptandı.Biyofizik profil nörolojik gelişimi tahmin etmede önemli bir antenatal test olup termdeki her gebeye uygulanması düşünülebilir.

alinbasgul@hotmail.com

THE ECTOPIC PREGNANCY TREND AMONG KERMANSHAH CITY OF IRAN

S Malek Khosravi¹, B Kaboudi², M Kaboudi³

¹ Obstetrics & Gynecology Dept. Med University, Kermanshah, Iran.

² R&D Med. Science Inst. Kermanshah, Iran.

³ Post Bachelor, Midwifery Dept. Med Univ., Kermanshah, Iran

Introduction and objective: Five percent of maternal mortality in first trimester of pregnancy is due to ectopic pregnancy (EP). The objective of this study was determined trend of EP incidence between 1996 and 2001 in Motazedi hospital of Kermanshah.

Materials and methods: This descriptive study was based on records of pregnant women in Motazedi hospital of Kermanshah. Definite diagnosis of EP was down by laparotomy findings. The incidence rate calculated as number of EP per 1000 pregnancy. Risk factors, signs and symptoms were also determined.

Results: The total incidence of EP was 2,45 per 1000 pregnancies between 1374 to 1378. Annual incidence rates increased during this time. The most frequent signs were abdominal pain (%99,2), abnormal uterine bleeding (%70,2) and gastrointestinal problems (%38,3). The most frequent symptoms were abdominal tenderness (%92,2), painful cervix (%70,2) and painful adnex (%46,8). There was not any risk factor in %24 of patents but the %22,7 of patients had more than one risk factor. Infertility was the most frequent risk factor. The tube was most frequent place for EP.

Conclusion: The different distribution of sexual transmitted disease or lower used of assisted reproductive technology may be the cause of low incidence rate of EP in patients of Motazedi hospital of Kermanshah. Our results showed the raised incidence rates of EP during period of study need to be evaluated in future studies.

bkaboudi@yahoo.com

PREKLAMPTİK VE NORMAL GEBELERDE SERUM ÜRİK ASİT VE LEPTİN DÜZEYLERİ

M Kamacı, G Şahin, N Çölçimen, A Kulusarı

YYÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Amaç: Preeklampitik ve normal gebelerde serum ürik asit ve leptin düzeylerini karşılaştırmak ve hastalığın şiddeti ile ilişkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Şubat 2004-Eylül 2004 tarihleri arasında tekiz gebeliği olan, 3.trimesterde (34-42 haftalar arası) preeklampsi tanısı almış 40 (20 ağır, 20 hafif) hasta ile 30 normal gebenin oluşturduğu kontrol gruplarında yapıldı. Maternal serum ürik asit ve leptin düzeyleri ölçüldü. Serum leptin düzeyleri ELİSA yöntemiyle saptandı. Bu parametrelerin preeklampsi ve normal gebelerdeki düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Leptin düzeyleri ağır preeklampitik grupta 9.6 ± 7.2 ng/ml, hafif preeklampitik grupta 5.4 ± 3.0 ng/ml, kontrol grubunda 3.1 ± 3.1 ng/ml olarak saptandı. Ağır preeklampitik gruptaki leptin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.000$). Ürik asit seviyeleri ağır preeklampitik grupta 6.3 ± 1.8 mg/dl, hafif preeklampitiklerde 5.0 ± 1.4 mg/dl, kontrol grubunda 4.2 ± 0.73 mg/dl olarak tesbit edildi. Preeklampitik gebelerin ürik asit değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tesbit edildi ($p=0.000$). En yüksek ürik asit değerleri ağır preeklampitik grupta tesbit edildi. Serum leptin düzeyleriyle ürik asit düzeyleri arasında zayıf, pozitif anlamlı ilişki tesbit edildi ($p=0.039$). Serum leptin düzeyleri arttıkça ürik asit değerlerinin arttığı gösterildi.

Sonuç: Preeklampitik hastalarda artan leptin seviyeleriyle birlikte ürik asit seviyelerinin de arttığı tesbit edilmiştir.

Yeni bulunan leptin hormonunun preeklampsi etyopatogenezinde rol oynayabileceği ve preeklampsinin bir markeri olabileceğini düşünmekteyiz

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Leptin, Ürik Asit.

drsahin@yahoo.com

PREKLAMPTİK VE NORMAL GEBELERDE SERUM LEPTİN DÜZEYLERİ VE LİPİD PROFİLİ

M Kamacı, G Şahin, N Çölçimen, A Kulusarı

YYÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Amaç: Preeklampitik ve normal gebelerde serum leptin, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve VLDL düzeylerini incelemek ve hastalığın şiddetiyle ilişkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; Şubat 2004 -Eylül 2004 tarihleri arasında 3. trimesterde (34-42 haftalar arası) tekiz gebeliği olan, preeklampsi tanısı alan 40 (20 hafif, 20 ağır) hasta ile 30 normal sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubundan oluşturuldu. Serum leptin, trigliserid, HDL, LDL ve VLDL düzeylerine bakıldı. Leptin seviyeleri ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Leptin düzeyleri ağır preeklampitik grupta 9.6 ± 7.2 ng/ml, hafif preeklampitik grupta 5.4 ± 3.0 ng/ml, kontrol grubunda 3.1 ± 3.1 ng/ml olarak saptandı. Ağır preeklampitik gruptaki leptin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.000$).Trigliserid düzeyleri ağır preeklampitik grupta 301.1 ± 168.4 mg/dl, hafif preeklampitik grupta $243,8 \pm 72.3$ mg/dl, kontrol grubunda 220.8 ± 86.7 mg/dl olarak tesbit edildi. Ağır preeklampitik grupta trigliserid düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p:0.053$).

Kolesterol, VLDL, LDL ve HDL değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı tesbit edildi (sırasıyla $p:0.237$, $p:0.161$, $p:0.560$, $p:0.208$).

Sonuç: Preeklampitik hastalarda artan serum leptin seviyeleriyle lipid profili arasında anlamlı ilişki tesbit edilmedi

Preeklampsi etyopatogenezinde leptinin rolünü netleştirmek için daha çok vakayla yapılmış prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Leptin, Serum lipid profili.

drsahin@yahoo.com

FETAL MAKROZOMİ OLGULARINDA 5 YILLIK MATERNAL VE FETAL DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

H. M. Tanır, T Şener, B Çakmak

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Meşelik Kampüsü, Eskişehir.

Amaç: Bu retrospektif çalışmada, 4000 gram üzerinde yenidoğan ağırlığına sahip gebeliklerin doğum öncesi, intrapartum ve doğum sonrası, maternal ve fetal açıdan, özelliklerini analiz ederek, mevcut risk faktörlerini ve komplikasyonları saptamak, amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2000-Aralık 2004 tarihleri arasında 4000 gr ve üzerinde ağırlığa sahip yenidoğanlar çalışmaya alındı. Bu tarihler arasında toplam 136 olgu mevcut olup, bu olgulardan dosya bilgilerine ulaşılabilen 96 olgu çalışmaya dahil edildi. Vakaların doğum öncesi izlemi, intrapartum ve postpartum izlemleri incelendi.

Bulgular: Vakaların yaş ortalaması 29.4±4.4 yıl (20-41) olup, olguların %64.5'i 30 yaş altı gruba yer almaktadır. Makrozomik fetus olguları (n=136), tüm gebeliklerin (n=2950) % 4.6'sını oluşturdu. Vakaların %56.9'u 40. gebelik haftasını aşmış olup, %21.9'unun daha önceden makrozomik bir bebek doğum öyküsü mevcuttu. Doğum şekli olarak, %51'i sezaryan ile doğum yaparken, %55.1 olguda ilerlemeyen eylem veya iri bebek nedeniyle sezaryan operasyonu yapılmıştır. Diabetes mellitus 13 olguda, preterm eylem 9 olguda, erken membran rüptürü de 6 olguda saptandı. Perine laserasyonu 10 olguda, omuz distosisi ise 3 olguda görüldü. Erkek bebeklerin sayısı kız bebeklerin sayısının 2 katı olup, yenidoğan kiloları açısından herhangi bir fark saptanmadı. Yenidoğan döneminde, 13 olguda hiperbilirubinemi gözlemlendi.

Sonuç: Fetal makrozomi, mekanik faktörlere bağlı fetal ve maternal travma ile metabolik olaylar sonucu gelişen perinatal ölüm nedeniyle, doğum öncesi öngörüsünün yapılması, risk faktörleri ve olası komplikasyonların bilinmesi yanında, intrapartum ve postpartum klinik yönetiminin dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir.

mtanir@superonline.com

GESTASYONEL DIABETES MELLİTUS: 10 YILLIK DENEYİM

H. M. Tanır, T Şener, H Gürer, M Kaya

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Meşelik Kampüsü, Eskişehir.

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, son 10 yılda kliniğimize başvuran gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olgularını, tanı, izlem, maternal ve perinatal morbidite ve mortalite açısından değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Kliniğimizde, Ocak 1995-Aralık 2004 tarihleri arasında doğum yapan 70 GDM olgusu doğum kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek değerlendirmeye alındı. Olgular yaş, gebelik ve diyabet takipleri, doğum haftası, doğum özellikleri ve yenidoğan bulguları açısından incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda, GDM prevalansı (70/5482), tüm doğumlar içinde %1.2 olarak saptandı. Olguların yaş ortalaması 32.6±5.3 yıl olup, 26 hasta (%37.1) 35 yaş üzerinde idi. Olgulardan 24'ü (%34.3) 100 gram oral glukoz tolerans testi (oGTT) ile tanı alırken; 18'i (%37.1) 50 gram glukoz challenge testi ile (1. saat kan şekeri > 185 mg/dl), 28(%40) olguda ise, dış merkezden kliniğimize refere edildikleri için, tanının nasıl konulduğu hakkında dosya bilgisine ulaşamadı. Tanı alan olguların %57.1'inde (40 olgu) sadece diyetle kan şekeri regülasyonu sağlandı. Hastaların ortalama ağırlıkları 77.2±14.9 kg, uygulanan diyet ise toplam kcal olarak 1907±302 kcal (kilo başına ortalama 24.6 kcal) olarak saptandı. Olguların %42.9'u diyetle birlikte insülin tedavisi aldı. Yapılan ultrasonografik incelemede: 46 (%65.7) olgunun fetal ölçümleri gebelik haftası ile uyumlu olup, 18 (%25.7) olguda fetal makrozomi, 8 (11.4%) olguda ise, intrauterin büyüme kısıtlılığı mevcuttu. Amniyotik sıvı miktarı açısından: 55 (%78.5) olgu da amniyon sıvısı yeterli, 7(%10) olgu da oligohidramnios ve 8(%11.4) olguda ise, polihidramnios saptandı. Operatif doğum 44 (%62.7) vakada uygulandı. GDM olgularında, tüm doğumların %58.5'i (n=40) sezaryan ile gerçekleşti. Sezaryan endikasyonları içinde en sık endikasyon, mükerrer sezaryan (%39) idi. Yenidoğan özellikleri açısından : 3 olguda (%4.2) intrauterin fetal ölüm saptandı. LGA tanısı alan 11(%15) yenidoğan, 25 bebekte (%35.7) ise hiperbilirubinemi, sık görülen fetal morbiditeler arasında idi. Ortalama doğum kiloları 3179±838 gr olarak bulundu. Tüm bebeklerin 17'si (%24) prematür idi.

Sonuç: GDM riskli gebelikler grubunda olup, hem anne ve fetus açısından, bu klinik tablonun iyi taranması, tanı ve klinik yönetimi gerekmektedir.

mtanir@superonline.com

GONADOTROPİN İLE OVÜLASYON İNDÜKSİYONU SONRASI ON HAFTALIK BİR GEBEDE TEKRARLAYAN OVER TORSİYONU

O Özkaya, M Sezik, H Şahiner, R Desdicioğlu, F Demir, H Kaya

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

İnfertil çiftlerin tedavisinde ovülasyon indüksiyonu sık kullanılan bir yöntemdir, fakat gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu sonrası gelişen çok sayıda follikül veya lütein kistler nedeniyle overler büyüyüp torsiyone olabilmektedir. Torsiyon vakaları reproduktif dönemde ve ovülasyon indüksiyonu alan infertil hastalarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda overlerin korunması için erken tanı çok önem kazanmaktadır. Biz gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu sonrasında 10 haftalık bir gebe kadında onbeş gün arayla meydana gelen tekrarlayıcı over torsiyonu vakasını ve bunun tedavisinde uygulanan laparoskopik cerrahi sunduk. Hastanın kliniğimizde laparoskopik tedavisinden 15 gün önce yine over torsiyonu nedeniyle laparoskopik detorsiyon yapılma öyküsü vardı. Hastaya gebelik ve tekrarlayan over torsiyonu tanısı ile laparoskopi uygulandı. Laparoskopide uterusun 2-2,5 aylık gebelik cesametinde olduğu, sol overin iri olmakla beraber normal görünümde bulunduğu, sağ overin ise iri ve mor renkte görüldüğü, ligamentum suspansorium aksında 2 kez kendi etrafında torsiyone olduğu saptandı. Douglasta ve batın içinde serbest sıvı izlendi. Sağ over detorsiyone edildi ve takiben normal kan akımının olmasına bağlı renginde düzelme saptandı. Sağ ligamentum overi-proprium kendi üzerinde sütüre edilerek kısaltıldı. Mezoovarium bölgesi ile sağ batın yan duvarı arasında ikinci bir sütür koyularak over yerinde sabitlendi. Operasyon sonrasında klinik bulgular geriledi ve gebeliğin takibine devam edildi. Özellikle infertilite nedeniyle ovülasyon indüksiyonu alan ve overleri hiperstimüle olmuş vakalarda torsiyon açısından yakın takip gerekmektedir. Torsiyon olan vakalarda laparoskopik detorsiyon güvenilirdir, ama tekrar aynı over veya karşı overde torsiyon riski olmasından dolayı ilk operasyonda mümkün olduğu kadar overi sabitleyici sütürler koyulması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, Ovaryan hiperstimülasyon, Gebelik, Over torsiyonu

drhakankaya2002@yahoo.com

ADOLESAN GEBELİKLERDE PROGNOZ: ÜNİVERSİTE DENEYİMİ

Y Üstün, Y Engin Üstün, M Meydanlı, R Atmaca, A Kafkaslı

İnönü Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Malatya

Amaç: Ülkemizde adolesan gebeliklere sıkça rastlanılmakta ve hem psikososyal açıdan hem de anne-çocuk sorunları açısından önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmadaki amacımız adolesan gebeliklerin maternal ve perinatal sonuçlarını tespit ederek bu gebeliklere en uygun yaklaşımın verilmesini sağlamaktır.

Materyal-Metot: 2001 ile aralık 2004 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapmış 3351 hasta, obstetrik açıdan değerlendirildi. Çalışma popülasyonu 19 yaş ve altı ile 19 yaş üstü kadınlar olarak iki gruba ayrıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 3235 (% 96.5) kadın 19 yaş üstü iken, 116 (% 3.5) kadın 19 yaş ve altı idi. Hastaların okur-yazarlık oranı farklılık göstermemekteydi. Gebelik komplikasyonlarından preeklampsi ve antenatal kanamanın gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı. Preterm eylem adolesan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Doğum şekli açısından karşılaştırıldığında, adolesan grupta normal doğum oranlarının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$). Doğum ağırlığı ve beşinci dakika Apgar skorlarının adolesan grupta, diğer gruba oranla anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.021$).

Tartışma: Perinatal sonuçların iyileştirilmesi için adolesanlara kontrasepsiyon, erken yaş evlilikleri ve antenatal takip ile ilgili planlı programlı çok ciddi eğitim verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: adolesan gebelik, maternal sonuçlar, neonatal sonuçlar.

ustuny@hotmail.com

PREEKLAMPTİK GEBELERDE TOTAL ANTIÖKSİDAN CEVAP VE OKSİDATİF STRES DURUMUE Kale², A Kale¹, N Canoruç², N Akdeniz¹, A Yalınkaya²¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır

Amaç: Preeklampitik hastaların total antioksidan durumunu yeni geliştirilmiş metodla (novel automated) ölçmek ve oksidatif stres durumunu, eritrositlerdeki malondialdehid (MDA) seviyesi ile değerlendirmek .

Materyal ve Metod: Çalışmaya randomize seçilen 50 preeklampitik gebe ve 50 normotensif gebe dahil edildi. Tüm hastaların total antioksidan kapasiteleri yeni geliştirilen (novel automated) metodla değerlendirildi ve serumdaki bireysel antioksidanlar (total protein, albumin, ürik asit, ve bilirubin) ölçüldü, olguların oksidatif stres durumları eritrosit malondialdehid (MDA) seviyesi ile değerlendirildi.

Bulgular: Preeklampitik grupta doğumdan önce ortalama serum total antioksidan seviyesi (TAR) düşük (1.29±0.33 TAR mmol Trolox eq/L) ve eritrositlerdeki malondialdehid seviyesi(MDA) yüksek saptandı (7.1±0.4 nmol MDA/l) (P<0.001), doğum sonrası dönemde (6 hafta sonra) ise bu değerler preeklampitik ve kontrol grubunda farklı değildi (P>0.05).

Preeklampitik olgularda serum total antioksidan seviyesi (TAR) doğumdan sonra artma (1.55±0.49 mmol Trolox eq/L) ve eritrositlerdeki malondialdehid seviyesi azalma gösterdi (2.9±0,6 nmol MDA/l).

Preeklampitik grupta ürik asit seviyeleri doğum öncesi dönemde yüksek (3.8±0.4 mmol/L) saptandı (p<0.001). Doğum sonrası dönemde ise ürik asit düzeyleri açısından her iki grup arasında fark yoktu (P>0.05). Serum total protein, albumin, bilirubin seviyeleri doğum öncesi ve sonrası dönemde her iki grup arasında farklı değildi (p>0.05).

Sonuç: Preeklampsisi doğum öncesi dönemde artmış lipit peroksidasyonu ve azalmış total antioksidan cevapla ilişkilidir. Bu parametreler preeklampsinin patogenezinde rol oynayabilir. Doğum sonrası dönemde azalmış lipit peroksidasyonu ve artmış total antioksidan cevap preeklampsinin klinik olarak düzeldiğinin bir göstergesi olabilir. Preeklampitik hastalarda yeni geliştirilen (novel automated) metodla total antioksidan cevap değerlendirilebilir ve klinik pratikte uygulanabilir.

Keywords: Preeklampsisi, Oksidatif stres, Total antioksidan cevap, Malondialdehid

ayalinkaya@dicle.edu.tr

ETİK KURUL KARARIYLA SONLANDIRILAN 122 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİN Akdeniz¹, A Kale¹, M Erdemoğlu¹, A Yalınkaya¹, M Yayla²¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır² Haseki Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Amaç: Anneye ve fetusa ait nedenlerden dolayı sonlandırılan gebeliklerin gebelik haftalarına göre değerlendirilmesi.

Yöntem: Kliniğimizde Mayıs 2000 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında etik kurul kararıyla sonlandırılan 122 gebelik retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Fetal anomali nedeniyle 80 gebelik sonlandırılmıştır. En sık fetal nedenleri 32 olgu ile merkezi sinir sistemi ve 11 olgu ile kromozomal anomaliler oluşturmaktaydı. Fetal nedenlerden dolayı gebelik sonlandırılması en fazla 11-24. gebelik haftalarında, toplam 53 (%66.25) olguya uygulanmıştır (p<0.005). Anneye ait nedenlerden dolayı gebelik sonlandırılması 42 hastada uygulanmıştır. Anneye ait nedenlerden dolayı gebelik sonlandırılması en sık olarak 5-10 ve 11-24. gebelik haftalarında uygulanmıştır. En sık anneye ait neden 13 olguda annenin gebelik süresinde ilaç kullanımı, 10 olguda anneye ait kalp hastalığı ve 6 olguda hipertansiyonu.

Sonuç: Kliniğimizde etik kurul kararıyla gebeliklerin sonlandırılması, erken gebelik haftalarında es sık anneye ait nedenlerden ve geç gebelik haftalarında ise fetal nedenlerden dolayı uygulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: gebelik sonlandırılması, fetal nedenler, anneye ait nedenler

ayalinkaya@dicle.edu.tr

SERUM HOMOCYSTEINE, B12 AND FOLIC ACID LEVELS IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS COMPARED TO NORMAL CONTROLS AND GLUCOSE INTOLERANT WOMEN

M Güven¹, M Kılınc², F İnanç², C Batukan³, H Ekerbiçer⁴

¹Kahramanmaraş Sutcuimam University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Kahramanmaraş, Turkey

²Kahramanmaraş Sutcuimam University, School of Medicine, Department of Biochemistry, Kahramanmaraş, Turkey

³Erciyes University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Kayseri, Turkey

⁴Kahramanmaraş Sutcuimam University, School of Medicine, Department of Public Health, Kahramanmaraş, Turkey

Objective: The objective of this study was to investigate the association between total plasma homocysteine, vitamin B12 and serum folic acid levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus, glucose intolerance and compare them with those of glucose tolerant pregnant women. **Material methods:** Serum homocysteine, vitamin B12 and serum folic acid levels were prospectively measured in a total of 190 pregnant women who were grouped according to their status of glucose tolerance. Pregnant women with a one hour blood glucose level < 140 mg/dl were considered glucose tolerant (Group A, n=111). Those with one hour blood glucose level ≥ 140 mg/dl received a 3-h glucose tolerance test. Diagnosis of gestational diabetes was based upon the criteria of Carpenter and Coustan (Group B, n=30). The third group consisted of pregnant women with a normal one hour glucose tolerance test but abnormal 3-h glucose tolerance test (Group C, n=49). Gestational age, Body Mass Index and age of the patients did not differ statistically at the time of diagnosis between the three groups. **Results:** The mean homocysteine concentration of women in group A, B and C at 24-28 weeks of gestation was 8.27 ± 3.31 µmol/L (95% confidence interval 7.64 - 8.89), 9.03 ± 3.12 µmol/L (95% confidence interval 7.86 - 8.31) and 8.66 ± 3.17 µmol/L (95% confidence interval 7.73 - 9.59), respectively. The difference in homocysteine levels between these groups was not statistically significant (p>0.05). The serum homocysteine levels demonstrated a significant negative correlation with serum folic acid levels only in patients with gestational diabetes mellitus (-0.574, p=0.001). Homocysteine levels did not correlate with the body mass index (BMI) statistically (p>0.05). **Conclusion:** The serum homocysteine levels concentrations did not differ between glucose tolerant, intolerant and women with gestational diabetes mellitus. There is also no relationship between serum homocysteine levels and BMI in women with gestational diabetes mellitus.

mguven@ksu.edu.tr

İKİNCİ TRİMESTER MATERNAL SERUM AFP DÜZEYİNİN, GESTASYONEL DIABETES MELLITUS, PRETERM DOĞUM VE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI FETÜSÜ TESPİT EDEBİLMEDEKİ ROLÜ

M Güven¹, A Tanrıverdi², M Kılınc³, K Sapmaz¹, D Usal², G Akdemir¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kahramanmaraş

²Zonguldak Kara Elmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Zonguldak

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Kahramanmaraş

Amaç: Gebeliğin ikinci trimesterinde ölçülen maternal serum alfa fetoprotein (AFP) düzeylerinin gebeliğin ilerleyen döneminde oluşabilecek gestasyonel diabetes mellitus, düşük doğum ağırlıklı bebek ve preterm doğum eylemini tahmin edebilmedeki rolünü araştırmak. **Yöntem:** Down sendromu tarama programı için başvuran 412 hastanın, maternal serum AFP düzeyleri geriye dönük olarak tarandı. Maternal midtrimester serum AFP değerleri, fetüsün biparietal çap ölçümü temel alınarak, gebeliğin 15-20. haftaları arasında yapıldı. AFP değerleri Multiple of Median (MoM) olarak ifade edildi. 50 g glukoz yükleme testi pozitif çıkan ve 100 g OGTT sonucu negatif çıkan olgular glukoz intolerant (n:45), 50 g glukoz ve 100 g OGTT sonuçları pozitif çıkan hastalar gestasyonel diabetes mellitus (n:19) olarak kabul edildi. 50 g yükleme sonucu negatif çıkan (n:348) olgular bu grup için kontrol grubu olarak kabul edildi. Otuz yedinci gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar, preterm olarak adlandırıldı. Doğum kilosu < 2500 g gerçekleşen bebekler düşük doğum ağırlıklı, > 4000 g gerçekleşen bebekler ise makrozomik olarak tanımlandı. **Bulgular:** Preterm doğum yapan 27 gebenin maternal serum AFP düzeyi, term dönemde doğum yapan 385 gebeye [1,21 ± 1,27 MoM vs 0,88 ± 0,46 MoM] göre daha yüksekti (p=0.000). Düşük doğum ağırlıklı (< 2500 g) bebeklerin (n:21) maternal serum AFP'si, 2500 g üzerinde doğan bebeklerin (n:391) maternal serum AFP'den [1,34 ± 1,38 MoM vs 0,88 ± 0,45 MoM] daha yüksekti ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı (p=0.000). Normal seyreden gebeliklerde, gestasyonel diabetes mellitus ve glukoz intoleransı gelişen gebelerde tespit edilen maternal serum AFP değerleri sırası ile 0.92, 0.76 ve 0.81 MoM idi ve aralarındaki fark anlamsızdı (p>0.05).

Sonuç: Gebeliğin ikinci trimester Down sendromu tarama testi içinde yer alan ve yüksek Maternal serum AFP ile seyreden gebeliklerin, perinatal mortalite için önemli yer tutan düşük doğum ağırlıklı bebek ve preterm doğumları tahmin edebilmede önemli bir belirteç olduğunu düşünüyoruz.

mguven@ksu.edu.tr

ÜÇLÜ TEST İLE SAPTANAN VE SEBEBİ AÇIKLANAMAYAN HCG, AFP YÜKSEKLİĞİNİN GEBELİK KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Y Karageyim Karşıdağ, U Suyugül Doğançe, B Kars, R Dansuk, B Cengizoğlu, O Ünal, C Turan
Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Amaç: Kromozomal, yapısal anomali saptanmayan gebeliklerde üçlü testte yüksek bulunan AFP ve HCG seviyelerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisini araştırmak. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2003-Ocak 2004 yılları arasında hastanemize başvuran ve üçlü test taramasında AFP ve HCG MOM'u ≥ 2 olan 84 gebe çalışma, < 2 olan 60 gebe kontrol grubuna alındı. Tüm gebelere 22-24 haftalarda ikinci düzey ultrasonografi ve Doppler US uygulandı. Tüm gebeler gebelikleri süresince takip edildi. İstatistik için t testi, ki-kare testi, kullanıldı, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Her iki grupta yaş, doğum haftası, kötü obstetrik hikaye öyküsü, bebek cinsiyeti arasında anlamlı fark bulunmazken, gebelik ve doğum sayısı çalışma grubunda daha yüksekti ($p < 0,0001$). Çalışma grubunda doğum kilosu daha düşük ($p < 0,05$), seksiyoy ile doğum daha sık ($p < 0,01$), gebelik komplikasyonu gelişimi daha fazla ($p < 0,001$) saptandı. Çalışma grubunda Doppler US'de uterin arterlerde bilateral erken diastolik çentik anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$). Ayrıca umbilical arter RI çalışma grubunda daha yüksek bulundu ($p < 0,0001$). Çalışma grubunda gelişen gebelik komplikasyonları Tablo 1'de özetlendi. **Sonuç:** Yüksek AFP MOM gebelik komplikasyonları gelişimi açısından HCG MOM dan daha önemlidir. Hem AFP hem de HCG MOM un birlikte yüksek saptanması komplikasyon gelişimini önceden belirlemede daha etkindir. Bu gebeliklerin takibinde uterin arterlerde bilateral erken diastolik çentik saptanması kötü gebelik prognozu gelişimi açısından önemli bir bulgudur.

Düşük Doğum Ağırlığı	AFP MOM ≥ 2		HCG MOM ≥ 2		AFP ve HCG MOM ≥ 2	
	p	OR	p	OR	p	OR
Erken Doğum	$< 0,01$	2,74	$> 0,05$	1,36	$< 0,01$	4,52
Preeklampsi	$< 0,0001$	3,33	$> 0,05$	1,27	$< 0,0001$	10
EMR(+)	$< 0,01$	2,38	$> 0,05$	1,09	$> 0,05$	1,58
IUGR (+)	$< 0,05$	2,51	$> 0,05$	1,23	$< 0,01$	6,83
	$> 0,05$	0,98	$< 0,01$	1,69	$> 0,05$	1,07

HİPEREMİS GRAVIDARUM TANISI ALMIŞ GEBELERLE SAĞLIKLI GEBELERİN HELICOBACTER PYLORI SEROPOSITİVİTESİNİN KIYASLANMASI

U Suyugül Doğançe, B Kars, Y Karageyim Karşıdağ, O Api, O Ünal, C Turan

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

Amaç: Hiperemesis Gravidarum (HG) tanısı almış gebelerle sağlıklı gebelerin h pylori seropositivitesinin kıyaslanması ve HG etyolojisinde helicobacter pylorinin öneminin araştırılması

Materyal ve Metod: 01/10/2002-01/01/2004 tarihleri arası Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran toplam 206 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. HG tanısı alıp hastaneye yatırılan 107 hasta ve şikayeti olmayan 99 gebe çalışmamızdaki iki ana gruba oluşturmaktadırlar. Tüm hastalarda serumda helicobacter pylori IgG, indirekt solid faz EİA yöntemi ile ImmunoComb II Helicobacter Pylori IgG isimli kit kullanılarak bakılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p = 0,05$ olarak alınmıştır.

Bulgular: HG tanısı almış hastalarda helicobacter pylori IgG pozitifliği (98 hastada = %91,6) oranı, kontrol grubundan (38 hastada = %38,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($X^2: 64,88$ $p < 0,0001$).

Sonuç: Helicobacter pylori enfeksiyonu geçiren gebelerde HG gelişme riski yüksektir ve HG etyolojisinde helicobacter pylori den bahsetmek yerinde olacaktır.

AĞIR PREEKLAMPTİK VE SAĞLIKLI GEBELERDE SERUM IGF-1, İNSULİN DEĞERLERİ VE İNSULİN DİRENCİNİN HOMA-IR İNDEKSİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

O Api, A Koyuncuoğlu, B Kars, Y Karageyim Karşıdağ, B Cengizoğlu, C Turan, O Ünal

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri

Amaç: Ağır preeklampitik ve sağlıklı gebelerde serum IGF-1, insulin değerleri ve HOMA-IR indekslerini karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 01.10.2003-01.03.2004 tarihleri arasında başvuran ağır preeklampitik/eklamptik 20 gebe ile sağlıklı 20 gebe çalışma grubuna dahil edildi. Açlık kan şekeri (AKŞ), İnsülin, AKŞ/insülin oranı, IGF-1, Ürik Asit, SGOT, SGPT, Üre, Kreatinin, Total Protein, Albumin, LDH çalışılan parametrelerdi. Çalışan parametrelerin ortalama/ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında, gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde, Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular: İki grup arasında istatistiksel olarak yaş, gravida, parite açısından fark bulunamamış olup; gebelik haftası açısından anlamlı fark bulunmuştur (p= 0.001). Biyokimyasal parametrelerden kreatinin, üre, ürik asit, SGOT, SGPT, LDH, total protein ve albumin seviyeleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p< 0.05).

Her iki grup arasında plazma IGF-1 düzeyleri karşılaştırıldığında ağır preeklampsi grubunda plazma seviyeleri daha düşük bulunmuştur (p=0.005). Plazma insülin düzeyleri ve AKŞ/insulin oranları karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.275, p=0.402). Her iki grupta HOMA-IR karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0.317). IGF-1 ve HOMA-IR indeksi arasında korelasyon olup olmadığı, Spearman korelasyon katsayısı ile araştırıldığında ise anlamlı ancak orta kuvvette korelasyon olduğu ortaya konmuştur (r=0.406, p=0.009).

Sonuç: Ağır preeklampitik gebelerin serum IGF-1 düzeylerinin, normal sağlıklı kontrol gebelere göre daha düşük olduğunu ortaya koyarken preeklampitik gebelerde artmış insulin direncine rastlanmamıştır. İmplantasyonda önemli bir rolü olan IGF-1'nin preeklampitik hastalarda literatürle uyumlu olarak düşük seviyelerde bulunması, bu hastalığın etyopatogenezinde bulunan implantasyon başarısızlığının bir kanıtı olabilir.

olusapi506@hotmail.com

IS ROUTINE NON-STRESS TEST NECESSARY? ANALYSIS OF 2000 CASES

M Api, F Hud, H Görgeç, A Çetin, M Yayla

Haseki Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology

Objective: Non-stress test is frequently implemented as part of the routine work-up on late third trimester pregnant women yet its necessity have been poorly investigated. Our purpose was to investigate whether non-stress test should be a part of routine antenatal practice.

Material and Methods: A retrospective analysis of 2000 non-stress tests results, applied on low-risk pregnancy population at 32-39 weeks of gestation, were documented and analyzed. The results of the tests were compared with the pregnancy outcome. Non-reassuring results were followed for whether they change the decision of follow-up plan for remaining pregnancy period.

Results: None of the test results revealed distress pattern. Neither reassuring nor non-reassuring test findings were found to have any effect on pregnancy outcome or follow-up plan.

Conclusion: Our results have revealed that routine application of non-stress test should be abandoned in low-risk pregnancy population in antenatal polyclinics.

muratapi@hotmail.com

HASEKİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİNDE 2002-2004 YILLARI ARASINDA YAPILAN SEZARYEN OPERASYONLARININ DEMOGRAFİK İNCELENMESİ

F. Ş. Kara, C Dane, B Dane, M Kıray, A Çetin, M Yayla

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Amaç: Kliniğimizde iki yıllık sürede yapılan sezaryen operasyonlarının demografik verilerinin incelenmesi.

Yöntem: Kasım 2002 ile Ekim 2004 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan 679 vakadan dosyalarına ulaşılan 520 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Kliniğimizde 2002 Kasım-Aralık 'da 231, 2003'de 1080 ve 2004 Ekim ayı sonuna kadar 1347 doğum gerçekleştirildi. Bu dönem içinde ortalama sezaryen hızı % 25.4 dür. Anne yaş ortalaması 28 ± 5.76 olarak bulundu. Onbeş ile 20 yaş arasında % 8 ve 35 yaş üzerinde % 11 bulundu. Vakaların % 23 'ü nullipar, %38 primipar, 2-4 doğum yapanların oranı % 32 ve 5 ve beşden fazla doğum yapanların oranı % 4 idi. Gebelerin % 18'inde akraba evliliği bulunuyordu. Vakaların % 50 si hiç sezaryen geçirmemiş, % 41'i bir kez, % 8'i iki kez ve üç tanesi de üç kez sezaryen geçirmişti. Gebelerin % 36.1'inde gebelikte geçirilmiş en sık hastalık olarak % 8.2 ile hipertansif hastalıklar görüldü. Vakaların yaklaşık yarısında ilk sırada eski sezaryen endikasyonu, ikinci sırada prezantasyon anomalileri, üçüncü sırada fetal distres saptandı. Bebeklerin % 8' i 2500 g altında iken, %10'u 4000 g üzerinde saptandı. Bebeklerin % 54'ü erkek bebek olarak doğdu. Vakaların % 93'üne genel, % 5'ine spinal ve % 2'sine epidural anestezi uygulandı. Sezaryene alınan hastaların % 21'i anemik olarak saptandı. Ayrıca vakaların % 28'ine laparotomi sırasında tüp ligasyonu yapılmıştır.

Sonuç: Gebelerde rastlanan en sık sistemik hastalık hipertansif hastalıklar olarak görüldü. Sezaryen endikasyonları içinde eski sezaryen önde gelmektedir. Bu vakalarda uygun koşullarda vajinal doğum denemesi sezaryen oranının düşürülmesine yol açabilir. Ayrıca sezaryen sırasında fertilitenin sone erdirilmesi % 28 gibi yüksek orandadır.

cemdane@yahoo.com

HASEKİ HASTANESİ DOĞUM KLİNİĞİNDE SEZARYENİ İZLEYEN OPERATİF VE POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

C Dane, F. Ş. Kara, B Dane, M Erginbaş, M Kıray, M Yayla

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Amaç: Sezaryen operasyonlarında görülen komplikasyonları saptamak.

Yöntem: İki yıllık sürede gerçekleştirilen 679 sezaryen vakasının intraoperatif komplikasyonlar (uterin rüptür, mesane yaralanması ve uterin atoni) ve postoperatif komplikasyonlar (endometritis, ciltaltı enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, tromboflebit) yönünden ayrıntılı olarak incelenmesi.

Bulgular: Vakaların % 4.5 komplikasyon saptandı. Bunların yedisi postpartum yara enfeksiyonu, üçü akciğer enfeksiyonu ve üçü peroperatif mesane yaralanması şeklindeydi. İki vakada uterin atoni saptanmıştır. Parametrial kanama, re-laparotomi, kalp yetmezliği, multi organ yetmezliği, böbrek yetmezliği birer vakada saptanmıştır. Sezaryen histerektomi plasenta previa ve plasenta accrete vakalarına uygulanmıştır.

Sonuç: Sonuçlarımız literatür ile uyumlu çıkmıştır. Postoperatif komplikasyonların az görülmesinin nedeni mutlaka profilaktik antibiyotik kullanılması, erken mobilizasyon ve üriner kateterizasyonun 5-6 saat ile sınırlandırılması olabilir.

cemdane@yahoo.com

HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİNDE PRİMER SEZARYEN DOĞUMLARI

C Dane, F. Ş. Kara, B Dane, M Kiray, A Çetin, M Yayla

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Amaç: Primer sezaryen doğumlarında nullipar ve multipar farklılığının araştırılması

Yöntem: Haseki Eğitim ve Araştırma hastanesinin iki yıllık kayıtlarından (1.11.2002 ile 31.10.2004) primer sezaryen oranları araştırılmıştır. Bu sürede gerçekleştirilen ve kayıtlarına ulaşılan 262 sezaryen vakası parite ve endikasyonlar açısından incelenmiştir.

Bulgular: Toplam primer sezaryen oranı % 50.4 olarak bulunmuştur. Sezaryen geçiren 121 vakanın (%23) nullipar, 96 vakanın (% 38) primipar, 45 vakanın multipar olduğu görülmüştür. Sezaryen endikasyonları % 23.8 prezantasyon anomalileri, % 17.6 akut fetal distres ve % 7.8 elektif nedenle yapılan sezaryenlerdir. Vakaların % 14.6' sında sefalopelvik disproporsiyon ve % 12.6' sında ilerlemeyen travay saptanmıştır. Makat gelişleri ve defleksiyon anomalileri nulliparlarda en sık sezaryen nedeni olarak görülmüştür. Sefalopelvik uygunsuzluk, ilerlemeyen travay, hipertansif patolojiler ve fetal distres nulliparlarda daha fazla iken, multiparlarda antenatal kanama daha fazla saptanmıştır. Tüp ligasyonu isteğinin sezaryen oranını arttırdığı görülmüştür.

Sonuç: Primer sezaryen doğumlarında artma daha sonraki müdahaleli doğum oranlarını ve buna ilişkin problemleri artırmaktadır. Bu yüzden primer sezaryen oranının azaltılması için endikasyonların gözden geçirilmesi gereklidir. Primer sezaryenler nulliparlarda, multiparlardan daha sıktır. Çünkü daha önceden geçirilmiş vajinal doğum multiparlar hastaların öncelikle normal doğuma sevk edilmesine yol açmaktadır. Dikkatli ve hastaya özgü bireysel yaklaşım primer sezaryen endikasyonlarını azaltarak hastayı cerrahi morbiditeden uzaklaştırabilir.

cemdane@yahoo.com

PREEKLAMPSİDE ANDROJENLER

B Demir, A Yalınkaya., N Akdeniz, M Yayla.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Diyarbakır-Türkiye

Amaç: Preeklampsii tanısı konulan gebeler ile normotansif gebelerin serum androjen seviyelerini karşılaştırmak, testosteronun preeklampsii ile ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal metod: Nisan 1999–Aralık 2001 tarihleri arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilen, nullipar ve multipar 101 preeklampitik gebeden grup I ve 90 normotansif gebeden grup II oluşturuldu. Tüm olgulardan venöz kan alınarak total testosteron, serbest testosteron, estradiol, dehidroepiandesteron sülfat, seks hormon bağlayan globülin seviyelerine bakıldı. Çoğul gebelikler ve mort fetuslar çalışma dışı bırakıldı. Doğan bebeklerin cinsiyeti kaydedildi. İstatistiksel analizlerde Chi-Square ve Student-T testleri kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Grupların yaş ortalaması, ortalama gestasyonel yaşları ve ortalama gebelik sayıları benzer idi. Ortalama total testosteron düzeyi grup I'de 1.50 ± 1.60 ng/ml, grup II'de 0.80 ± 0.65 ng/ml, ortalama serbest testosteron düzeyi grup I'de 3.51 ± 2.36 pg/ml, grup II'de 1.77 ± 1.06 pg/ml olarak tespit edildi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Dehidroepiandesteron sülfat, seks hormon bağlayan globülin, estradiol seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Her iki grupta da bebeklerin cinsiyetleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Preeklampitik grupta total ve serbest testosteron düzeylerinin, aynı gebelik haftasındaki normotansif gebelerden daha yüksek bulunması, henüz etiopatogenezi net olarak anlaşılmamış preeklampsinin ortaya çıkmasında androjenlerin predispozan bir mediatör olabileceğini düşündürmektedir. Fetus cinsiyetinin androjen düzeyi üzerinde önemli rol oynamadığı tespit edildi.

drbd@mynet.com

037

PREEKLEMSİDE ENDOKRİN MARKER OLARAK AKTİVİN-A ve İNHİBİN A

Ö Gökçen, M Bostancı, H Özçam, E Mega, F Kanadıkırık

SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

AMAÇ: Preeklemsi ve sağlıklı gebelerde inhibin-A ve aktivin-A'nın dolaşımdaki konsantrasyonlarını karşılaştırarak, belirteç olarak kullanım değerini araştırmak

MATERYAL-METOD: Antenatal kliniğe takip amaçlı başvuran 30 sağlıklı gebe ve 26 preeklemtik gebe (26-34 Hf) çalışma grubuna alındı. Kan örnekleri alınarak. İnhibin A ve aktivin A değerlerine bakıldı.

SONUÇLAR: İnhibin A ve Aktivin A serum konsantrasyonları preeklemside kontrol normal gebeliğe kıyasla belirgin oranda yükseldi. (inhibin A 3.22±/0.34 ng/ml'e karşılık

0.32±/0.02 ng/ml, P≤0.001; aktivin A 37,6 ±/4.14ng/ml'e karşılık 3.78±/0.57 ng/ml, P≤0.001)

ÖZET: Fetoplazental ünite özellikle erken gebelikte inhibin A ve aktivin A'nın majör kaynağıdır. Kontrol gebeliklere kıyasla preeklemside oldukça yükselmiş olan inhibin A

ve aktivin A'nın maternal serum konsantrasyonları preeklemside tanısal değere sahip olabilir. Bu bulgular preeklemside trofoblast disfonksiyonu göstergesi olarak yorumlanabilir.

oznurgokcen@yahoo.com

038

GEÇİRİLMİŞ SEZARYEN DOĞUM EKTOPIK GEBELİK RİSKİNİ ARTIRIR MI?

L Tütüncü, E Müngen, M Muhcu, M Sancaktar, Y Yergök

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

GİRİŞ: Ektopik gebelik tüm dünyada %1-2 oranında görülen, gebeliğe bağlı kadın ölümlerinde ön sıralarda yer alan ve son yıllarda insidansında artma olan ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Sezaryen ile doğum da son 20 yıl içerisinde gittikçe artmış, tüm dünyada doğumların yaklaşık %25'i sezaryen ile olmaya başlamıştır. Sezaryen doğum sıklığının artması ile birlikte kadın hayatını tehdit eden bazı ciddi komplikasyonların sıklığında da artış olmaktadır. Genel olarak geçirilmiş pelvik cerrahi ektopik gebelik riskini artıran bir faktör olarak kabul edilir, ancak geçirilmiş sezaryen operasyonunun bu riski artırıp artırmadığı çok kesin olarak ortaya konulmamıştır.

MATERYAL VE METOD: Bu retrospektif, kontrollü çalışmada, Ocak 1993 - Aralık 2003 tarihleri arasında kliniğimizde ektopik gebelik tanısı almış olan 101 olgu, aynı dönemde kliniğimizde doğum yapmış veya intrauterin gebeliği ultrasonografi ile kesinleşmiş ve herhangi bir nedenle gebeliği sonlandırılmış, 18 ile 45 yaşları arasında, toplam 5017 multipar kadın ile karşılaştırıldı ve önceden geçirilmiş sezaryen operasyonunun ektopik gebelik riskini artırıp artırmadığı ortaya konulmaya çalışıldı. Daha önceden geçirilmiş ektopik gebelik hikayesi olanlar, batın cerrahisi geçirmiş olanlar, infertilite hikayesi olanlar, RIA kullanan olgular, PID hikayesi bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı ve sadece multipar kadınlar çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Anılan dönemde tanısı cerrahi olarak kesinleştirilmiş 343 ektopik gebelik olgusu ve intrauterin gebelik saptanmış 11176 kadın retrospektif olarak tarandı ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan olgular belirlendikten sonra toplam 101 ektopik gebelik olgusu, 5017 intrauterin gebelik olgusu ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Çalışmada gruplar arası "Odds" oranı (Odds Ratio) 1.22 (%95 Güven aralığı-Confidence Interval 0.79-1.88) olarak saptandı (p=0.352).

SONUÇ: Geçirilmiş pelvik cerrahi girişim sonraki gebeliklerde ektopik gebelik riskini artıran bir faktör olarak kabul edilir. Bir pelvik cerrahi girişim olarak sezaryen operasyonu da sonraki dönemde ektopik gebelik riskini artırabilir. Ancak burada sunulan olgu kontrollü çalışmada risk artışı 1.22 olarak hesaplanırsa da, bu değer istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmamıştır.

ltutuncu@yahoo.com

GEBELİKTE AKUT KARIN NEDENİYLE OPERE ETTİĞİMİZ 3 OLGUNUN SUNUMU

M Kaya, T Öge, B Çakmak, M Tanır, T Şener

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

Giriş: Akut karın, değişik nedenlere bağlı olabilen, ölümcül potansiyeli olan ve birden açığa çıkan, şiddetini koruyan ya da şiddeti giderek artan ağrıyla karakterize bir tablodur. Gebelikte en sık akut karın sebebi akut apandisit ve akut kolesistittir. Gebelikte akut apandisit görülme sıklığı 1:2000 olup insidansı gebe olmayan kadınlarla eşittir. Gebelik sırasında oluşan adneksial kitleler farklı serilerde 8000 ile 20000 canlı doğumda bir görülür. Gebelikte en sık görülen iyi huylu ovarian neoplazm (%40) benign kistik teratomdur. Gebelikte adneksial kitle torsiyonu sıklıkla uterusun hızlı büyüdüğü 8-16. haftalarda görülür ve akut karın tablosuna yol açabilir. Bu çalışmada kliniğimizde akut karın tablosu nedeniyle opere edilen, gebe olan 3 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Olgu sunumları:

1.Olgu: 28 yaşında gravidası 1, son adet tarihine göre 25 hafta 6 günlük gebeliği varken periumbikal bölgeden başlayıp sağ alt kadrana doğru yer değiştiren karın ağrısı ile başvurdu. Akut apandisit tanısıyla laparotomiye alındı. Apandektomi yapıldı.

2.Olgu: 25 yaşında gravidası 1, son adet tarihine göre 18 hafta 4 günlük gebeliği varken yaklaşık 1 gün önce sol alt kadranda başlayıp şiddeti giderek artan ve sol kasığa yayılan ağrı şikayeti ile başvurdu. Akut karın (torsiyone over kisti) nedeniyle laparotomiye alındı. Sol salpingooforektomi yapıldı.

3.Olgu: 27 yaşında gravidası 1, son adet tarihine göre 32 hafta 3 günlük gebeliği varken iki gün önce sağ alt kadranda başlayan giderek şiddeti artan ağrı ile başvurdu. Akut karın (akut apandisit?) nedeniyle laparotomiye alındı. Sağ paratubal kist eksizyonu yapıldı.

Tartışma: Gebelikte uygulanan ameliyatın %4-6 oranında preterm doğum; %1.8-2 oranında fetal mortalite riski vardır. Gebelik sırasında oluşan adneksial kitleler farklı serilerde 1:8000-1:20000 bulunmuştur. Gebelikte görülen benign tümörlerden teratom %40 oranındadır ve paraovaryan kitleler %6 oranındadır. Sonuç olarak; akut karını değerlendirirken iyi bir hikaye alınmalı, fizik muayeneye özen gösterilmeli ve tanıdan emin olunmadan analjezik verilmemelidir.

mtanir@superonline.com

HABITUAL ABORTUS OLGULARINDA SITOGENETİK TANI SONUÇLARI

F Bal, A Gökçen

GENTAN Genetik Tanı Merkezi, İZMİR

Nedeni açıklanamayan tekrarlayan abortuslar, çocuk sahibi olmayı arzu eden her 200 kadından 1'ini etkileyen bir kadın sağlığı problemidir. Kromozomal anomaliler habitual abortus oluşumunda önemli bir etyolojik faktördür. Bu çalışmada tekrarlayan abortus öyküsü bulunan çiftlerde kromozomal anomali sıklığı incelenmiştir. GENTAN Genetik Tanı Merkezine 2000-2004 yıllarında refere edilen 2 ve daha fazla abortus öyküsü bulunan 204 çiftte sitogenetik analiz yapılmıştır. Konvansiyonel periferik kan kültürü, GTG ve C bantlama uygulanarak kromozomlar elde edilmiş, ISCN'e göre karyotip analizi değerlendirilmiştir. Eşlerden birinde kromozomal değişim saptanan çift sayısı 29 dur. 14 çiftte (%6.8) eşlerden birinin karyotipinde Robertsonian translokasyon (2 olgu), Resiprokal translokasyon (9 olgu), marker kromozom (1 olgu) ve seks kromozom mozaizizimi (2 olgu) tanımlanmıştır. Karyotipde değişim saptanan 15 olguyu ise heterokromatin polimorfizmi (8 olgu) ve inversiyonu [inv(9)](7 olgu) şeklinde olan normal varyant karyotipler oluşturmuştur. Sonuç, literatür bilgileriyle uyumlu olup, tekrarlayan abortus olgularının takibinde eşlerin sitogenetik değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

aysegokcen2003@yahoo.com

041

KLOMİFEN SİTRATA DİRENÇLİ PCOS' LU HASTADA OVULASYON İNDÜKSİYONU VE IUI SONRASI YEDİZ GEBELİK

Ö Gürbüz, N Gürbüz, A Dinçer

Central Hospital, Kadın-Doğum Hastalıkları Kliniği

Giriş: Polikistik over sendromlu (PCOS) hastalarda gonodotropinlerle yapılan ovulasyon induksiyonu, ve intrauterin inseminasyon (IUI) ile yapılan tedavilerde overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik riski artmaktadır. Düşük doz step-up protokolü ile ovulasyon induksiyonu ve IUIDen sonra OHSS bulguları gelişmeden yediz gebelik oluşması literatürde nadirdir.

Olgu: Daha önce aynı yöntemle kliniğimizde çocuk sahibi olan PCOS(WHO-grup I) ve sekonder infertilite ile başvuran olgunun soygeçmişinde; çoğul gebelik anamnezi (ikiz) vardı. fizik muayenede trunkal obesite (BMI:32 kg/m²). Hormon profilinde FSH:3.4 ng/ml, LH:5.4 ng/ml, Estradiol (E2):84 ng/ml, Prolaktin:15.4 ng/ml, total Testosteron:0.8 ng/ml, serbest testosteron:2.4 ng/ml,DHEAS:112 ng/ml olarak saptandı. Diğer labaratuvar parametreleri normal sınırlarda saptandı. Eşinin spermogramında oligoastenopermi izlendi.

Klomifen sitrata (cc) dirençli PCOS' lu (WHO Grup I) olguya düşük doz step-up protokolü ve r-FSH (Gonal-F, Serono, İsviçre) ile ovulasyon induksiyonu tekrar uygulandı. Adetin 2. Günü 75 IU/gün r-FSH tedavisine başlandı. 10. günde follikül büyüklükleri 10 mm'nin altında olduğu için r-FSH dozu 150 IU/gün e çıkarıldı ve bu dozda devam edildi. Stimulasyon süresi; 16 gün, total r-FSH dozu 1574 IU ve follikül sayısı 8 idi. (15 mm-20mm) OHSS bulguları gözlenmedi. E2 düzeyleri; 14. gün 812, 15. gün 1000 ve 16. gün 1410 ng/ml idi. 17. gün IUI öncesi hastaya çoğul gebelik uyarısı yapıldı. Hastanın siklus iptalini kabul etmemesi sonucu 5000 IU HCG enjeksiyonundan 24 saat sonra IUI yapıldı. Luteal faz, progesteronla desteklendi. IUI dan 15 gün sonra beta-HCG seviyesi 510 IU idi. 8. haftada yedi ayrı sac ve korion gözlemlendi. Olguya fetal redüksiyon önerildi.

Sonuç: PCOS' lu hastalarda düşük doz step-up protokolü ile ovulasyon induksiyonu ve kontrollü OHSS sonucu çoğul gebelik ve hiperstimülasyon bulguları gelişme riski yüksektir.

istemihantengiz@hotmail.com

042

TRAFİK KAZASI SONRASI MATERNAL PELVİK FRAKTÜR, FETAL INTRAKRANIAL HEMORAJİ

A Kulusarı¹, E Erdemoğlu¹, Ş Zeteroğlu², G Şahin¹, M Kamacı¹

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Van

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Hatay

Gebelerdeki en sık obstetrik dışı ölüm nedeni travmadır. Trafik kazaları, aileiçi şiddet, düşmeler sık karşılaşılan travma nedenleridir. Travmalarda fetal mortalite özellikle dekolmana bağlı olarak yükselir. Travmaya bağlı fetal sekellerde gelişebilir. Trafik kazası geçiren gebelerde uterus 12. haftadan sonra pelvis dışı bir organ olup travmaya daha duyarlı hale gelir. Bu gebelerde travma sonrası takip gebe olmayan hastalar gibi yapılmalı, fetus kardiyotokografi, ultrasonografi, biofizik profille değerlendirilmelidir. Fetal MRI gibi ileri yöntemlerde kullanılabilir. Biz trafik kazası sonucu gelişmiş maternal pelvik fraktürlü 36 haftalık gebe ve travmaya bağlı perinatal gelişmiş bir fetal intrakranial kanama olgusu sunduk. Ülkemizde yaygın olan trafik kazalarındaki travmadan korunmak için gebelerde emniyet kemeri kullanmalı ve fetal künt travmaya bağlı fetal değerlendirme ve iyilik halinin tespiti ayrıntılı olarak yapılmalıdır.

akolusari@hotmail.com

TWIN PREGNANCY IN A NON-COMMUNICATING UTERINE HORN RUPTURE AND FETAL SALVAGER Onalan, Ö Moraloğlu, S Özcan, M Yücel, T Çağlar², T Mungan², N Danışman²¹ Zekai Tahir Burak Women's Health Research And Educational Hospital Ankara/Turkey

A case is presented of twin pregnancy in an uncommunicating rudimentary uterine horn. The pregnancy proceeded to 23 gestational weeks, when the rudimentary horn ruptured. At laparotomy two salvaged fetuses were lying free in the peritoneal cavity delivered and ruptured horn was repaired with primary closure.

KEY WORDS: Twin pregnancy, uterine anomaly, uterine rupture,

ozlemoraloglu@mynet.com

BLOOD PRESSURE CHANGE DURING SECOND TRIMESTER PREGNANCY TERMINATION USING MISOPROSTOLB Yılmaz¹, S Kelekci¹, İ E Ertaş¹, S Kahyaoğlu¹, M Ozel¹, N Süt², U Göktürk¹, N Danışman¹¹ Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology, Ankara, Turkey² Department of Biostatistics, Cerrahpasa Medical Faculty, University of Istanbul, Istanbul, Turkey

OBJECTIVE: To investigate whether misoprostol for second trimester pregnancy termination has any effect on hemodynamics of patients. **METHODS:** A total of 66 women were subjected for second trimester pregnancy termination. Misoprostol administered intravaginally 800 µg every 6 h up to a maximum of 3 doses in 24 h for maximum of 48 hr. Blood pressure (BP) was measured before and 4 hr after the first dose of misoprostol using auscultatory method from right antecubital artery with regard to Korotkoff sound five. **RESULTS:** One patient excluded from the study. Mean age, parity and gestational ages of patients were 28 ± 1.1 year, 1.1 ± 1.3 and 20.2 ± 1.2 weeks respectively. The overall mean induction-abortion interval was 12.2 ± 7.1 h. Fifty seven of 65 patients (87.7%) delivered within 24 h. None of the patient required further interventions to affect delivery since all of them were aborted within 48 hours (100% success rate). There was a significant decrease in fourth hr systolic ($p < 0.001$) and diastolic ($p < 0.001$) BP with respect to baseline (Table 1). **CONCLUSION:** Hemodynamic evaluation of all patients in the present study showed that systolic and diastolic BP decreased significantly. If this finding is supported by larger randomised prospective clinical trials, it will be possible to benefit from uterotonic action and the antihypertensive effect of misoprostol concomitantly especially during the 3rd and 4th stages of delivery in patients with hypertensive disorders.

Table 1 Overall BP change of patients (n=65)

	Baseline	4 hrs later	P* value
Systolic BP (mmHg)	118.4 ± 14.6	104.8 ± 13.6	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	77.5 ± 10.7	67.1 ± 10.6	<0.001

BP; blood pressure, Values are means ± SD, * Paired samples t-test

drbulentiyilmaz@yahoo.com

HİSTEREKTOMİ NEDENİ OLARAK PLASENTA PERKRETA

H Gürpınar, S Kayataş, T Babayiğit, E Yaycı, K Güzin

*SSK Yakacak Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İstanbul-Türkiye**SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıklar ve Doğum Kliniği, İstanbul-Türkiye*

Plasenta acreta terimi, plasentanın uterin duvara anormal sıkı şekilde yapıştığı durumları tanımlar. Plasenta gelişimi sırasında desidua bazalisin tam veya kısmi yokluğu ve Nitabuch tabakasının tam gelişmemesi nedeniyle plasental villuslar yüzeyel myometriuma yapıştırlarsa plasenta akreta, villuslar myometriuma invaze olurlarsa plasenta inkreta, serozaya kadar tüm myometriumu penetre ederlerse plasenta perkreta adını alırlar. Olgu; 40 yaşında G2P1, 11 yıl önce sezeryan olmuş. Hasta acil gebe polikliniğine vaginal kanamasının başlaması nedeniyle başvurdu. Yapılan muayenede; SAT'a göre 1 hafta miad aşımı, 2- 3 cm servikal açıklık, %50 silinme, amnion kesesi açılmış, makat prezentasyonu saptandı. USG'de term canlı fetus, anhidramnios, sol posterolateral alt uterin segment yerleşimli placenta görüldü. Hasta acil sezeryana alındı. Canlı erkek bebek makat geliş ile doğurtuldu. Plasentanın %60-70'inin myometriuma invaze olduğu görüldü. Plasenta myometriumdan ayrılmadığı ve abondan kanama geliştiğinden histerektomi yapıldı. Postop Hb 6,1 Htc 22,4 plt 238000 saptandığı için 4ü tam eritrosit suspansiyonu verildi. Hastanın Postop takipleri normal seyretti, 4. gün taburcu edildi. Histopatolojik incelemede desidua bazalisin fokal alanlarda kaybolduğu, yerini gevşek bağ dokunun aldığı ve myometriyum içinde benign karakterde villus yapısının infiltrasyonu izlendi. Sık görülen bir durum olmasa da plasenta yapışma anomalileri şiddetli kanama, uterin perforasyon ve infeksiyon nedeni ile önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kesin nedeni bilinmese de geçirilmiş sezeryan doğum, plasenta previa, çok doğum, geçirilmiş küretaj, tedavi edilmiş Asherman Sendromu ile birlikte insidansı artar. Alt uterin segment yerleşimli plasenta olgularında, plasentanın internal osa yakınlığı nedeniyle ciddi kanamaya neden olabilir. Alt uterin segmentte myometrial liflerin azlığı nedeniyle yırtılan damarlar konstrükte olamadığı için kanama giderek artabilir. Plasentasyon anomalileri peripartum histerektominin en önde gelen nedenlerinden biridir. Zamanında doğru bir şekilde müdahale etmek, maternal mortaliteyi ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltır.

hgurpınar@yahoo.com

**GASTROŞİZİSTE TANI VE FETAL PROGNOZU ÖN GÖRMEKTE
3D ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLER YARDIMCI MIDIR? VAKA SUNUMU**

A Başgül, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Gastroşizis intact umbilikal kord ve membran ile kaplı olmayan barsakların abdominal duvar defektinden evisere olması ile karakterizedir. Gastroşiziste genellikle bir kese yoktur, %25 oranında intestinal atrezi ve %31 oranında kriptorşidizm haricinde eşlik eden anomaliler nadirdir ve defekt genellikle kordun sağ tarafındadır. İnsidansı 1/10000'dir. Onskiz yaşında, primigravid, 17 haftalık gebe, üçlü teste serum alfa fetoprotein seviyelerinin yüksekliğinin değerlendirilmesi amacıyla kliniğimize refere edildi. 2D ultrasonografi ile gastroşizis gözlemlendi, sonrasında 3D ultrasonografi ile multiplanar ve orthogonal düzlemler kullanarak tekrar değerlendirilerek fetal prognozu belirlemek için defektin boyutu ölçüldü ve fetal toraksa uzanıp uzanmadığı araştırıldı. Amniosentez ile kromozom analizi normaldi Aile multidisipliner antenatal danışmanlık sonrası gebelik terminasyonunu düşünmedi ve postnatal tedavi planlandı. Gastroşizisi olan bir fetusun prognozunu primer olarak barsakların durumu belirler, mortalite oranı %8 civarındadır. Neonatal ve uzun dönemde solunum ve beslenme problemleri öncelikli sorunlardır. Bu vakalarda antenatal danışmanlık verilmeli ve aileler doğumu takiben çok sayıda operasyona ve uzun hospitalizasyona hazırlanmalıdır. Abdominal duvar defekti 2D USG ile tespit edilen vakalarda 3D USG ile değerlendirme defektin boyutunu ve nereye kadar uzamın gösterdiğini tespit ederek daha efektif danışmanlık vermek, postnatal tedavi planlanması ve fetal prognozu ön görmek açısından tamamlayıcı ek bilgiler vermektedir.

alinbaşgul@hotmail.com

FALLOT TETRALOJİSİ VE HEMİVERTEBRA İLE KOMBİNE ALOBAR HOLOPROZENKEFALİ VAKASI: PRENATAL 2D-3D ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLER

A Başgöl, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Holoprozenkefali ile birlikte sıklıkla çeşitli midfasiyal defektler görülür ancak kardiyak anomaliler oldukça nadirdir. Holoprozenkefali ile birlikte görülen kromozomal anomalilerin prevalansı %30'dur. En sık görülen kromozomal anomaliler trizomi 13 ve 18'dir. Bu raporda alobar holoprozenkefali ile birlikte fallot tetralojisi ve hemivertebra tespit edilen bir fetus sunulmuştur. Otuziki yaşında, multipar kadın rutin ikinci trimester anomali taraması esnasında değerlendirilmiştir. 2D USG ile alobar holoprozenkefali tespit edilmiş, ve vajinal 3D ultrasonla detaylı incelemeye alınmıştır. Ek olarak fallot tetralojisi ve hemivertebra tespit edilmiştir. Aileye antenatal danışmanlık verilmiş ve gebelik sonlandırılmıştır. Alobar holoprozenkefali ve fallot tetralojisi ayrı ayrı kötü prognoza sahiptir. Fetal santral sinir sistemi anomalisi tespit edildiğinde fetusun detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu vakalarda erken antenatal tanı ve gebeliğin sonlandırılması kabul gören yaklaşım biçimidir.

alinbasgul@hotmail.com

KONJENİTAL KİSTİK ADENOMATOİD MALFORMASYONU OLAN BİR FETUSUN PRENATAL TANISI, 3D ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, ANTENATAL TAKİBİ VE YAKLAŞIM

A Başgöl, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Konjenital kistik adenomatoid malformasyonu (CCAM) nadir görülen bir akciğer lezyonudur. Prognoz oldukça değişkendir, perinatal ölüm veya spontan gerileme görülebilir. Bu raporda 23. gestasyon haftasında tanısı konmuş CCAM'ı olan bir fetusun prenatal 3D ultrasonografik özellikleri sunulmuş, akciğerin konjenital lezyonlarına yaklaşım ve bu fetusların antenatal takibi değerlendirilmiştir. Yirmiyedi yaşında, primigvid kadın rutin ikinci trimester taramasında değerlendirilmiştir. 3D ultrasonografi ile fetal sağ akciğer alt lobda 4x4x5 cm boyutlarında multikistik lezyon tespit edilmiştir. Düzenli seri USG takipleri ile multikistik kitlenin persistansı, eşlik eden konjenital anomali olup olmadığı ve hidrops fetalis gelişip gelişmediği takip edildi. Fetal karyotiplenme normaldi. Perinatal ölüm, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve malign değişim riskleri nedeniyle yenidoğana doğumdan 1 hafta sonra sağ alt lobektomi uygulandı. Patolojik olarak da CCAM tip 2 tanısı doğrulandı. Bebekte postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve takibe alındı. Fetusta kistik bir akciğer lezyonunun varlığı cerrahi endikasyonudur. Erken operasyon yenidoğanlar tarafından oldukça iyi tolere edildiğinden bu bebeklerin bekletilmeden opere edilmeleri gereklidir. Mortalite antenatal dönemde polihidramnios ve hidrops fetalis gelişiminin düzenli takibiyle ön görülebilir. Bu raporda CCAM'ın prenatal tanısında 2D ve 3D ultrasonografik özellikler, antenatal takibinde dikkat edilmesi gereken hususlar, aileye yaklaşım ve postnatal tedavi yöntemleri tartışılmıştır.

alinbasgul@hotmail.com

İLK TRİMESTİRDA MEGASİST SAPTANAN BİR FETUSTA PROGNOZ VE ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLER: VAKA SUNUMU

A Başgöl, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

İlk trimestirda fetal megasist mesanenin longitudinal çapının 7mm'in üzerinde olması olarak tanımlanır ve 1500 gebelikte bir bulunur. Mesane çıkış obstrüksiyonu %20-25 oranında anöploidi riski taşımakta ve en sık trizomi 13 ve 18 ile birlikte görülmektedir. Megasist, kızlarda barsak peristaltizminde defektle karakterize kısa barsak sendromunda veya her iki cinste nörolojik problemlere (meningomyelosele) bağlı gelişebilir. Karyotipi normal olan olgularda büyük çoğunlukla spontan rezolusyon görülebilir ancak spontan rezolusyon olan vakalarda dahi erken dönemde renal displazi gelişimine bağlı olarak fetal prognoz olumsuz yönde etkilenir. Yirmiyedi yaşında, multipar kadın ilk trimestir tarama testi için hastanemize başvurdu. Nükal kalınlık ölçümü esnasında kız fetusta üretral dilatasyon olmaksızın 30X30X25 mm boyutlarında megasist saptandı. Fetal karyotip normal olarak geldi. Antenatal takip esnasında 19. gestasyonel haftada fetus in utero exitus olarak tespit edildi ve gebelik sonlandırıldı. Otopside kız fetusda üretral obstrüksiyon olduğu doğrulandı. Erken başlangıçlı şiddetli megasisti olan fetuslarda sürvi nadirdir ve histopatolojisi genellikle üretral fibrostenozdur. Son yıllarda yapısal anomalilerin tanısında ilk trimestir ultrason taraması rutin standart metod haline gelmiştir. Megasisti olan vakalara uygun yaklaşım için bir konsensus mevcut değildir ve her vakaya yaklaşım anomalinin şiddetine göre bireyselleştirilmelidir.

alinbasgul@hotmail.com

İNTRAUTERİN DÖNEMDE UNİLATERAL RENAL AGENEZİYE EŞLİK EDEN OMFALOSELİ OLAN BİR FETUSTA 2D VE 3D ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLER: VAKA SUNUMU

A Başgöl, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Prenatal çalışmalar birçok kromozomal bozuklukta üriner sistem anomalilerinin eşlik ettiğini göstermiştir. Kromozomal bozukluk riski unilateral veya bilateral üriner sistemi etkilenmiş fetuslarda benzerdir. Renal agenezi ile birlikte en sık görülen kromozomal bozukluklar trizomi 13 ve 18'dir. Omfalosel çoğunlukla sporadiktir ancak başta trizomi 13 ve 18 olmak üzere kromozomal anomaliler ikinci trimestirda %30 oranında, neonatal dönemde de %15 oranında eşlik edebilir. Bu raporda normal karyotipi olan ve renal ageneziye eşlik eden omfaloseli olan bir fetus tartışılmıştır. Yirmidört yaşında, multipar kadın ikinci trimestir anomali taraması ile değerlendirildi, 2x2 cm'lik omfalosel izlendi ve ultrasonografik olarak sol böbrek izlenmedi. 3D USG ile ortogonal ve multiplanar düzlemlerde omfalosel detaylı olarak değerlendirildi. Renkli doppler USG ile sol renal arter ve ven izlenmedi. Amnion mayi miktarı gebelik boyunca normaldi. Tanı doğum sonrası doğrulandı. Fetal karyotip normaldi ve bebek iki aşamalı omfalosel kapatma operasyonu geçirdi. Şu anda, bebek 3 aylık ve sağlığı iyi durumdadır. Fetal üriner sistem anomalilerinin tanınmasında ultrasonografi efektif bir tanı aracıdır ve prognozun değerlendirilmesinde ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yardımcıdır. Tanı konduktan sonra fetal üriner sistem anomalisinin lokalize ve karakterize edilmesi oldukça önemlidir. Böylece ayırıcı tanı kolaylaşır ve fetal prognozu düzeltmek için bir tedavi planını şekillendirecek klinik bilgi elde edilmiş olur. Bu tür bir anomali saptandığında ek anomalilerin varlığı da mutlaka araştırılmalıdır.

alinbasgul@hotmail.com

EBSTEIN ANOMALİSİ VE TEK UMBİLİKAL ARTER SAPTANAN FETUSTA 2D VE 3D ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLER: PRENATAL TANI VE FETAL PROGNOZ. VAKA SUNUMU

A Başgöl, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Ebstein anomalisi %0.3-0.5 prevalansa sahip nadir konjenital kalp anomalilerinden biridir. Prenatal olarak saptanabilen fetal kardiyak anomaliler ile birlikte %25 oranında kromozomal defektler bildirilmiştir. Tek umbilikal arter doğumların %1'inde görülür ve major organ sistemlerine ait malformasyonlar ve kromozomal defektlerle birliktelik gösterebilir. Tek umbilikal arteri olan fetüslerin yaklaşık %11'inde kardiyak malformasyonlar görülür ancak ebstein anomalisiyle birlikteliği nadir bir durumdur. Bu raporda tek umbilikal arteri olan bir fetusta eşlik eden ebstein anomalisi tartışılmıştır. Yirmidört yaşında, multipar, 35 haftalık gebe ebstein anomalisi teşhisiyle kliniğimize sevk edildi. Ultrasonografik bulgular ebstein anomalisi ile uyumlu bulundu, orta derece triküspit yetmezliği ve hafif-orta derece sağ atrial dilatasyon izlendi. Takiben fetüsün tek umbilikal arteri olduğu tespit edildi. Ebstein anomalisiyle doğan bebeklerin ilk yılda sürvi oranları %67, 10 yıl sonunda ise %59'dur. Bu sebeple, tek umbilikal arter tespit edilen fetüslerde, eşlik eden, özellikle kardiyak, anomalilerin varlığı açısından detaylı değerlendirme fetal prognoz açısından önemlidir.

alinbasgul@hotmail.com

YÜZ YARIĞI OLAN BİR FETÜSÜN 2D VE 3D ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, PRENATAL TANISI VE DANIŞMANLIK: YARIK DAMAK – DUDAK TERMİNASYON ENDİKASYONU MUDUR? VAKA SUNUMU

A Başgöl, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Yüz yarıkları prenatal tarama yöntemleri ile tespit edilebilen en sık konjenital anomalilerden biridir. Yaklaşık olarak doğumda 1000 bebekten birinde izole bir yüz yarığı tespit edilmektedir. Yüz yarıkları için tarama, birçok ülkede rutin ikinci trimester anomali taramasının bir parçası olarak uygulanmaktadır. Yarık damak ve dudak için 2D ve 3D ultrasonografik özelliklerini, izole ve sık rastlanan anomalilerin tanınmasında ikinci trimester anomali taramasının değerini ve ailenin psikolojik hazırlanması ve gebeliğin devamı için antenatal danışmanlık hizmetlerinin önemini vurgulamak amacıyla yarık damak ve dudak tespit edilen bir fetüs rapor edilmiştir. Yirmiyüç yaşında, primigravid, 19 haftalık gebe kadın 2D ultrasonografi ile değerlendirildi. Burun ve dudakların koronal plan görüntülerinde üst dudakta açıklık izlendi ve bilateral yarık damak ve dudak tanısı konuldu. Takiben yarığın boyutu ve karakteri 3D ortogonal ve multiplanar düzlemlerde değerlendirildi. Amniosentez ile karyotip anomalisine rastlanmadı. Aile, hastanemizde antenatal poliklinik takiplerinin rutin bir parçası olan antenatal danışmanlık hizmetini aldıktan sonra gebeliğin devamına karar verdi ve postnatal tedavi planları hazırlandı. Bu raporda yüz yarıklarının 3D ultrasonografik tanısının özellikleri ile prenatal tanı ve danışmanlığın fetal prognoz ve ailenin psikolojisi üzerine etkileri vurgulanmaktadır.

alinbasgul@hotmail.com

DOKUZUNCU GEBELİK HAFTASINDA ULTRASONOGRAFİ İLE TANI KONAN SİYAM İKİZİ OLGUSU

A Başgöl, D Sezen, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

GİRİŞ: Monoamniyotik monokorionik ikizlerin yapısal bir defekti olan yapışık ikizler, yaklaşık 30,000-100,000 canlı doğumda bir görülen oldukça nadir bir anomalidir. Literatürde, 9. gebelik haftasında tanı konan çok az sayıda yapışık ikiz vakası vardır. Ultrason ile prenatal tanının erken gebelik haftasında, doğru olarak konması, ailelere, gebelik terminasyonu seçeneğinin sunulabilmesi açısından önemlidir. Erken haftada gebelik terminasyonu uygulanması minimal maternal risk taşıması nedeniyle avantajlıdır.

OLGU: Bu yazıda, 9. gestasyonel haftada, transvajinal ultrasonografi ile tanı konan yapışık ikiz vakası sunulmaktadır. Otuz yaşında, G1, P0 olan gebe kliniğimize rutin takip için başvurdu. Yapılan transvajinal ultrasonografide 9 haftalık, torakoom-falofagus tipte yapışık ikizler saptandı. Aile durum hakkında bilgilendirildiğinde gebelik terminasyonu istedi. Koriyonik vil-lus örneklemesini takiben dilatasyon ve küretaj uygulandı. Bu olgu, ultrason ve dopler ile birinci trimesterde doğru olarak yapışık ikiz tanısının konabileceğini göstermektedir. Optimal obstetrik ve postnatal yaklaşım planı için yapışık ikizlerin erken tanısı ve ortak organların detaylı olarak saptanması önemlidir. Erken tanı konması, fetus ve anne için en iyi kararın verilmesini sağlayacaktır. Bu yayında, yapışık ikizlerin karakteristik ultrasonografik görüntüleri detaylı olarak tartışılmıştır. Nadir rastlanan bu durumun tanısında kullanılan ultrasonografik kriterler, klinik prezentasyonu, ayırıcı tanı ve tedavi seçenekleri tartışılmış ve erken vajinal gebelik ultrasonografisinin önemi vurgulanmıştır.

alinbasgul@hotmail.com

CORRELATION BETWEEN MATERNAL ECHOCARDIOGRAPHIC AND FETAL/ MATERNAL DOPPLER PARAMETERSN Yiğit Çelik¹, G Abalı², B Karamürsel¹, Ö Özyüncü¹, L Önderoğlu¹¹Hacettepe University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology²Hacettepe University Hospital, Department of Cardiology

Objective: To analyze maternal echocardiographic parameters and fetoplacental Doppler findings to show the relationship of each other in hypertensive and normal pregnancies.

Material & Method: In the study, 26 hypertensive pregnant women and 29 normotensive pregnant women underwent doppler study and maternal echocardiographic examination at 24th weeks and during the third trimester of gestation. Doppler study included assessment of uterine, umbilical and MCA flow patterns and echocardiographic examination include measurement of left ventricular, right atrial diameters, and interventricular septum thickness. Kolmogorov- Smirnov test, Wilcoxon signed rank test, Mann- Whitney U tests are used for the statistical analysis where indicated.

Results: All hemodynamic properties of hypertensive patients other than maternal heart rate were statistically different compared to normal subjects. End-diastolic diameter and volume, stroke volume, cardiac output, left atrial diameter were lower in the hypertensive group, whereas end-systolic volume and diameter were higher. Although not statistically significant, hypertensive women had smaller left ventricular mass and left ventricular septal thickness in diastole relative to control group. E/A ratio which is representative of the diastolic function significantly lower in hypertensive group. Linear regression analysis revealed no correlation between Doppler and echocardiographic variables.

Conclusion: Hypertension in pregnancy was supposed to be due to placentation disorder. Because the effects of disordered placentation might be systemic it could be also the cause of cardiac maladaptation. So it has further decreased the placental perfusion and caused the bad prognosis. So we suppose that echocardiographic study may be useful to identify women who do not fully adapt to pregnancy.

ozgurozy@hacettepe.edu.tr

PATOLOJİK FETAL ULTRASONOGRAFİ BULGULARI VE FETAL KARYOTİP SONUÇLARI**F Bal, A Gökçen***GENTAN Genetik Tanı Merkezi, İZMİR*

Fetal anatominin ayrıntılı değerlendirilebilmesi pek çok kromozomal sendromun prenatal tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. Gentan Genetik Tanı Merkezine, Ocak 2000-Şubat 2005 tarihleri arasında, patolojik fetal ultrasonografi bulguları nedeniyle refere edilen 361 olguya fetal karyotipleme yapılmıştır. 13-24 gebelik haftalarında 231 olguda amniosentez materyalinden, 24-34 gebelik haftalarında 126 olguda kordosentez materyalinden, 12-14 gebelik haftalarında 4 olguda CVS materyalinden konvansiyonel CVS, mniotik hücre ve fetal kan kültür yöntemleri ile kromozom elde edilmiştir.

Kromozomlar GTG ve C bant ile boyanarak ISCN'e göre karyotip analizi yapılmıştır. 31 olguda (%8.6) kromozom anomalisi tanımlanmıştır. 22 olguda anöploidi, 3 olguda derivatif kromozom, 1 olguda marker kromozom, 2 olguda triploidi, 3 olguda normal varyant kromozom tanımlanmıştır. Fetal ultrason anomalilerinde yapılan karyotipleme ile fetal kromozomal sendromların belirlenmesi, tanınal önemi yanında genetik danışma ve obstetrik takip açısından da büyük değer taşımaktadır.

aysegokcen2003@yahoo.com

BİRİNCİ TRİMESTERDE GELİŞEN NEFROTİK SENDROM OLGUSU**A Başgöl, D Sezen, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin***Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.*

GİRİŞ: Nefrotik sendrom gebelikte nadiren görülür (%0,012-0.025). Erken gebelikte, hipertansiyonun eşlik ettiği nefrotik sendrom, pre-eklampsiden çok renal hastalığı düşündürür ve çok daha ender rastlanır. Birinci trimesterde nefrotik derecede proteinüri saptanması kötü fetal ve maternal sonlanım ile ilişkilidir.

OLGU: Bu yazıda, erken gebelik haftasında saptanan bir nefrotik sendrom olgusu sunulmaktadır. Yirmi bir yaşında, primi-gravid hasta 17. gebelik haftasında saptanan ödem, kontrol edilemeyen hipertansiyon ve nefrotik proteinüri şikayetiyle hastanemize refere edildi. Hastada gebelik öncesi hipertansiyon ve böbrek hastalığı mevcut değildi. Böbrek biyopsisi fokal segmental glomeruloskleroz ile uyumlu bulundu. Steroid tedavisine rağmen hasta progresif seyretti. Fetusta intrauterin gelişme geriliği gelişti ve 27. gebelik haftasında intrauterin kaybedildi. Doğum sonrası, hastanın steroid tedavisine devam edildi. Postpartum dönemde, 2 ay sonra, böbrek fonksiyonları normal olan olgunun proteinürisi 9.3gr/gün'den 2.8gr/gün'e geriledi. Bu yayında, erken ortaya çıkan nefrotik sendromun kötü fetal prognoz ile ilişkisi vurgulanmaktadır. Vazodilatasyon, düşük kan basıncı, artmış plazma volümü ve artmış kardiyak output gibi gebelikteki fizyolojik adaptasyonlar için normal böbrek fonksiyonu gerekli olduğundan erken gebelik haftasında ortaya çıkan nefrotik sendrom vakalarında kronik böbrek hastalığı dikkatle araştırılmalıdır. Gebelikte görülen nefrotik sendrom olgularında hastaların, potansiyel maternal ve fetal riskler konusunda bilgilendirilmesi ve spesifik tedavi seçeneklerinin uygulanabilmesi açısından histopatolojik incelemelerin sonuçları oldukça yararlıdır.

alinbasgul@hotmail.com

HB BROCKTON VE İKİZ GEBELİK: NADİR BİR KALİTATİF HEMOGLOBİNOPATİ

C Dane, B Dane, M Kıray, E Kalli, A Çetin, M Yayla

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Giriş: Hemoglobin, 64 bin dalton molekül ağırlığında bir tetramer olup, iki çift ayrı globin polipeptid zincirinden oluşmuştur. Hemoglobinopati terimi, fonksiyonu bozulmuş ve yapısal olarak anormal hemoglobini tanımlar. Bu hemoglobin varyantlarının çoğu klinik olarak herhangi bir probleme neden olmaz. Oksijen taşınmasında bozukluk veya anemiye neden olanlar, klinik açıdan önemlidir. Hemoglobin Brockton ilk defa 1980 yılında tanınmıştır. Kendini genellikle hafif hemolitik anemi ile gösteren kalitatif, unstabil(dengesiz) hemoglobinopatidir. Bizim hastamızda tanı 11 yaşında iken konulmuştur. Uzun süre yılda 2-3 sefer kan transfüzyonlarıyla izlenen hastada görülen ikiz gebelik takibi ve bu konuyla ilgili literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amacıyla vaka sunulmaktadır..

Olgu Sunumu: Bizim hastamızın 20 yaşında, ilk gebeliği idi. İlk trimesterde yapılan ultrasonografi sonucunda dikoryonik, diamniotik ikiz gebelik bulundu. Hemogramında Hgb: 7.4, Hct: 23.3, RBC: 2.21, MCV: 105.3, MCH: 33.7, MCHC: 32.0 olarak saptandı. Yapılan hematoloji konsültasyonu sonucunda hemoglobin düzeyinin 8 g/dL düzeyinin altına düştüğünde kan transfüzyonları yapılarak gebeliğin takibine izin verildi. İki haftalık aralarla yapılan hemogram takiblerine göre hastaya tüm gebeliğinde 8 ünite kan transfüzyonu yapıldı. Ayrıca folik asit replasmanı uygulanan hasta 37. haftada travaya girmesi üzerine sezaryenle sağlıklı 2200 g ve 2400 g iki kız bebek doğurdu. Doğduktan sonra bebeklerde annede ki varyantın araştırılması için 6 ayın beklenmesi gerektiği belirtildi.

Tartışma: Vakaların çoğunluğunda dengesiz hemoglobinler ailede belirti olmaksızın de- novo mutasyonlar ile gelişir. Hemoglobinopati hastalara normalde verilen 1000 mg folik asite ek olarak gebelerde 1000 mg daha folik asit verilmelidir. Demir preparatları verilmesine gerek yoktur. Artmış hemoliz hızı nedeniyle hemokromatozis riski artırılabilir. Bu hastalar ayrıca gebelikleri sırasında idrar yolu enfeksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Hemoglobinopati hastalarda hct değeri 25-30 arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Diğer anemik hastalıklar gibi, gebelikte hemoglobin hastalıkları artmış IUGR, erken doğum, düşük doğum tartısı ve perinatal mortalite ile birlikte görülebilir.

cemdane@yahoo.com

MULTİPLE SKLEROZ VE GEBELİK (OLGU SUNUMU)

B Demir, A Yalınkaya, N Akdeniz, M Yayla

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Diyarbakır, Türkiye

Multiple skleroz etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik demiyalinize ve genellikle genç yaşlarda başlayan bir nörolojik bozukluktur. Ekstremitelerde kuvvet azlığı, geçici karakterde hemipleji, diplopi, paresteziler ve serebellar bozukluklar, nistagmus, disartri, ataksi, tremor, spazite, ve mesane fonksiyon bozukluğu vardır. Etkili tedavisi yoktur. Akut atakları gidermede kortikostereoidler faydalıdır. Son zamanlarda interferon b10 ve interferon b16 kullanımı etkili bulunmaktadır. Multiple skleroz ve gebelik arasındaki ilişki konusunda bilgiler sınırlıdır. Eger komplike değilse Multiple skleroz'un gebelik üzerine kötü etkisi yoktur. Multiple skleroz kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Östrojenlerin kadınları otoimmün hastalıklara duyarlı kıldığı bilinmektedir. Sjogren hastalığında K/E oranı 20/1 iken, multipl skleroz'da 2/1'dir. Multiple skleroz'lu hastalarda cinsel fonksiyon bozuklukları ile %50-90 oranında karşılaşılır. Erkeklerde erektil, ejakulatif disfonksiyon kadınlarda genital duysal kusurlar, vajinada kuruluk, libido kaybı sık görülen problemlerdendir. Buna rağmen multiple skleroz'un doğurganlık üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir. Multiple skleroz'un kadın doğurganlığı üzerine olumsuz bir etkisi olmamasına rağmen ailelerin kendi istekleri ile çocuk sahibi olmayı arzulamadıkları bilinmektedir.

Olgu: S.D. G:1 25 yaşında ve 6 yıldır multiple skleroz tanısı almış olup nöroloji kliniğinde izlendiğini ifade etti. Fizik muayenede nörolojik patolojiye rastlanmadı. Labaratuvar bulguları normal idi. Ultrasonografi tetkikinde ortalama 36 haftalık, canlı anomalisi olmayan fetüs tespit edildi. Hastanın spontan olarak sancıları başladı, 2800 gr 48cm ve 8/10 apgarlı sağlıklı bir erkek çocuğu normal vajinal yolla doğurtuldu. Doğum sonu 2. gün hastamız sorunsuz bir şekilde taburcu edildi. Doğumdan sonra 4. ve 6. aylarda relaps gözlenmedi.

Sonuç: Gebelik multiple sklerozu agra ve etmez. Multiple skleroz relapsları gebelikte her dönemde azalır. Doğumdan sonra relapsların görülme sıklığı gebelik öncesi dönemle aynıdır. Komplike olmayan multiple sklerozun gebelik üzerine kötü etkisi yoktur.

drbd@mynet.com

GEBELİK ESNASINDA MOYAMOYA HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

S Şahin, G Yetim, K Kepkep

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Moyamoya hastalığı, gebelik esnasında oldukça nadir görülen bir hastalık olup bilateral internal karotis arterin intrakraniyal bölgesinin oklüzyonu veya stenozu ile karakterizedir. Genellikle tanı, erken çocukluk yaşlarında konulmakla birlikte hastalar gebelik esnasında intrakraniyal kanama ile de başvurabilmektedirler.

Hastamız 29 yaşında olup kliniğimize 39 haftalık gebe olarak başvurmuştu. Yatış tansiyonu normal (110/70 mm Hg) ve herhangi bir şikayeti bulunmamaktaydı. Gebelik öncesinde intrakraniyal hematoma nedeniyle iki kez opere olmuş ve halen altıncı kraniyel sinir paralizi dışında başka bir nörolojik bulgusu yoktu. Normal doğum esnasında intrakraniyel basınç artışı oluşabileceği için hastanın gebeliğinin C/S ile sonlandırılmasına karar verildi. Genel anestezi altında operasyona alındı. Postop takibinde hastanın tansiyonunun yüksek seyretmesi üzerine antihipertansif tedavi uygulandı (Nicardipin 40 mg). Postop cerrahi ve tıbbi komplikasyonu olmayan hasta sekizinci günde taburcu edildi.

Literatüre baktığımızda gebeliğin serebrovasküler olay riskini artırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Kötü prognozun internal karotis arterin intrakraniyal bölgesinin oklüzyonu veya stenozuna bağlı iskemiden ziyade serebral kanamadan kaynaklandığı görülmektedir. Moyamoya hastalığı olan gebelerde, gebelik esnasında antihipertansif olarak (Nikardipin 40 mg) kullanımı önerilmektedir. C/S esnasında önerilen özel bir anestezi yöntemi bulunmamakla birlikte hipokapni, hipertansiyon ve hipotansiyondan kaçınılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Moyamoya hastalığı, gebelik

drgamze@hotmail.com

HASEKİ HASTANESİ KADIN DOĞUM KLİNİĞİNDE SEZARYEN BEBEKLERİNDE MORTALİTE NEDENLERİ

B Dane, F. Ş. Kara, C Dane, M Kıray, D Öztürk, M Yayla

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Amaç: Sezaryen operasyonlarında görülen bebek mortalitesinin nedenlerini araştırmak Yöntem: Hastanemizde 2002 Kasım ile 2004 Ekim ayları arasında 679 sezaryen vakası gerçekleştirilmiştir. Toplam 21 bebek mortalitesi saptandı.

Bulgular: Bu vakaların % 4'ünde bebek mortalitesi görülmüştür. Bu bebek ölümlerinin % 71'i dekolman nedeniyle sezaryen yapılan vakalarda meydana gelmiştir. İntrauterin mort fetüs olarak gelen iki eski sezaryenli ve bir mükerrer sezaryenli hasta, ayrıca bir hidrosefali ve hidrops fetalis vakası abdominal olarak doğurtulmuştur.

Sonuç: Dekolmanı takiben fetus canlıyken hastaneye başvuranlarda sezaryenin neonatal ölüm hızını önemli ölçüde azalttığı bilinmekle beraber serimizdeki bebek ölümlerinin büyük çoğunluğu dekolmandan ileri gelmiştir. Dekolmanlarda anne ve fetüs arasındaki dolaşım çok kısa sürede kesintiye uğramaktadır. Hızlı gelişen tablo nedeniyle genellikle bebek perinatal dönemde kaybedilmektedir.

cemdane@yahoo.com

YENİDOĞANLARDA BARSAK ATREZİLERİ

A Arıkan¹, A Sayan¹, Ş Karaçay¹, T Özdemir¹, N Hantaş¹, T Acar¹, Ü Bayol²

¹ S. B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği

² S. B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

AMAÇ: Yenidoğan döneminde gastrointestinal tıkanıklık belirtilerine yol açan en önemli nedenlerden biri düzeylerine göre değişmekle birlikte 400-5000 canlı doğumda bir görülen barsak atrezileridir. Kliniğimize belirtileri ve açınısımları ile ön tanısı barsak atrezisi olan hastaların klinik bulgularının, barsak atrezilerine genel yaklaşım ile sağaltım prensiplerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimize Ocak 1990–Ocak 2005 arasında ön tanısı barsak atrezisi olan 114 hasta geriye dönük incelenmiştir. Olguların 60'ı erkek, 54'ü kızdır. Atrezinin düzeyine göre hastaların belirtileri de değiştiğinden hastaların başvuru zamanındaki yaşları 1-18 gün arasındadır. Duodenum atrezili hastaların tanısı direkt karın grafisi ile, diğer atrezilerde tanı gastrointestinal pasaj grafileri ile veya ameliyat ile kesinleştirilmiştir.

BULGULAR: Çekilen grafiler ve yapılan ameliyatlar sonucunda hastalarımızın 50'sinde duodenal, 30'unda ileal, 22'sinde jejunal, 8'inde kolonik, 3'ünde pilorik atrezi, 1 hastada ise tüm barsaklarda atretik segmentler saptanmıştır. Hastanın genel durumuna ve atrezinin özelliğine göre ya uç uca anastomoz yapılarak barsağın devamlılığı sağlanmış, ya da hastalara atrezi düzeyine göre ostomi yapılmıştır.

SONUÇ VE TARTIŞMA: Barsak atrezileri, etiyojisi tam aydınlatılmamış prenatal dönemde dahi saptanabilen anomalilerdir. Prenatal ultrasonografilerde barsaklarda dilatasyon atrezi düşündürmelidir. Kusma, en sık başvuru nedenidir. Ancak atrezinin düzeyine göre belirtiler gecikebilir. Üst gastrointestinal bölgedeki atrezilerde opaklı pasaj grafileri tanıda yardımcı olur. Ancak jejunal düzeyin altındaki atrezilerde klinik bulgular yol göstericidir ve kesin tanı ancak ameliyat sırasında konulabilir. Özellikle jejunal ve ileal atreziler ile ileal ve kolonik atrezileri ayırt etmek daha zordur. Down sendromlu olgularda duodenal atreziler sıktır. Yenidoğan döneminde gastrointestinal tıkanıklık belirtileri olan hastalarda öncelikle barsak atrezisi düşünülerek ileri açınısımlara başlanmalıdır. Sağaltımda uzun süreli ve yüksek debili ostomi prognozu kötü yönde etkilediğinden olanak olduğunca atrezili hastalar uç uca anastomoz uygulanarak sağaltılmalıdır.

alisayan@superonline.com

YENİDOĞANLARDA İNTRAABDOMİNAL KİSTLER

A Arıkan¹, A Sayan¹, Ş Karaçay¹, N Ayyıldız¹, G Bektaş¹, T Okay¹, Ü Bayol²

¹ S. B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği

² S. B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

AMAÇ: Özellikle prenatal tanı yöntemlerinin gelişmesi ve bu konudaki deneyimin artması ile fetüsteki anomalilerin saptanması kolaylaşmıştır. Kliniğimizde intraabdominal kistik kitle tanısı ile cerrahi sağaltım uygulanan yenidoğan dönemindeki hastaların klinik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde Ocak 1992–Ocak 2005 yılları arasında intraabdominal kistik kitle tanısı ile cerrahi sağaltım uygulanan 16 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. Yaşamlarının ilk 10 gününde kliniğimize gelen hastalarımızın 15'i kız, 1'i erkektir. Tüm hastaların prenatal ultrasonografilerindeki kistik kitle tanısı, karın ve pelvis ultrasonografisi (USG), bazı hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile kesinleştirilmiştir.

BULGULAR: Hastalarımızın 13'üne over kisti, 2'sine mezenter veya omental kist, 1'ine ileal duplikasyon kisti tanısı konmuştur. Cerrahi girişim sırasında, over torsiyonu ve nekroz saptanan 5 hastaya salpingooferektomi, diğer 8'i over 2'si mezenter kist tanılı olgulara yalnızca kist eksizyonu yapılmıştır. Bir olguda mezenter kist çıkarıldıktan sonra gelişen fibrozis sonucu oluşan koledoktaki daralma 4. gün sarılığa yol açmış ve uygulanan safra diversiyonu ile olgunun sarılığı gerilemiştir. İleal duplikasyon kisti saptanan hastaya barsak rezeksiyonu ve anastomoz yapılmıştır. Tüm hastalar izlemimizdedir.

SONUÇ VE TARTIŞMA: Yenidoğanlarda intraabdominal kistik kitleler genelde over ve mezenter-omenal kökenlidir. Kız fetüslerin %32-34'ünde overde kist oluşabilir. Doğuma kadar özellikle 5 cm'den küçük olan kistlerin kaybolduğu bilinmektedir. Ancak over kistlerinin acil cerrahi girişim gerekliliği boyutundan çok, over kistlerinin yenidoğan döneminde torsiyon olasılığının yüksek olmasındandır. Mezenter-omenal kaynaklı kistler ise lenfangioma sınıfındadırlar. Genelde terminal ileum mezosundan köken alırlar. Kistin eksizyonu sırasında barsak rezeksiyonu gerekebilir. Yerleşim yerinden dolayı over kistleriyle karışabilir. Yenidoğanlarda prenatal saptanan intraabdominal kistik kitlelerde over ve mezenter-omenal kistler düşünülmalıdır. Mezenter kistlerinde postoperatif fibrozis sorun yaratabilir. Özellikle over kistlerinde torsiyon sık görüldüğünden acil girişim gerektiği düşüncesindeyiz.

alisayan@superonline.com

FETAL BRADİKARDİ İLE ORTAYA ÇIKAN NEONATAL LUPUS OLGUSU**B Demir, A Yalınkaya, M Yayla***Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı*

Lupuslu gebelerde, fetal büyüme geriliği, perinatal mortalite ve morbiditede belirgin artış mevcuttur. Neonatal lupus. Sistemik lupus eritamosuz (SLE) ile ilişkili maternal (Anti Ro / SS-A, ve Anti Ro / SS-B) antikörlerin plasentayı gebeliğin yaklaşık 12-16. haftalarında geçip, fetusu etkilemesiyle ortaya çıkan klinik tablodur. Fetusta kalp yetersizliği, hidrops ve sonrasında fetal kayba yol açması nedeniyle hastalığın en önemli komplikasyonu, hemen hemen daima kalıcı olan tam atrioventriküler (AV) bloktur.

Olgumuz; 29 yaşında. G2, P1, A0, Y1. Prenatal takibinde 25. gebelik haftasında nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan Doppler USG'de fetal bradikardi saptanması sonucu tetkik amaçlı yatırıldı. Annenin ekokardiyografi'sinde orta MY, hafif AY ve perikardial efüzyon saptandı. Laboratuvar incelemesinde ANA(+), ACA (+), LE hücresi (+), ASMA (+), Anti DsDNA(-), Anti Ro/SS-A (+) olarak saptandı ve hastaya SLE tanısı konuldu. 38. gebelik haftasında sezeryan ile 3600gr. ve 6/8 apgar'lı, kalp tepe atımı 50-60 /dak. arasında olan bir erkek bebek doğurtuldu. EKG'sinde AV tam blok saptandı, ekokardiyografi' de konjenital kalp hastalığı bulgusu saptanmadı. Kalıcı pacemaker takılması için ileri bir merkeze gönderildi. Postpartum 3. Günde bebeğe pacemaker takıldı, takıldıktan 3 saat sonra ex oldu. Fetal bradikardi saptanan fetusların annelerinde Anti Ro / SS-A, ve Anti Ro / SS-B antikörleri aranmalı, konjenital kalp hastalığı ile birlikteliği yönünden fetal ekokardiyografi yapılmalıdır.

drbd@mynet.com

OMFALOSELİ OLAN BİR FETUSTA ANTENATAL DANIŞMANLIK, ANTENATAL VE POSTNATAL YAKLAŞIM: VAKA SUNUMU**A Başgül, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin***Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.*

Omfaloselin doğumda prevalansı 1/4000'dir. Çoğunlukla sporadiktir ancak başta trizomi 13 ve 18 olmak üzere kromozomal anomaliler ikinci trimesterde %30 oranında, neonatal dönemde de %15 oranında eşlik edebilir. Omfalosel, barsak, karaciğer ve diğer intraabdominal organların intakt umbilikal korddan fitiklaşması ile karakterizedir. Eşlik eden anomalisi olmayan olgularda prognozu fitiklaşan organların çeşidi ve defektin büyüklüğü belirler. Yirmisekiz yaşında, multipar, 37 haftalık gebe omfalosel şüphesiyle kliniğimize refere edildi. Ultrasonografi ile 3x3 cm boyutlarında omfalosel izlendi. Karyotipleme normaldi. Elektif sezaryeni takiben omfalosel 3 aşamalı kapatma operasyonu ile kapatıldı. Şu anda bebek 4 aylık ve sağlıklı durumdadır. Eşlik eden anomaliler ve kromozomal bozukluklar nedeniyle omfaloselli bebeklerde sürvi sadece %79'dur. Doğru antenatal ve perinatal bakımın sağlanabilmesi amacıyla antenatal tanıyı takiben konusunda uzmanlardan oluşan multidisipliner bir kurul tarafından aileye danışmanlık verilmelidir. Danışmanlık hizmeti, aileyi omfaloseli olan bir bebeğe, çok sayıda operasyona ve uzun hospitalizasyona hazırlamak açısından oldukça önemlidir.

alinbasgul@hotmail.com

GEBELİK DÖNEMİNDE YAŞANILAN FİZİKSEL YAKINMALAR VE BUNLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

N Özerdoğan

Osmangazi Üniversitesi Eskişehir Sağlık Yüksekokulu/Eskişehir

Amaç: Gebelik doğal, fizyolojik bir olay olmasına karşın anneyi ruhsal ve bedensel yönden etkiler. Bu dönemde meydana gelen fizyolojik değişiklikler, sağlık ve hastalık durumları arasındaki mesafeyi daraltır. Bu araştırmanın amacı; trimesterlere, primipar/multipar olma durumuna göre gebelik döneminde yaşanan fizyolojik yakınmaların sıklığının ve bu yakınmaların artmasına neden olan demografik değişkenlerin belirlenmesidir.

Materyal-Metod: Araştırma Eskişehir ilinde Sosyal Sigortalar Kurumu ve Sağlık Bakanlığı Doğumevleri ile Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına bağlı Perinatoloji ünitelerinde, tanımlayıcı olarak gerçekleştirilmiştir. Veriler, 2004 haziran-temmuz aylarında doğum yapan loğusaların tümü (166'sı primipar, 114'ü multipar olmak üzere toplam 300 loğusa) alınarak toplanmıştır. Verilerin toplanmasında araştırmacılar tarafından hazırlanan, karşılıklı görüşme tekniği ile uygulanan anket formu kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırma bulgularına göre gebelik döneminde I. trimesterde en sık karşılaşılan fiziksel yakınmalar; primiparlarda (P) %43, multiparlarda (M) %32.3 ile bulantı/kusma, halsizlik/yorgunluk (P: %19.3, M: %18), iştahsızlık (P: %16.7, M: %9.7), mide yanması/ hazımsızlık (P: %16.3, M: %15.7), vajinal akıntı (P: %14.7, M: %12) artışıydı. II. trimesterde ise en sık görülen fiziksel yakınmalar sırasıyla; mide yanması/ hazımsızlık (P: %24, M: %18.7), vajinal akıntı (P: %19, M: %16), striaların oluşumu (P: %19, M: %8.3), halsizlik/yorgunluk (P: %17.7, M: %20) olarak görülmekteydi. III. trimesterde diğer trimesterlere göre görülen fiziksel yakınmalarda artış olmakla birlikte en sık görülenleri sırasıyla; sık idrara çıkma (P:%38.3, M: %31.7), sırt/bel ağrısı (P: %36, M: % 28.7), vajinal akıntı (P: %31.3, M: %23.7), halsizlik/ yorgunluk (P: %29.3, M: %32), striaların oluşumu (P: %29.3, M: %16.3), uyuma güçlüğü (P: %29, M: %21), krampların oluşmasıydı. Kadınların gebeliklerinde karşılaştıkları fiziksel yakınmalar ile eğitim, aile tipi, isteyerek gebe kalma, gebelikte kontrole gitme, gebelik ve doğumla ilgili bilgiye sahip olma durumları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Yaş, gebelik sayısı, aylık gelir durumu görülen fiziksel yakınmalar ile ilişkiliydi. Trimesterlere özgü fiziksel yakınmaların ve ilişkili faktörlerin bilinmesi ve gereken önlemlerin alınması kaliteli bir gebelik geçirilmesinde önemlidir.

nozerdogan@ogu.edu.tr

GEBELİK DÖNEMİNDE YAŞANILAN EMOSYONEL TEPKİLER VE BUNLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

N Özerdoğan

Osmangazi Üniversitesi Eskişehir Sağlık Yüksekokulu / Eskişehir

Gebelik süresince kadın, psikolojik ve bedensel yönden değişimler yaşar.

AMAÇ: Bu çalışmada kadınların trimesterlere, primipar/multipar olma durumlarına göre gebeliklerindeki emosyonel tepkileri ve bu tepkilere neden olan etkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Araştırma tanımlayıcı tipte olup, 2004 Haziran-Temmuz aylarında Eskişehir ili Sosyal Sigortalar Kurumu ve Sağlık Bakanlığı Doğumevleri ile Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına bağlı Perinatoloji ünitelerinde doğum yapan loğusaların tümü (166'sı primipar, 134'ü multipar olmak üzere toplam 300 loğusa) ile gerçekleştirilmiştir. Veriler, araştırmacılar tarafından hazırlanan ve karşılıklı görüşme tekniği ile uygulanan anket formu ile toplanmıştır.

BULGULAR: Araştırmadan elde edilen bulgulara göre, gebelik döneminde I. trimesterde en sık karşılaşılan emosyonel tepkiler; primiparlarda (P) %16.3, multiparlarda (M) %16 ile anksiyete/ağlama, mutsuzluk-üzüntü (P: %15.3 ; M: %13), temizlik işlerinde titizlik artışı (P: %15.3 ; M: %11.3), beden sağlığına aşırı ilgi (P: %10.3 ; M: %6) artışıydı.II.trimesterde görülenler; temizlik işlerinde titizlik artışı (P: %18 ; M: %13), anksiyete/ağlama (P: % 17.7 ; M: % 21), beden sağlığına aşırı ilgi (P: % 14.3 ; M: % 8), mutsuzluk-üzüntü (P: % 11.7; M: % 9.3) idi. III.trimesterde, diğer trimesterlere göre görülen emosyonel tepkilerde belirgin bir artış olmakla birlikte en sık görülenler; anksiyete/ağlama (P: %37 ; M: %24.3), aşırı korku-endişe (P: %35.3 ; M: %28), temizlik işlerinde titizlik artışı (P: %29.3 ; M: %22.3), beden sağlığına aşırı ilgi (P:%20.7 ; M: %13), mutsuzluk-üzüntü (P: %19.3 ; M: %18.3) idi. Kadınların gebeliklerindeki emosyonel tepkileri ile primipara/multipara olma, yaş, aylık gelir durumu, aile tipi, gebelikte kontrole gitme sıklıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Eğitim durumları, gebeliğin planlı olup olmaması, gebelik ve doğumla ilgili bilgiye sahip olma durumları emosyonel tepkiler ile ilişkiliydi. Trimesterlere özgü emosyonel tepkilerin ve bu tepkilerle ilgili faktörlerin bilinmesi, gerekli önlemlerin alınması kaliteli bir gebelik geçirilmesinde önemlidir.

nozerdogan@ogu.edu.tr

KİSMİ YATAK İSTİRAHATI İLE HASTANEDE YATAN YÜKSEK RİSKLİ GEBELERİN YAŞADIĞI FİZİKSEL ve PSİKOLOJİK SORUNLAR

H Arslan, N Balaban Korkmaz

Marmara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Doğum ve Kadın Hastalıkları A.D.

Amaç: Yüksek riskli gebeliklerde, gebeye öncelikle evde veya hastanede, kesin ya da kısmi yatak istirahatına geçmesi önerilir. Fakat özellikle hastanede yatan gebeler, yatak istirahatına bağlı olarak bazı fiziksel ve psikolojik sorunlar yaşamaktadırlar ve çalışmamız, bu sorunları belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak planlanmıştır.

Yöntem: Araştırmamızın örneklemini, 16. gebelik haftasını doldurmuş, en az 5 gündür hastanede kısmi yatak istirahatında bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 52 yüksek riskli gebe oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında bir hasta tanılama formu, geçerlik-güvenirlik çalışmaları yapılmış "Antepartum Semptom Kontrol Listesi" ve "Antepartum Hastane Stresörleri Ölçeği" kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde Cronbach (α) güvenilirlik katsayısı hesaplaması, yüzdelik (%), ortalama (x), standart deviasyon (± SD) ve korelasyon hesaplamaları kullanılmıştır.

Bulgular: Gebeler, hastanede yatmaya bağlı olarak hafif düzeyde mizaç değişikliği, orta düzeyde gerginlik-sinirlilik ve şiddetli düzeyde reflü yaşamışlardır. Antepartum Hastane Stresörleri Ölçeği'ne göre gebelere en çok stres yaşatan konular "Bebeğimin sağlığını düşünme" ve "Hastanede ne kadar kalacağımı düşünme" olmuştur. Yaş ilerledikçe dikkatin azaldığı, gerginlik-sinirlilik halinin arttığı; gebelik sayısı arttıkça dikkatin azaldığı; gebeliği planlı olan gebelerin planlı olmayanlara göre daha gergin, daha duygusal oldukları ve kabuslar gördükleri; yaşayan çocuk sayısı arttıkça gerginliğin ve duygusallığın arttığı belirlenmiştir. Yaşanan bazı psikolojik semptomların, bazı fiziksel semptomlarla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Hastanede yatak istirahatında olan yüksek riskli gebeler, bazı fiziksel ve psikolojik sorunlar yaşamaktadırlar. Perinatoloji hemşirelerinin, hastanede yatan riskli gebelerin yaşaması olası sorunlar hakkında bilgi sahibi olması ve gerekli önlemleri alması, maternal ve fetal sağlığın sürdürülmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Yüksek riskli gebelik, yatak istirahati, hemşirelik

nilka@tnn.net

DOĞUM ÖNCESİ BAKIM HİZMETLERİNDE GEBE MEMNUNİYETİ VE ETKENLERİ

S Atar Gürel, D Altın

Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, BOLU

Amaç: Doğum öncesi bakım hizmetlerinden gebenin memnun olma durumu ile gebe memnuniyetinin etkenlerinin araştırılması.

Yöntem: Kesitsel planlı çalışmada, son iki yıl içinde doğum yapan 424 kadınla 1 Ağustos ile 30 Aralık 2004 tarihleri arasında görüşüldü. Bu olgulardan 3'ü doğum öncesi bakım hizmeti almadığından çalışma dışı bırakıldı. Kalan 421 olgudan doğum öncesi bakım hizmetlerini kötü veya orta olarak niteleyen 74 olgu ile iyi veya çok iyi olarak niteleyen 347 olgu karşılaştırıldı. İkili değişken çözümlenmeleri student t, Mann-Whitney U, ki-kare, fisher kesin ki-kare testleri; çoklu değişken çözümlenmesi ise lojistik regresyon analizi kullanılarak gerçekleştirildi. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ alındı.

Bulgular: Gebe memnuniyeti yüksek olan küme ile düşük olan küme arasında sosyodemografik özellikler açısından bir farklılık bulunamadı. Doğum öncesi bakım (DÖB) esnasında uygulanan muayene ve tetkikler arasında anlamlılık gösteren tek değişken karından gebelik muayenesi olup yapılma sıklığı gebe memnuniyeti yüksek olan kümede %92.5 ile düşük olan kümeden (%83.8) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.02$). Doğum ile ilgili özelliklerden sadece doğum eyleminde sorun yaşama sıklığı gebe memnuniyeti düşük olan kümede anlamlı olarak yüksek bulundu (%35.4'e karşılık %69.0, $p=0.00$). Gebe memnuniyeti düşük olan kümedeki kadınların DÖB için istediklerinden daha az sayıda muayeneye gidebildikleri (%64.2'ye karşılık %48.6, $p = 0.01$) ve önceki gebeliklerinde aldıkları DÖB hizmetinden memnun kalma durumlarının daha düşük olduğu saptandı (%79.1'e karşılık %45.8, $p=0.00$). Görüşülen kadınların yaklaşık yarısı (%49.6) doğum öncesi muayeneler esnasında maddi veya hizmetin sunumu ile ilgili sorun yaşadıklarını bildirdiler. DÖB hizmetleri esnasında sorun yaşama oranı gebe memnuniyeti düşük olan kümede anlamlı olarak yüksek bulundu (%42.4'e karşılık %83.8, $p=0.00$).

Sonuç: DÖB ile ilgili gebe memnuniyeti DÖB'in kim tarafından, nerede verildiği veya hangi tetkik ve muayeneleri içerdiğinden ziyade muayene sayısı ve verilen hizmetin sunuş şekli ile ilişkili görünmektedir. Dolayısı ile DÖB'a ilişkin gebe memnuniyetinin artırılabilmesi için sadece verilen sağlık hizmetinin içerik olarak kalitesinin artırılması yeterli olmayıp yeterli muayene sayısına ilaveten hizmetin sunuş biçiminin de daha kaliteli hale getirilmesi gerekmektedir.

sebhul@yahoo.com

DOĞUM ÖNCESİ BAKIMA GEBELİKTEN ÖNCE BAŞLANILMASININ ETKENLERİ

S Atar Gürel, H Gürel, M Özdemir

Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, BOLU

Amaç: Doğum öncesi bakıma (DÖB) gebelikten önce başlama sıklığı ile etkenlerinin araştırılması.

Yöntem: Kesitsel planlı çalışmada, son iki yıl içinde doğum yapan 424 kadınla 1 Ağustos ile 31 Aralık 2004 tarihleri arasında görüşüldü. DÖB almayan 3 olgu çalışma dışı bırakıldı. DÖB için gebelikten önce başvurduğunu bildiren 51 olgu ile gebelik öncesi bu amaçla muayene olmadığını bildiren 370 olgunun verileri karşılaştırıldı. İkili değişken çözümlenmeleri student t, Mann-Whitney U, ki-kare, fisher kesin ki-kare testleri; çoklu değişken çözümlenmesi ise lojistik regresyon analizi kullanılarak gerçekleştirildi. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ alındı.

Bulgular: DÖB'a gebelikten önce başlama sıklığı %13.8 bulundu. DÖB'a gebelikten önce başlayan kadınların yaş ortalaması ile sosyoekonomik düzeylerinin daha yüksek olduğu izlendi ($p < 0.05$). Gebelikten önce DÖB almaya başlayan gebeliklerin hepsi istenilerek gerçekleşmiş olup tedavi ile gebe kalanlarda ise DÖB'a gebelikten önce başlanma oranı daha yüksek bulundu (%3.5'e karşılık %25.5, $p = 0.00$). Gebe kalmadan önce DÖB'a başlayanlarda gebelik takiplerine başlanılan gebelik ayı ortalaması daha düşük, toplam muayene sayısı ise daha yüksek bulundu ($p < 0.01$). Ebe/hemşire ile karşılaştırıldığında DÖB hizmetlerini doktordan alanlar ile DÖB hizmetlerini sıklıkla hastaneden alanlarda gebelikten önce DÖB'a başlama oranı daha yüksek bulundu ($p = 0.00$). DÖB'a gebelikten önce başlamama için en sık bildirilen nedenler ihtiyaç hissetmeme, maddi imkansızlıklar, istenmeyen/planlı olmayan gebelikler ile bu konuda bilgisiz olmaydı.

Sonuç: Özellikle riskli gebeliklerde gebenin bilgilendirilmesi, gerekli incelemelerin yapılması ve mevcut tedavisinde gerekli düzenlemelerin yapılabilmesi açısından DÖB'ın gebelikten önce başlaması önem taşımaktadır. Çalışma kümesinde gebelik öncesi muayene oranı düşük olup tedavi ile hamile kalanlarda bile %50 düzeyinde kaldı. Gebelikten önce DÖB'a başlamanın görünen etkenleri yüksek sosyoekonomik düzey, tedavi ile gebe kalma ile DÖB'ın doktor tarafından verilmesidir. DÖB'a gebelikten önce başlamamada en fazla bildirilen neden ihtiyaç hissetmeme olup bu konuda toplumun bilgilendirilmesine gereksinim vardır. Gebelikten önce DÖB amaçlı yapılan muayene ve danışmanlık hizmetleri ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

sebhul@yahoo.com

GEBELİĞE İLİŞKİN BİLGİ DÜZEYİNİN ETKENLERİ İLE BİLGİLENME DURUMU VE DOĞUM ÖNCESİ BAKIM ÜZERİNE ETKİSİ

S Atar Gürel, D Kemik

Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, BOLU

Amaç: Doğum yapmış kadınların gebeliğe ilişkin bilgi düzeyleri ile etkenlerinin araştırılması ve bilgi düzeyi ile doğum öncesi bakım (DÖB) esnasında yapılan muayene ve tetkikler arasındaki ilişkinin saptanması.

Yöntem: Kesitsel planlı çalışmada, son iki yıl içinde doğum yapan ve DÖB alan 420 kadınla 1 Ağustos ile 30 Aralık 2004 tarihleri arasında görüşüldü. Kadınlara gebelikte beslenme, cinsellik, ultrasonografi incelemesi ve kromozom anomali taraması konularında toplam 5 soru soruldu. Görüşülen kadınlardan 117'si (%27.9) bu sorulardan hiçbirini yanıtlayamadı ve "bilgisi yok" kümesine dahil edildi. Kalan 303 (%72.1) kadın ise en azından bir soruya doğru yanıt verdi ve "az/yeterli bilgisi var" kümesine alındı. İkili değişken çözümlenmeleri student t, Mann-Whitney U, ki-kare, fisher kesin ki-kare testleri; çoklu değişken çözümlenmesi ise lojistik regresyon analizi kullanılarak gerçekleştirildi. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ alındı.

Bulgular: Tüm çalışma kümesinde doğru cevap ortalaması 1.21, az/yeterli bilgi kümesinde ise 1.68 soru oldu. Soruların tümüne kadınların ancak %0.5'i doğru yanıt verdi. Bilgisi yok grubundaki kadınlarda köyde yaşama oranı daha yüksek; sosyoekonomik düzeyi, kendisinin ve eşinin eğitim düzeyi, işte çalışma durumu ve sosyal güvenceye sahip olma durumu ise daha düşük bulundu ($p = 0.00$). DÖB esnasında yapılan muayene ve laboratuvar incelemelerinden karında gebelik muayenesi ile kan düzeyi tayini dışındakilerin bilgisi yok grubunda daha düşük oranda yapıldığı izlendi ($p = 0.03$, $p = 0.00$). Bilgisi yok kümesinde gebe iken bilgi edinme gereksinimi duyma ve muayene olduğu sağlık kurumunun dışında bir kaynaktan bilgi edinme durumunun daha düşük oranda olduğu gözlemlendi ($P = 0.00$). Kitap/dergi yoluyla bilgi edinme az/yeterli bilgisi var kümesinde %60.4 iken bilgisi yok kümesinde %37.6 oranında bildirildi ($p = 0.00$).

Sonuç: Genel olarak kadınların, gebelik hakkındaki bilgi düzeyleri düşük olup bilgi düzeyi ile sosyodemografik özellikler arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. DÖB'ın verildiği sağlık kurumunda yapılan gebelik hakkındaki bilgilendirme ile özellikle kitap/dergi yoluyla yapılan bilgilendirme gebelik ile ilişkili bilgi düzeyi üzerinde etkili görünmektedir. Kadının bilgi düzeyi DÖB'ın kalitesini etkilemekte olup DÖB hizmetlerinin daha kaliteli hale getirilebilmesi için DÖB esnasında gebelerin bilgilendirilmesine önem verilmelidir.

sebhul@yahoo.com

FETAL HİDRONEFROZLARIN DOĞUM ÖNCESİ DOĞAL SEYRİ VE TAKİP YAKLAŞIMI

A Önen, A Yalınkaya, M Yayla

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Kadın Hastalıkları-Doğum Anabilim Dalları, Diyarbakır

Amaç: Doğum öncesi dönemde hidronefroz saptanan olguların doğum öncesi doğal seyrini ve takip yaklaşımını belirlemek. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2001 ile Aralık 2003 arasında, hidronefroz tanısı konan 154 fetus (224 böbrek) doğuma kadar ileriye dönük olarak takip edildi. Prenatal tanı ve takipte ultrasonografi kullanıldı. Renal pelvis ön-arka çapı, 20.gebelik haftasından önce ≥ 4 mm, 20.gebelik haftasından sonra ≥ 5 mm olan olgular değerlendirmeye alındı. Hidronefrozun şiddetini belirlemede SFU evreleme sistemi ve renal pelvis ön-arka çapı kullanıldı. Bulgular: Olguların 110'u erkek, 44'ü kızdı. Doğum öncesi tanı yaşı ortalama 23 (11-38) haftaydı. Olguların 22'sine ürolojik olmayan anomaliler eşlik ediyordu. İlk tanı konduğu anda, renal pelvis ön-arka çapı böbreklerin 142'unda < 10 mm (SFU ≤ 2), 33'ünde 10-15mm (SFU 2-3), 28'inde 16-30mm (SFU 3-4) ve 21'inde > 30 mm (SFU 4) idi. Ayrıca, olguların 23'ünde megasist, 16'sında ureter dilatasyonu saptandı. Ortalama doğum haftası 38 (32-40) hafta idi.

Yorum: 1) Fetal hidronefrozların doğal seyrini belirlemede mevcut en iyi yöntem seri ultrasonografik değerlendirmedir. 2) Hidronefrozun şiddetini belirlemede, gebeliğin ikinci trimesterinde renal pelvis ön-arka çapını ölçmek daha pratik iken üçüncü trimesterde renal pelvis ön-arka çapı ve SFU evrelemesini beraber kullanmak daha doğru fikir verir. 3) Unilateral hafif-orta hidronefrozlarda 2 ay arayla, unilateral ciddi veya bilateral hafif-orta hidronefrozlarda 1 ay ve bilateral ciddi hidronefroz varlığında ise 15 gün arayla USG yapılması hidronefrozun seyrini görmek için yeterlidir. 4) Gebeliğin her döneminde, megasist varlığı ciddi bir durumdur. İlk trimesterde saptanırsa ciddi ek anomali açısından araştırılmalı ve karyotip analizi yapılmalıdır. İkinci trimesterde megasist saptanırsa infravezikal obstrüksiyon açısından USG ile yakın takip (15 gün arayla) ve gereğinde zamanında uygun tedavi hayat kurtarıcı olabilir.

aonenmd@hotmail.com

HAYATI TEHDİT EDİCİ, CİDDİ İLERLEYİCİ OBSTRÜKTİF ÜROPATİLERDE DOĞUM ÖNCESİ GEÇİCİ DRENAJLAR FAYDALI MI?

A Önen, M Yayla

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Kadın Hastalıkları-Doğum Anabilim Dalları, Diyarbakır

Amaç: Ciddi ilerleyici obstrüktif üropati saptanan fetuslarda doğum öncesi girişimlerin yerini, muhtemel risk ve faydalarını belirlemek. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2001 ile Aralık 2003 arasında, ciddi ilerleyici obstrüktif üropati saptanan 31 fetus ileriye dönük olarak değerlendirildi. Bu olguların 13'üne doğum öncesi dönemde geçici drenaj uygulanırken, girişim yapılmayan 18 olgu da kontrol grubu olarak değerlendirildi. Doğum öncesi bilateral ciddi hidronefroz (renal pelvis ön-arka çapı > 40 mm) ve/veya megasist saptanıp seri USG'lerde ilerleyici patern gösteren ve kist halini alan böbreklere geçici üriner drenaj uygulandı. **Bulgular:** Olguların 30'u erkek, 1'i kız idi. Bunların 19'unda infravezikal obstrüksiyon, 12'sinde ise bilateral ciddi ilerleyici ureteropelvik bileşke darlığı (renal pelvis ön-arka çapı ortalama 53 mm) mevcuttu. Olguların sadece 7'sinde oligohidroamnios tespit edildi. Girişim grubundaki tüm olgulara önce pelvi-amniotik veya aralıklı veziko-amniotik iğne drenajı uygulandı; 4 olguya geçici şant kateteri takıldı. Hiçbir olguda doğum öncesi girişimlere bağlı komplikasyon gelişmedi. Yaklaşık 2 yıllık takip sonrasında, kontrol grubunda yaşayan 2/11 olguda ve girişim grubunda yaşayan 3/11 olguda ciddi böbrek hasarı gelişti. **Sonuçlar:** Bilateral ciddi ilerleyici hidronefroz ve/veya megasistli fetuslarda, seri USG'lerle yakın takip ile tam obstrüksiyon gelişen ve dolayısıyla geçici drenajlardan fayda görebilecek fetuslar tespit edilebilir. Oligohidroamnios, bilateral ciddi renal hasarın bir geç komplikasyonu olabileceğinden doğum öncesi girişim için mutlak bir kriter olarak kullanılırsa etkin tedavide gecikmeye neden olabilir. Çalışmamızda, girişim grubunda prognozun kontrol grubuna benzer olmasının nedeni muhtemelen girişimlerin gebeliğin geç dönemlerinde yani ciddi hasar geliştikten sonra uygulanmış olması olabilir. Doğum öncesinde, zamanında şant uygulaması bu olgularda kalıcı hasarı önleyip doğum sonrası tedavinin başarısını da arttırabilir. Ancak, doğum öncesi girişimler titiz ve iyi organize olmuş bir ekip çalışması gerektirir.

aonenmd@hotmail.com

073

WOLF-HIRSCHHORN SENDROMU: VAKA SUNUMU

A Başgöl, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Wolf-Hirschhorn (4p-) sendromu (WHS) dördüncü kromozomun kısa kolunun parsiyel delesyonu sonucu oluşan oldukça nadir görülen bir durumdur. Dismorfik yüz özellikler, şiddetli intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, mikrosefali, mental retardasyon ve orta hat defektleriyle karakterizedir. Korpus kallosum agenezisi, kranyal cilt defektleri, renal hipoplazi ve sakral ve preaurikular çöküntüler de en sık eşlik eden anomalilerdir. Mortalite oranı %28'dir ve ölümlerin %64'ü hayatın ilk yılında gerçekleşir. Sendromun antenatal tanısı aileye danışmanlık verilmesi ve gebeliğin terminasyonu veya düzeltici cerrahinin boyutlarının değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Otuziki yaşında, multipar, 23 haftalık gebe ikinci trimestir anomali taraması esnasında değerlendirildi. USG ile intrauterin gelişme geriliği, miktosefali, kistik higroma, artmış nukal kalınlık, diafragmatik herni ve şiddetli oligohidramnios tespit edildi. Amniosentez sonucu 46, XY, del (4)(p14) olarak bildirildi. Prenatal intrauterin gelişme geriliği ve eşlik eden anomalilerin, özellikle mikrosefali ve dismorfik fasyal özellikler, saptanması durumunda WHS akla getirilmelidir.

alinbasgul@hotmail.com

074

SEREBELLAR DOKU İÇEREN OKSİPİTAL ENSEFALOSEL İLE DOĞAN BİR FETUSUN PROGNOZU : VAKA SUNUMU

A Başgöl, P Yörük, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

Posterior ensefalosel oksipital orta hattaki bir kemik defektinden belirli bir miktarda beyin parenkiminin fıtıklaşması ile karakterizedir. Prognozunun oldukça kötü ve yaşayan bebeklerin %25'inin uzun dönem ciddi nörolojik hasarları olduğu göz önüne alınarak erken antenatal tanının önemini ve gebelik terminasyonunu tartışmak amacıyla, serebellar doku içeren oksipital ensefalosel ile doğan bir fetus rapor edilmiştir. Yirmidokuz yaşında, multipar, 38 haftalık gebe fetal oksipital ensefalosel şüphesiyle hastanemize refere edildi. Ultrasonografi ile oksipital ensefalosel tanısı doğrulandı. Doğumu takiben, fetal oksipital deri ile kapalı, yaklaşık 7x8x8 cm boyutlarında kitle izlendi. Bebeğe ensefalosel eksizyonu uygulandı. Bebek şu anda 3 aylık, gelişme geriliği mevcuttur ve nörolojik muayenesinde moro refleksi, emme ve yakalama refleksleri eksikliği dikkat çekmektedir. Bu rapor posterior ensefaloseli olan fetusların kötü prognozunu ve toplumsal psikolojik ve sosyoekonomik zararlarını engellemek için büyük nöral tüp defektlerinin tanınmasında ikinci trimestir anomali taramasının önemini vurgulamaktadır.

alinbasgul@hotmail.com

KİSTİK HİGROMA İLE SEYREDEN İKİ TURNER SENDROMLU VAKADA GELİŞEN HİDROPSUN FETAL PROGNOZA ETKİSİ: 2 OLGU SUNUMU

A Başgöl, E Uyar, Z. N. Kavak, H Gökaslan, T Pekin

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

GİRİŞ: Fetal kistik higroma periferdeki toplayıcı kanallarla birleşemeyen lenfatik keselerden oluşan kistik yapıda bir lenfatik mlformasyondur. Turner Sendromu, Noonan Sendromu, diğer trizomiler , fetal alkol sendromu, fetal kardiyak anomalilerle birlikte görülebilir. Nadir de olsa spontan remisyon bildirilmiştir. Kistik higroma hem kromozoml hem de diğer anomalilerle birlikte olabildiğinden, doğru genetik danışmanlık verilebilmesi için fetal karyotipleme gereklidir. Fetal hidropsun kistik higroma vakalarının %60-75'inde görüldüğü bildirilmiştir. Hidrops geliştiğinde fetal prognozun kötü olduğu düşünülmektedir.

OLGU: Bu yazıda, karyotipleri Turner sendromu olan ve fetal hidropsun eşlik ettiği iki kistik higroma olgusu sunulmaktadır. İlk olguda 12. gestasyonel haftada 8mm nukal kalınlık ölçülmüş olup, takip eden seri ultrasonografik incelemelerde septasız kistik higroma ve hidrops saptanmıştır. Fetal karyotipleme ile Turner sendromu saptanarak, gebelik 18. gestasyonel haftada sonlandırılmıştır. İkinci olguda ise kistik higroma tanısı 14. gestasyonel haftada yapılan ultrasonografi ile konmuştur. Ultrasonografide; nukal bölgede büyük septalı kistler, serosal sıvı koleksiyonları ve kutanöz ödem saptanmıştır. Takipte, kistik higromanın boyutları artmış, fetal hidrops şiddetlenmiştir. Fetal karyotiplemede fetusta Turner sendromu olduğu belirlenmiştir. 21. gebelik haftasında fetusun in utero ex olduğu görülmüştür. Her iki fetusun otopsi incelemesinde kistik higroma ve fetal hidrops görülmüş olup ek bir anomali olmadığı konfirme edilmiştir.

alinbasgul@hotmail.com

PRENATAL DIAGNOSIS OF MECKEL GRUBER SYNDROME PRESENTING WITH ENCEPHALOCELE: REPORT OF A CASE

M Güven¹, S Ceylaner², G Ceylaner², D Gül³, E Ertaş⁴

¹*Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Kahramanmaraş, TURKEY*

²*Zekai Tahir Burak Womens Health Education and Research Hospital, Department of Genetics, Ankara, TURKEY*

³*Gulhane Medical Military Academy, Department of Genetics, Ankara, TURKEY*

⁴*Zekai Tahir Burak Womens Health Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, TURKEY*

OBJECTIVES: To describe a case of Meckel-Gruber syndrome presenting prenatally with an extreme clinical picture consisting of encephalocele and severe oligohydroamnios.

METHODS: Routine antenatal ultrasonographic examination at 15 weeks of gestation in a 21 years old woman revealed a posterior occipital encephalocele and severe oligohydramnios, rising the suspicion of bilateral renal agenesis.

RESULTS: Postmortem fetal evaluation confirmed the prenatal findings and also revealed a small omphalocele and hepatic fibrosis, allowing the diagnosis of Meckel-Gruber syndrome.

CONCLUSION: Renal agenesis, omphalocele and encephalocele are frequently detected findings at prenatal diagnosis. Patients with at least two of the above findings in association have been described, but nearly all of such cases had additional dysmorphic features indicating a recognizable syndrome. The findings in our case were not concordant with any other recognizable syndrome, and liver fibrosis was detected at autopsy allowing the diagnosis of Meckel-Gruber syndrome. The concurrence of any kind of central nervous system abnormality and bilateral renal agenesis should initiate a search for fibrosis of the liver indicative of the Meckel-Gruber syndrome.

mguven@ksu.edu.tr

A CASE OF FETAL ANTICONVULSANT SYNDROME WITH SEVERE BILATERAL UPPER LIMB DEFECTM Güven¹, S Ceylaner², G Ceylaner², C Batukan³, M Uzel⁴¹ Kahramanmaraş Sutcuimam University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Kahramanmaraş, Turkey.² Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Investigation Hospital, Department of Genetics, Ankara, Turkey .³ Erciyes University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Kayseri, Turkey.⁴ Kahramanmaraş Sutcuimam University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedic Surgery, Kahramanmaraş, Turkey.

Women with epilepsy have a higher risk of having a dysmorphic child. Trimethadione, hydantoin, phenobarbital, primidone, valproic acid and carbamazepin are potential teratogens, which can cause diverse multiple congenital anomaly syndromes. We report on a fetus with bilateral upper limb defect whose mother received valproic acid and carbamazepin therapy during pregnancy.

An emergency cesarean section for 23 year old epileptic pregnant woman presenting with convulsions was performed at 38 weeks of gestation. The neonate showed severe bilateral upper limb defect, short stature, narrow forehead, small upturned nose with depressed nasal bridge and tip, antevert nares, hyperthelormism, mid-face hypoplasia and micrognathia, long filtrum, thin upper lip and hyperconvex.

Anticonvulsant drugs can cause severe birth defects, especially when used in combination.

mguven@ksu.edu.tr

DOĞUMSAL AKCİĞER MALFORMASYONLARIA Arıkan¹, A Sayan¹, Ş Karaçay¹, T Özdemir¹, A Karagözlü¹, T Büyükyılmaz¹, Ü Bayol²¹ S. B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği² S. B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

AMAÇ: Oldukça az rastlanan, ancak antenatal ultrasonografi ile tanınabilen akciğerdeki doğumsal malformasyonlar, doğumdan sonra çoğunlukla solunum sıkıntısı ve öksürük yakınmaları ile ortaya çıkarlar. Kliniğimizdeki bu nadir malformasyonlu hastaların, klinikopatolojik özelliklerinin vurgulanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bildirimizde, Ocak 1989-Ocak 2005 arasında doğumsal akciğer malformasyonu tanısı almış ilk yaş içindeki 17 olgumuz ile ölü doğmuş olduğu için tanısı Patoloji Laboratuvarı tarafından otopsi ile tanınmış 2 olgu sunulmuştur. Hastaların 11'i erkek, 8'i kızdır. Ortalama yaş 110 gündür. Hastaların tümü antenatal tanı olup, kesin tanı için doğumdan sonra akciğer grafisi, bilgisayarlı akciğer tomografisi gerekirse akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafileri gibi ileri açınmalar yapılmış ve tüm bulgular, geriye dönük olarak incelenmiştir.

BULGULAR: Hastalarımızın temel yakınması solunum sıkıntısı ve öksürüktür. İntrauterin ölen iki olgunun yapılan otopsi-lerinde 1 olguda bronkojenik kist, 1 olguda kistik pulmoner lenfanjiektazi saptanmıştır. İleri derecede solunum sıkıntısı olan 1 hastamız ameliyattan hemen sonra; diğer 2 hastamız ise ameliyat edilmeden kliniğimize geldikten hemen sonra ölmüştür. Bu olguların histopatolojik incelemesinde 1 olguda enterik kist, diğer 2 olguda konjenital lobar amfizem saptanmıştır. Diğer 14 hastamızın; 7'sinde konjenital lobar amfizem, 3'ünde konjenital kistik adenomatoid malformasyon, 2'sinde enterik kist, 1'inde bronkojenik kist, 1'inde kistik pulmoner lenfanjiektazi saptanmıştır ve tüm hastalar sorunsuz olarak izlemimizdedir.

SONUÇ VE TARTIŞMA: Doğumsal akciğer malformasyonları, ileri derecede solunum sıkıntısı ile çoğunlukla ilk yaş içinde belirti veren ve acil girişim gerektiren anomalilerdir. Bu nedenle antenatal dönemde dikkatli yapılan izlem ile konulan tanının, doğumdan hemen sonra acil girişim için gereken cerrahi ekibin hazırlanmasına olanak tanıdığı ve hemen girişimde bulunulmasını sağladığı için yaşam kurtarıcı olduğu düşüncesindeyiz.

alisayan@superonline.com

İZOLE KİSTİK HİGROMALI BİR OLGU SUNUSU

M Kaya, T Öge, B Çakmak, H. M. Tanır, T Şener

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

Giriş: Kistik higroma konjenital bir anomali olup, yumuşak dokularda özellikle ensede görülen tek veya multipl kist varlığı ile karakterize bir lenfatik sistem anomalisidir. Ultrasonografi yardımıyla erken dönemde prenatal tanısı mümkündür. Kistik higromali fetusların % 60'ında anormal karyotip görülmektedir. En sık görülen bozukluk ise Turner sendromudur. Non-immun hidrops ve oligohidroamnios eşlik edebilir.

Çalışmamızda prenatal olarak tanısı konulan izole kistik higroma olgusunu literatür bilgileri ışığında sunmayı amaçladık.

Olgu: 28 yaşında G2 P1 olan anne, son adet tarihine göre 24 hafta 2 gün iken kliniğimize başvurdu. Yapılan USG'de boyun bölgesinde posterior ve sol lateral yerleşimli 45x50 mm boyutlarında, septalar içeren kistik bir yapı görüldü. Karyotip tayini için kordosentez ile alınan örneklerde hastanın (45,XX) genotipinde olduğu belirlendi. Aile ile birlikte gebeliğin devamı kararı alındı. 38 hafta 4 günlük gebeliği varken C/S ile 3500 gr. kız bebek doğurtuldu. 5. ayında cerrahi tedavi uygulandı.

Tartışma: 1/6000 gebelikte görülen bu patolojinin lokalize ve yaygın formları vardır. En sık boyun bölgesinde (%75) görülür. Temel patoloji juguler venle lenfatikler arasında oluşması gereken bağlantıların olmamasıdır. Kistik higromalar septalı ya da septasız olabilirler. Olgularda non-immün hidrops %43-75 sıklıkla görülür. Olguların yaklaşık 2/3'ünde oligohidroamnios gelişir. Kistik higroma çeşitli kromozom anomalileriyle birlikte olabilmektedir. En sık görülen kromozom anomalisi Turner sendromudur. Kistik higroma tanısı genellikle USG'de oksipito-servikal kistik yapıların görülmesi ile konulur.

Sonuç olarak; kistik higromanın USG ile prenatal tanısı mümkün olduğundan bütün gebeler 16-18 haftalarda ultrasonografik olarak incelenmelidir. Sıklıkla kromozomal bozukluklarla beraber görülebildiğinden bu olgulara karyotipleme yapılmalıdır.

mtanir@superonline.com

BİR SİRENOMELİA OLGUSUB Demir¹, N Kılınc², M Yayla¹¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Diyarbakır-Türkiye

Sirenomelia, alt ekstremitelerin füzyonu ile karakterize kaudal regresyon sendromunun en şiddetli formudur. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte maternal diyabet, genetik yatkınlık ve vasküler hipoperfüzyon olası nedenler arasındadır. Ekstremitte füzyonuna eşlik eden anomaliler; Oligohidroamnios, bilateral renal agenezi, tek umbilikal arter, imperfore anüs, ambigus genitale, vertebra defekti, kardiyak anomaliler, abdominal duvar defekti ve göğüs deformitesidir.

Olgu, 23 yaşında G2, P1, A0, Y1, akraba evliliği tanımlayan, prenatal takibi yapılmayan, 35. gebelik haftasında tam servikal açıklık ile kliniğimize başvurdu. Makat geliş ile 2600 gr, 39 cm, 1/5 apgar'lı olarak normal vajinal yolla doğumu yaptırıldı. Postpartum 2.saatte ex oldu. Tek alt ekstremitte saptanan olguda rudimenter ayak mevcuttu, el parmaklarının sayısı ise normal idi. İç ve dış genital organlar izlenmedi, anal açıklık mevcuttu. Otopsi incelemesinde tam gelişmemiş kemik pelvis, tek alt ekstremitede tek femur, tibia ve fibula yokluğu mevcuttu. Genital ve üriner sistem agenezisi ile rektum atrezisi saptandı. Olgu, nadir görülen bir konjenital malformasyon olması nedeniyle sunulmaktadır.

drbd@mynet.com

AMNİOTİK BANTIN NEDEN OLDUĞU BİR ACRANIA OLGUSU

S Atar Gürel¹, H Gürel¹, O Belenli²

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Bolu

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Düzce

Acrania kafatası kemiklerinin gelişmemesi ile karakterize olup nedeni tam olarak bilinmemektedir. Amniotik bant sendromu ise zarların oluşturduğu fibröz bantların fetusun çeşitli yapılarını sıkıca sarması olup tek veya birden fazla anomaliye yol açabilir.

Olgu: Doğum öncesi muayene için başvuran olgunun (24 yaşında, gebelik sayısı: 1) 14. haftada yapılan ultrasonografisinde baş-popo mesafesi 60.5 mm olup 12 hafta 4 günlük gebelik ile uyumlu bulundu ve fetal başın sınırları net olarak izlenemedi. Fizik muayene, özgeçmiş ve laboratuvar incelemelerinde bir özellik saptanmayan olgu 2 hafta sonra yeniden değerlendirilmek üzere çağrıldı. Ancak gebe 20 hafta 3 günlük iken başvurdu ve yapılan ultrasonografisinde fetal gelişim 18 hf ile uyumlu olup inceleme esnasında fetal baş plasenta alt uç ve internal os ile yakın ilişkiliydi ve inceleme boyunca fetal başın konumunu değiştirmedeği izlendi. Sınırları düzensiz beyin dokusunun bulunmasına karşılık kafatası kemikleri izlenemedi ve diğer fetal yapılarda patolojik bulgu saptanmadı. Anne kanında AFP için düzeltilmiş MoM değeri 3.97 idi. Yapılan amniyosentez sonucu karyotip 46 xx geldi. Ailenin onayı ile gebelik sonlandırıldıktan sonra yapılan incelemede sirkümvallat plasenta olduğu, zarların plasenta yapışma yerinden hemen kafaya atlayarak beyini düzensiz bölümlere ayırdığı ve kalın bir bant halinde oksiput bölgesinden kafa içine girdiği saptandı. Fetal otopsi sonucu acrania ve amniotik bant sendromu ile uyumlu geldi. Bu olgu vesilesi ile amniotik bant sendromunun acrania etyolojisinde yer alabileceği tartışıldı.

sebhul@yahoo.com

ARTROGRİPOSİS MULTİPLEKS KONJENİTA (FETAL AKİNEZİ-HİPOKİNEZİ SEKANSI)

B Demir¹, N Kılınç², M Yayla¹

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye

Artrogriposis Multiplex Konjenita (AMC), fetal dönemde başlayan hareket azlığı, bir veya daha fazla eklemde hareketsizlik, fleksiyon ve ekstansiyon kontraktürleri ile karakterize, sebebi bilinmeyen, muhtemelen miyopatik veya nörojenik kaynaklı, doğumsal bir hastalıktır. Günümüzde AMC yerine fetal akinezi – hipokinezi sekansı terimi kullanılmaktadır. Canlı doğumların % 0.03'ünde görülür. Kardinal bulgular fetal hareket yokluğu ve ağır derecede fleksiyon deformiteleridir. Nörolojik, müsküler, bağ dokusu ve iskelet anomalileri veya inrauterin sıkışıklığının fetal hareketleri kısıtlayarak bu duruma yol açabildiği düşünülmektedir. Deformiteler genellikle simetriktrir. Çoğu vakada dört ekstremitte birden etkilenmiştir. Etkilenen ekstremitelerde uçlara gidildikçe deformitenin şiddeti artar ve en fazla el ve ayaklar etkilenir. Ultrasonografi ile prenatal tanısı mümkündür.

Olgumuz; 20 yaşında G1, 37. gebelik haftasında olup yapılan ultrasonografi incelemesinde, ileri derecede polihidramnios ile birlikte fetal hareket yokluğu, scalpta ödem, alt ve üst ekstremitelerde fleksiyon deformitesi, ayakta pes ekinovarus deformitesi mevcuttu. 38. gebelik haftasında sezaryen ile doğumu yaptırıldı. 3000 gr. 48cm. 3/5 apgarlı bir erkek bebek doğurtuldu. Potpartum 2. saatte ex olan yenidoğanın yapılan otopsi incelemesinde, yüz muayenesinde, düşük kulak, burun kökünde basıklık, göz kürelerinde içe çöküklük, mikrogna, belirgin alın kemiği ve Potter yüzü saptandı. Ekstremitte muayenesinde, omuzlarda internal rotasyon, dirseklerde fleksiyon kontraktürü, her iki el bileğinde palmar fleksiyon, ulnar deviasyon saptandı. Parmaklar fleksiyon postüründe idi. Kalçalar hiperfleksiyonda ve abduksiyonda, dizler fleksiyonda ve ayakta pes ekinovarus deformitesi mevcuttu. İç organlarında hemoraji dışında önemli bir patoloji saptanmadı. Çok nadir görülen bir konjenital malformasyon olması nedeniyle sunuldu.

drbd@mynet.com

SB İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDEKİ DOĞUMLARDA MAJOR KONJENİTAL ANOMALİ SIKLIĞI

G Göynüner, K Kepkep, **G Yetim**, A Bebek, Y Tuncay, E Tural

SB İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

AMAÇ: Beş yıllık süre içinde saptanmış olan majör konjenital anomalilerin yıllara, sistemlere göre dağılımlarının ve bazı klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.

GEREÇ ve YÖNTEM: SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2000-2004 Yılları içinde 55493 doğum ve 56030 yenidoğan retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Toplam 247 olguda tek veya multipl konjenital anomali saptandı. Kliniğimizde doğum yapan gebelerde majör anomali oranı binde 44 olarak belirlendi. Tüm anomaliler içinde en sık görülen anomali tipi merkezi sinir sistemi anomalileri idi (%54.66). Olguların üçte ikisi vaginal, üçte biri ise sezaryen ile doğurtulmuştur. Majör anomali olgularının %32'sinin perinatal dönemde kaybedildiği belirlenmiştir. Son iki yıl içinde gerek anomali oranında, gerekse bu olgulardaki kayıp oranında bir azalma söz konusudur.

SONUÇ: Kliniğimizde doğum yapan gebelerde majör anomali oranı binde 44 olup, merkezi sinir sistem anomalilerine daha sık rastlanmıştır. Genelde vaginal yoldan doğumun gerçekleştiği ve perinatal mortalitenin % 32 olduğu saptanmıştır. Major anomalilerde son yıllardaki azalmanın açıklanabilmesi için prospektif çalışmalar yapılması gerektiği, gerçek anomali oranının bulunması için rutin ultrasonografi taramalarının etkin olarak yapılması ve kayıtların ayrıntılı tutulması gerektiği düşünülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: Majör konjenital anomali, prevalans, perinatal dönem

drgamze@hotmail.com

SAKROKOKSİGEAL TERATOM:OLGU SUNUMU

A Kolusarı, E Erdemoğlu¹, G Bolluk¹, Ş Zeteroğlu², G Şahin¹, M Kamacı¹

¹ *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Van*

² *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Hatay*

Sakrokoksigeal teratom, yenidoğanların en sık tümörlerinden birisidir ki, 35000-40000 canlı doğumda bir gözükür. Boyutu 1-30 cm arasında değişmekle birlikte bazen büyük bir teratom yenidoğan bir bebeğin ağırlığının yarısı kadar olabilir. Çoğu sakrokoksigeal teratomlar benign, tam olarak diferansiye olmuş, matür dokulardan oluşur. Sakrokoksigeal teratomlar prenatal ultrasonografide artmış uterin büyüklükle ve kitlenin görülmesiyle tanınır. Çoğu hastada artmış maternal AFP düzeyleri ve polihidramnios mevcuttur. Büyük vasküler tümörler plasentomegali ve hidropsla birlikte yüksek outputlu kalp yetmezliğine neden olurlar. Büyük teratomlarla birlikte olabilecek doğum riski; kitlenin rüptürü ve kanamasıyla birlikte olabilen zor doğum öyküsüdür. Tümörün büyüklüğüne, büyüme hızına, kistik-solid bileşimine ve tümörün doku komponentlerine göre sakrokoksigeal teratomların gidişatı değişir. Prenatal tanı konulan ve 5 cm'den büyük tümörü olduğu düşünülen infantların sezaryen operasyonu planıyla perinatal bir merkeze yönlendirilmesi uygundur. Otuzikinci gebelik haftasında başvurmuş ve polyhydramnios eşlik eden intrauterin tespit edilmiş 12x10 cm boyutunda sakrokoksigeal teratom olgusunu sunduk.

akolusari@hotmail.com

BİLATERAL GEBELİK LUTEOMASI VE KIZ FETUSTA PSÖDOHERMAFRODİTİZMM. Z. Taner¹, Z Kurdoğlu¹, Ö Kandemir², M Kurdoğlu¹, A Onan¹, Ö Himmetoğlu¹¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara² SSK Etlik Ankara Doğumevi ve Eğitim Hastanesi, Etlik, Ankara

GİRİŞ: Gebelik luteoması ve bununla ilişkili kız psödohermafroditizmi oldukça nadir görülüp değişik derecelerde maskülinizasyon ile karakterizedir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde rutin ultrasonografide insidental saptanan bilateral adneksiyel kitleye eşlik eden maternal ve fetal maskülinizasyon ile seyreden bir gebelik luteoması olgusunu sunmaktayız.

OLGU SUNUMU: Otuz bir hafta altı günlük gebe iken pelvik kitle tanısıyla kliniğimize refere edilen hastanın ilk ultrasonografisinin 17 haftalık gebe iken yapıldığı ve overlerin normal görünümde izlendiği öğrenilmiştir. Rutin gebelik takibinde 29 hafta 6 günlük iken yapılan ultrasonografisinde insidental olarak bilateral adneksiyel solid kitle saptanmış ve magnetik rezonans inceleme ile kitle değerlendirilmiştir. Maternal serum androjenleri yüksek tespit edilmiş ve hastada klinik olarak 29. haftadan itibaren belirginleşen maskülinizasyon bulguları ile ön tanı olarak gebelik luteoması veya androjen salgılayan tümör düşünülmüştür. Konservatif izlem ve 33. haftada erken membran rüptürü sonrası normal spontan vajinal yolla doğumu takiben kız fetusta Prader III psödohermafroditizm gözlenmiş ve serum androjen değerlerinde de yükseklik tespit edilmiştir. Doğumdan 3 ay sonra bakılan maternal ve yenidoğan serum androjen değerleri normal sınırlarda bulunmuş ve gebelik luteoma tanısı konulmuştur.

TARTIŞMA: Gebelikte ortaya çıkan ve anne ile kız fetusta maskülinizasyona neden olan adneksiyel kitlelere yaklaşımda öncelikle düşünülmesi gereken tanılardan biri de gebelik luteomasıdır. Bu tip olgularda malignite şüphesiyle yapılacak cerrahi girişim anne ve fetus hayatı için ek morbidite ve mortaliteye neden olabilir, annenin genç yaşta overlerinin kaybı ile sonuçlanabilir. Distosiye neden olmadığı sürece obstetrik endikasyonlar dışında sadece kitleye bağlı sezaryen endikasyonu yoktur. Patolojik tanı mutlak gerekli olmayıp yakın perinatal takip ile postpartum dönemde maternal serum androjen değerlerinde normale dönüş kesin tanıda destekleyici bir bulgudur. Overlerdeki kitlenin kaybı 1 yıldan uzun zaman alabilir.

mztaner@yahoo.com

MATERNAL SERUMDA TROMBİN – ANTİTROMBİN KOMPLEKSİ (TAT) TAYİNİ İLE ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN ÖNCEDEDEN BELİRLENMESİ

M. Z. Taner, M Kurdoğlu, T Virşevça, A Onan, Z Kurdoğlu, Ö Himmetoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara

GİRİŞ: Thrombin-antithrombin (TAT) komplekslerinin plazma konsantrasyonları in vivo thrombin üretiminin bir göstergesi olup prematür doğum mekanizmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın amacı; maternal dolaşımdaki TAT kompleks değerinin normal gebelikte, kanamalı ve preterm prematür membran rüptürü (PPROM) olgularındaki değişimini saptamaktır.

MATERYAL-METHOD: Otuz yedinci haftadan önce kliniğimize başvuran toplam 146 gebe çalışmaya alınmıştır. Tüm olguların başvurudaki gebelik haftasına ait serum TAT kompleks değerleri immünolojik esaslı bir yöntemle belirlenmiştir. Patolojik bulgu saptanmayan gebeler Grup I (n:27) olarak sadece bir kez; terme kadar normal seyirli gebeliği olan farklı 29 kadın da Grup II olarak 16-20 (TAT1) ve 28-32. (TAT2) haftalarda değerlendirmeye alınmıştır. Grup I ve II' ye ait veriler birleştirilerek Grup III (n:85) oluşturulmuş ve normal gebelikte haftalara göre değişim izlenmiştir. Vajinal kanamalı olgular Grup IV (n:47); PPRM'lu olgular ise Grup V (n:43) olarak tanımlanmıştır. İstatistiksel değerlendirme parametrik olmayan testlerle yapılmıştır.

SONUÇLAR: Grup II' deki olguların TAT2 değerleri TAT1'lerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu değer, Grup III olgularda gebeliğin erken dönemlerinde düşükkene 32-36. haftalara kadar artış ve ardından geniş bir dağılımla düşüş göstermiştir. 24-28. gebelik haftalarından sonrakilere kıyasla daha önceden PPRM gelişenlerde değerler daha düşük tespit edilmiştir. 24. gebelik haftasından önce, PPRM ve vajinal kanamalı gebelerin değerleri normal gebelerinkinden istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p=0,055) . Bu haftanın üzerinde; PPRM'lu olguların değerleri daha yüksek iken vajinal kanamalı olgularda normal gebelerin bulgularıyla benzerlik göstermiştir (p=0,00).

TARTIŞMA: Çalışmamızda TAT değerinin ilerleyen gebelik haftalarıyla birlikte fizyolojik olarak arttığı ve bu nedenle yapılacak tüm değerlendirmelerde gebelik haftalarının göz önüne alınması gereği ortaya çıkmaktadır. Normal olgularda TAT değerleri geniş bir dağılım gösterdiği için elde edilen değerlerin patolojik sınırlarının belirlenmesi zordur. Gerek vajinal kanamada gerekse PPRM olgularını belirlemede önceden saptanan TAT değerinin yol gösterici olup olmadığını anlamak için çalışmamızdaki olgu sayısı yeterli değildir. Daha fazla sayıda vaka üzerinde yürütülecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

mztaner@yahoo.com

İZOLE FETAL HİDROTORAKSTA TEDAVİ

M. Z. Taner, A Turp, A Biri, A Onan, İ Güler, Ö Himmetoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Kongenital primer hidrotoraks nadir bir durum olup, mediastinal kompresyon ile orta hat yapılarında şift, polihidramniyo, hidrops, ve ciddi olgularda anormal kalp ritmi- yetmezliğine yol açabilir. Primer hidrotoraks olarak adlandırılan izole plevral efüzyon, kardiak, inflamamtuvar, iatrojenik veya fetal hidrops olmayan durumlarda saptanan plevral efüzyon için kullanılmaktadır.

Bu bildiride seri torasentez ile başarılı tedavi edilmiş iki izole hidrotoraks olgusu sunulmuş ve literature gözden geçirilmiştir.

mztaner@yahoo.com

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ'NDEKİ DÖRT YILLIK GENETİK AMNİYOSENTEZ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF BİR ANALİZİ

M Sezik, O Özkaya, A Köse , H Şahiner, R Desdicioğlu, F Demir, H Kaya

Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

İkinci trimesterde yapılan genetik amaçlı amniyosentez intrauterin fetusun genetik hastalıklarına tanı koymak amacıyla yapılan, özellikle prenatal tanıda önemli olan invaziv bir girişimdir. Obstetride prenatal genetik tanı dışında, akciğer matürasyon tayini ve intrauterin enfeksiyonların taranması amacıyla da amniyosentez uygulanmaktadır. Amniyosentez günümüzde 35 yaş üzeri gebelerde prenatal tanı amacıyla yapılan invaziv girişimlerin en çok tercih edilenidir. Bu çalışmada; 2000-2004 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılan genetik amniyosentez uygulamalarının endikasyonları ve sonuçları retrospektif olarak araştırılmış ve sunulmuştur. Kliniğimize başvuran ailelerden, anamnez, klinik muayene ve laboratuvar testleri tamamlanıp genetik açıdan artmış hastalık riski saptananlara prenatal tanı için amniyosentez uygulandı. Bu retrospektif analizde amniyosentez uygulanan 300 ailenin kayıtları değerlendirilmiş, amniyosentez ile elde edilmiş olan fetal doku örneklerinde sitogenetik tetkikle yapılmış olan prenatal tanılar ve elde edilen bulgular literatür ışığı altında tartışılmıştır. En sık genetik amniyosentez endikasyonunu ileri yaş gebeliği % 42.3 (127/300) oluşturmaktaydı. Bundan sonra sıklık sırasına göre amniyosentez endikasyonları ikinci trimester tarama testinde patoloji saptanması %28.3, patolojik ultrasonografi bulgusu %8.6, anomalili bebek öyküsü %7.3, kromozomal anomalili bebek doğurma öyküsü %5.3, psikolojik nedenler %5, kromozomal anomalili aile öyküsü %1, konjenital adrenal hiperplazi öyküsü %0.3, kas hastalığı öyküsü %0.6, kan hastalığı tanısı amaçlı %0.9 olarak bulundu. Kromozom bozukluğu görülme oranı % 6.6 (20/300) olurken, bunlardan en sık olarak % 55 (11/20) oranında Trizomi 21 (Down Sendromu) saptandı. Genetik amniyosentez sonrası gördüğümüz komplikasyonlar içinde gebelik kaybı %0.6 (2/300), kasık ağrısı %10 (30/300), amniyotik sıvı sızıntısı %0.3 (1/300), vajinal kanama %0.3 (1/300) olarak görüldü. Abortusla sonuçlanan vakalardan biri 38 yaşında ve 15 yıllık infertil olan bir vakaydı. Genetik hastalıklara bağlı fetal kayıp ve sakatlık oranlarının yüksek olması göz önüne alındığında genetik hastalıkların tanısının ve bunun ile ilgili merkezlerin sayıca artırılmasının önemli olduğu kanaatindeyiz.

drhakankaya2002@yahoo.com

AMNİYOSENTEZ, KORDOSENTEZ VE KORYONİK VİLLUS ÖRNEKLEMESİ GİRİŞİMİ UYGULANAN GEBELERDE ENDİŞE YARATAN FAKTÖRLER

N Özerdoğan¹, M Özünlü², T Şener³

¹ Osmangazi Üniversitesi Eskişehir Sağlık Yüksekokulu

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

³ Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Ünitesi

Çalışmanın Amacı: Araştırma, amniosentez, kordosentez ve koryonik villus örnekleme uygulanan gebelerin bu girişimlerle ilgili bilgilendirilme ihtiyacı duydukları konuları ve onlar için endişe oluşturan faktörleri belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak yapıldı. **Materyal ve Metod:** Çalışmanın örneklem grubunu; Osmangazi Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Perinatoloji Ünitesinde, Kasım 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında amniosentez, kordosentez ve koryonik villus örnekleme girişimi uygulanan gebelerin tamamı (toplam 70 gebe) oluşturdu. Verilerin toplanmasında 25 sorudan oluşan anket formu kullanıldı. Verilerin analizi; yüzdeler, Mantel Haenszel chi-square (c₁) doğrusallık testi, Exact chi-square ve Pearson chi-square testleriyle yapıldı. **Bulgular:** Çalışmada gebelerin yaş ortalaması 31.2 ±0.74 olarak belirlendi. Gebelerin %80'i girişimle ilgili yeterli bilgiye sahipti. Yapılacak girişimle ilgili endişe yaşayan gebelerde, ilk sıradaki endişe kaynağı yapılan işlemin bebeğe zarar vermesi (%51.72), ikinci sıradaki endişe kaynağı ise düşük riskiydi (%36.2). Girişimle ilgili endişe düzeyleri değerlendirildiğinde; endişe yaşamayanların oranı %32.9, az düzeyde yaşayanların %54.3, çok fazla endişelenenlerin oranı %12.9'du. Gebelerin %14.3 ile %7.1 arasında değişen oranlarda testin kesin tanıyı verip vermediği, testin sonuçlarına göre gebeliğe yaklaşım şekilleri, testin hastalığı tanılama gücü gibi konularda bilgiye ihtiyaç duydukları belirlendi. Yapılacak girişimle ilgili bilgilendirmede yeterli süre ve ortam sağlanması ile işlemin önceden düşünülene göre nasıl sonuçlandığı, işlem sırasında ağrı hissedip hissetmeme durumlarının dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken (c₁=2.87, c₂=1.88, P>0.05), yaşanan endişe düzeyi arasında anlamlı bir ilişki belirlendi (c₁=12.31, P=0.002). Bilgilendirmede yeterli süre ve ortam sağlanmayanlar sağlananlara göre fazla düzeyde endişe yaşamaktaydılar. Eğitim düzeyi arttıkça işlem sırasında duyulan ağrı düzeyi azalmaktaydı (c₁=6.1, P<0.01). **Sonuç:** Gebelerdeki endişe düzeyinin azaltılmasında girişimlerle ilgili bilgilendirme önemlidir.

nozerdogan@ogu.edu.tr

AMNİYOSENTEZ VE KORDOSENTEZ İLE PRENATAL TANI: 181 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

M Güven¹, S Ceylaner²

¹ Kahramanmaraş Sütçüümmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kahramanmaraş

² Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Merkezi, Ankara

Amniosentez ve Kordosentez ile Prenatal Tanı: 181 Olgunun Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı 2002 ve 2004 yılı boyunca kliniğimizde uygulanan amniosentez ve kordosentez sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Yöntem: 2002 ve 2004 yıllarında uygulanan yüksek riskli üçlü test, ileri maternal yaş, ultrasonografide anomali izlenmesi ve diğer sebeplerle uygulanan karyotip tayini amaçlı girişimsel işlemler değerlendirildi. Teknik koşulların uygunluğuna bağlı olarak gebeliğin 16-21. haftaları arasında amniosentez uygulanan 150 ve 19-28. gebelik haftaları arasında kordosentez uygulanan 31 olgunun yer aldığı, 181 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gerçekleştirilen 153 amniosentez girişiminden, 150'sinde doku kültürü başarılı oldu. Amniosentez için kültürde başarı oranımız %98 idi. 31 kordosentez girişimimizin tümünde kültürde üreme başarısı sağlandı. Girişimsel işlemin uygulandığı ve üreme sağlanan tüm olgularımızda kromozom anomali oranı % 3.8 idi (7/181). Karyotip tayini amaçlı yapılan girişimsel işlemlerde endikasyon olarak en büyük dilimi, riskli üçlü test grubu oluşturdu. Riskli üçlü test sonucu olan 78 (%43) olguya, karyotip tayini amaçlı girişimsel işlem uygulandı ve 3 (%3.8) olguda kromozom anomalisi izlendi (iki trisomi 21, bir trisomi 8). Sadece ileri maternal yaş sebebiyle değerlendirilen 49 (%27) olguya karyotip tayini amaçlı girişimsel işlem uygulanmasına rağmen, hiçbir olguda kromozom anomalisi izlenmedi. Ultrasonografide anomali/anomaliler izlenen 23 (%12) olgunun değerlendirilmesinde, 3 (%13) kromozom anomalisi tespit edildi (iki trisomi 13, bir trisomi 18).

Girişimsel işlemin uygulandığı diğer 31 (%18) olgudan, sadece birinde (%3.2) kromozom anomalisi izlendi.

Sonuç: Geriye dönük olarak incelediğimiz ilk karyotipleme sermizde kültür üretme başarı oranımız %98 idi. Girişimsel işlemlere bağlı fetal kayıp izlenmedi. Ultrasonografide anomali izlenen tüm olgulara prenatal tanı uygulanması ve üçlü test sonucunda risk saptanmayan hastalara, ilerleyen haftalarda detaylı ultrasonografi yapılması kromozom anomalilerinin yakalanmasına yardımcı olmaktadır.

mguven@ksu.edu.tr

INDEX

SOYADI	İSİM	SAYFA	SOYADI	İSİM	SAYFA
A			C-Ç		
Abalı	G.	341	Canoruç	N.	327
Acar	T.	345	Carrera	J.M	141
Akdemir	G.	328	Carvalho	J.S.	51.271
Akdeniz	N.	327, 332, 343	Cengizoğlu	B.	329.33
Akşit	M.A	181.241	Ceylaner	G.	352.353
Alpay	H.	281	Ceylaner	S.	352, 353, 359
Altın	D.	348	Chandharan	E.	197
Andonotopo	W.	17.141	Çağlar	T.	336
Antsaklis	A.	111.115	Çakmak	B.	325, 334, 354
Api	M.	330	Çetin	A.	330, 331, 332, 343
Api	O.	329.33	Çölçimen	N.	324
Arabin	B.	107.119	D - E		
Arıkan	A.	345.353	Dane	B.	331, 332, 343, 344
Arslan	H.	348	Dane	C.	331, 332, 343, 344
Arulkumaran	S.	109, 139, 197, 211	Danışman	N.	336
Atar Gürel	S.	215, 348, 349, 355	Dansuk	R.	329
Atış	A.	321	Demir	B.	332, 343, 346, 354, 355
Atmaca	R.	299.326	Demir	F.	326.358
Aurell	R.	67.79	Demirkaya	N.	321
Axiana	C.	249.251	Demirkıran	F.	263
Ayyıldız	N.	345	Derin	G.	319
Azumendi	G.	141	Desdicioğlu	R.	326.358
B			Di Renzo	GC.	37
Babayiğit	T.	337	Diğer	A.	335
Bal	F.	334.342	Dişbudak	D.	319
Balaban Korkmaz	N.	348	Dönmez Kesim	M.	321
Barri	P.N	79	Economou	A.	322
Başgül	A.	315, 316, 320, 321, 323, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 346, 351, 352	Ekerbiçer	H.	328
Batukan	C.	328.353	Eliades	M.	322
Bayol	Ü.	345.353	Engin Üstün	Y.	326
Baytur	Y.	123	Erata	Y.E	213
Bebek	A.	356	Erdemoğlu	E.	335.356
Bebek	Z.	319	Erdemoğlu	M.	327
Bektaş	G.	345	Erginbaş	M.	331
Belenli	O.	355	Ergün	A.	133
Belil	I.	79	Ertaş	E.	352
Bengisu	H.	316, 320, 323	Ertaş	İ.E	336
Berber	H.	318	Ertem	G.	317
Bıkmaz	H.	315	Evans	M.I	121, 173, 179
Biberoğlu	K.	103	Eyck van	J.	107.119
Bilgen	H.	233	F -G		
Bilgiç	S.	317	Fındıklı	N.	91
Birgen	N.	199	Glerici	G.	37
Biri	A.	358	Gökaslan	H.	321, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 346, 351, 352
Biris	I.	322	Gökçen	A.	334.342
Biröl	F.	318	Gökçen	Ö.	333
Blickstein	I.	33, 43, 55	Göktürk	U.	336
Bogavac	M.	316	Gökulu	Ş.	319
Bolluk	G.	356	Görgen	H.	330
Bostancı	M.	333	Göynüner	G.	356
Börekçi	B.	315.319	Greenough	A.	153.221
Büyükyılmaz	T.	353	Gül	D.	352
			Güler	İ.	358
			Gürbüz	N.	335
			Gürbüz	Ö.	335

INDEX

SOYADI	İSİM	SAYFA	SOYADI	İSİM	SAYFA
Gürel	H.	349, 355	Köse	M.R	207
Gürer	H.	325	Kumtepe	Y.	315.319
Gürpınar	H.	337	Kurdoğlu	M.	357
Güven	M.	328, 352, 353, 359	Kurdoğlu	Z.	357
Güzin	K.	337	Kurjak	A.	17.141
H - İ			Kültürsay	N.	235
Hantaş	N.	345	Lingen van	R.	107
Himmetoğlu	Ö.	357.358	Luzietti	R.	37
Hondros	D.	322	M		
Hud	F.	330	Malek Khosravi	S.	323
İlhan	H.	283	Matias	A.	47, 59
İnanç	F.	328	Mattei	A.	37
İngeç	M.	315.319	Mega	E.	333
K - L			Meydanlı	M.	326
Kaboudi	B.	323	Monni	G.	249, 251
Kadanalı	S.	315.319	Montenegro	N.	47, 59
Kafkaslı	A.	326	Moraloğlu	Ö.	336
Kahraman	S.	91	Moschonisiotis	N.	322
Kahyaoğlu	S.	336	Muhcu	M.	333
Kale	A.	327	Mun	S.	319
Kale	E.	327	Mungan	T.	336
Kalli	E.	343	Mutlu	H.	317
Kamacı	M.	324, 335, 356	Müngen	E.	303, 317, 333
Kanadıkırık	F.	333	O - Ö		
Kandemir	Ö.	309.357	Okay	T.	345
Kanellopoulos	N.	322	Onalan	R.	336
Kanıt	H.	159	Onan	A.	357.358
Kara	F.	344	Oral	E.	99
Kara	F.Ş	331.332	Ozel	M.	336
Karaçay	Ş.	345.353	Öge	T.	334.354
Karadayı	H.	91	Önderoğlu	L.	341
Karageyim Karşıdağ	Y.	329.33	Önen	A.	275.35
Karagözlü	A.	353	Özalp	S.S	257
Karamürsel	B.	341	Özcan	S.	336
Karlıkaya	G.	91	Özçam	H.	333
Karoshi	M.	29	Özdemir	M.	349
Kars	B.	329.33	Özdemir	S.	321
Kassim	Z.	221	Özdemir	T.	345.353
Kavak	Z.N	127, 315, 316, 320, 321, 323, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 346, 351, 352	Özek	M.M	255
Kavlak	O.	317	Özerdoğan	N.	347.359
Kaya	H.	326.358	Özkaya	O.	326.358
Kaya	M.	325, 334, 354	Özmen Demirkaya	B.	321
Kayataş	S.	337	Öztunç	F.	265
Keith	L.	29.65	Öztürk	D.	318.344
Kelekci	S.	336	Öztürk	M.	318
Kemik	D.	349	Özünlü	M.	359
Kepkep	K.	344.356	Özyüncü	Ö.	341
Kılınç	M.	328	P - R		
Kılınç	N.	354.355	Panagopoulos	P.	322
Kıray	M.	331, 332, 343, 344	Paraskevopoulou	E.	322
Kolusarı	A.	324, 335, 356	Pekin	T.	321, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 36, 351, 352
Kotiloğlu	E.	293			
Koutras	I.	322			
Koyuncuoğlu	A.	330			
Köse	A.	358			

INDEX

SOYADI	İSİM	SAYFA	SOYADI	İSİM	SAYFA
Petrakos	G.	322	Turan	C.	329.33
Relic	G.	316	Turp	A.	358
Roos	C.	119	Tutal	E.	356
S - Ş			Tütüncü	A.	317
Sağlam	Y.	91	Tütüncü	L.	317.333
Sancaktar	M.	333	Tüysüz	B.	175
Sapmaz	K.	328	U -Ü		
Saugstad	O.D	169, 171	Usal	D.	328
Sayan	A.	345.353	Uyar	E.	352
Sermet	H.	321	Uygur	M.	316.32
Sertyel	S.	91	Uzel	M.	353
Sevil	Ü.	317	Ünal	O.	329.33
Sezen	D.	321, 341, 342	Üstün	Y.	326
Sezik	M.	326.358	V - Y -Z		
Sharma	A.	153	Vecek	N.	17
Söylet	Y.	289	Veiga	A.	79
Stanojevic	M.	141	Vişevça	T.	357
Suntay	B.	315	Yalınkaya	A.	165, 327, 332, 343, 346, 350
Suyugül Doğançe	U.	329	Yaycı	E.	337
Süer	N.	318	Yayla	M.	189, 327, 330, 331, 332, 343, 344, 346, 350, 354, 355
Süt	N.	336	Yergök	Y.	333
Şahin	G.	324, 335, 356	Yetim	G.	344.356
Şahin	S.	318.344	Yıldızhan	B.	318
Şahiner	H.	326, 358	Yıldızhan	R.	318
Şener	K.T.	253, 325, 334, 354, 359	Yılmaz	B.	336
Şirin	A.	317	Yılmaz	Y.	323
T			Yiğit Çelik	N.	341
Taner	C.	319	Yörük	P.	337, 338, 339, 340, 346, 351
Taner	M.Z	205, 357, 358	Yücel	M.	336
Tanır	H.M	325, 334, 354	Zeteroğlu	Ş.	335.356
Tanrıverdi	A.	328	Zoppi	M.A	249.251
Tekin	B.	87			
Tekin	N.	227			
Tokol	O.	323			
Tuncay	Y.	356			