



20. YIL

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

Cilt 20 | Sayı 1 | Nisan 2012

Editörler

Cihat Şen

İstanbul, Türkiye

Murat Yayla

İstanbul, Türkiye

Danışma Kurulu

Abdallah Adra, *Beyrut, Lübnan*

Arif Akşit, *Eskişehir, Türkiye*

Aris Antsaklis, *Atina, Yunanistan*

Oluş Api, *İstanbul, Türkiye*

Saadet Arsan, *Ankara, Türkiye*

Abdel-Latif Ashmaig, *Hartum, Sudan*

Ahmet Baschat, *Baltimore, MD, ABD*

Yeşim Baytur, *Manisa, Türkiye*

Ana Bianchi, *Montevideo, Uruguay*

Lous Cabero-Roura, *Barselona, İspanya*

Manuel Carrapato, *Porto, Portekiz*

Jose M. Carrera, *Barselona, İspanya*

Julene Carvalho, *Londra, İngiltere*

Rabih Chaoui, *Berlin, Almanya*

Frank Chervenak, *New York, NY, ABD*

Ebru Çelik, *Malatya, Türkiye*

Vincenzo D'Addario, *Bari, İtalya*

Nur Danişmend, *İstanbul, Türkiye*

Jan Deprest, *Leuven, Belçika*

Ebru Dikensoy, *Gaziantep, Türkiye*

Gönül Dinç, *Manisa, Türkiye*

Gian Carlo DiRenzo, *Perugia, İtalya*

Tony Duan, *Shanghai, Çin*

Joachim Dudenhausen, *Berlin, Almanya*

Alaa Ebrashy, *Kahire, Mısır*

Ali Ergün, *Ankara, Türkiye*

Ulrich Gembruch, *Bonn, Almanya*

Anne Greenough, *Londra, İngiltere*

Gökhan Göynüner, *İstanbul, Türkiye*

Arif Güngören, *Antakya, Türkiye*

Davor Jurkovic, *Londra, İngiltere*

Ayşe Kafkaslı, *İstanbul, Türkiye*

Oliver Kagan, *Tübingen, Almanya*

Ömer Kandemir, *Ankara, Türkiye*

Ischiro Kawabata, *Osaka, Japonya*

Selahattin Kumru, *Düzce, Türkiye*

Asım Kurjak, *Zagreb, Hırvatistan*

Nilgün Kültürsay, *İzmir, Türkiye*

Malcome Levene, *Leeds, İngiltere*

Narendra Malhotra, *Agra, Uttar Pradeş, Hindistan*

Giampaolo Mandruzzato, *Trieste, İtalya*

Alexandra Matias, *Porto, Portekiz*

Ratko Matijevic, *Zagreb, Hırvatistan*

Israel Meizner, *Tel Aviv, İsrail*

Mohammed Momtaz, *Kahire, Mısır*

Giovanni Monni, *Cagliari, İtalya*

Ercüment Müngen, *İstanbul, Türkiye*

Kypros Nicolaides, *Londra, İngiltere*

Lütfü Önderoğlu, *Ankara, Türkiye*

Soner Öner, *İzmir, Türkiye*

Okan Özkaya, *Isparta, Türkiye*

Alexander Papitashvili, *Tiflis, Gürcistan*

Ibrahim Polat, *İstanbul, Türkiye*

Ritsuko Pooh, *Osaka, Japonya*

Ruben Quintero, *Tampa, FL, ABD*

Nebojsa Radunovic, *Belgrad, Sırbistan*

Guisepppe Rizzo, *Roma, İtalya*

Roberto Romero, *Detroit, MI, ABD*

Haluk Sayman, *İstanbul, Türkiye*

Elif Gül Yapar Eyi, *Ankara, Türkiye*

İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır.

Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinatoloji Derneği,
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği yayın organıdır



Yazışma Adresi: Perinatoloji Dergisi, Perinatal Tıp Vakfı,

Cumhuriyet Cad. 30/5 Elmadağ, Taksim 34367 İstanbul

Tel: (0212) 225 52 15 • **Faks:** (0212) 296 20 16 • **e-posta:** editor@perinataldergi.com

Perinatoloji Dergisi elektronik sürümü (e-ISSN: 1303-3132) www.perinataldergi.com

deomed®



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Kapsam

Perinatoloji Dergisi'ne gönderilecek yazılar hakem değerlendirmesine alınan aşağıdaki dergi bölümlerinden birine yönelik hazırlanmalıdır:

- Klinik Araştırma
- Deneysel Çalışma
- Olgu Sunumu
- Teknik Not
- Editöre Mektup

Bunların dışında dergide, hakem değerlendirmesi sürecine girmeyen ve Editör Kurulu tarafından düzenlenen ya da çağrılı yazıların yer aldığı bölümler bulunur:

- Editörden
- Görüş
- Derleme
- Bildiri Özetleri
- Duyurular
- Düzeltme

Yazı Değerlendirme Süreci

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yayın ortamında yayımlanmamış ya da yayımlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Buna ilişkin yazılı beyan, iletişimden sorumlu yazar aracılığı ile elektronik olarak alınmaktadır (onay metni, IP adresi, tarih ve saat elektronik olarak kaydedilmektedir). Diğer yazarlar ile ilgili sorumluluk, iletişimden sorumlu yazara aittir. Herhangi bir bilimsel toplantıda daha önce sunulmuş çalışmalarda toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir.

Ön incelemeden geçirildikten sonra değerlendirme için kabul edilen yazılar en az iki hakem tarafından incelenir. Dergi Editörleri hakemlerin önerilerini de dikkate alarak makalenin kabul veya reddi konusunda son kararı verir. Yayın kurallarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazara geri göndermek, biçimce düzenlemek, iletişimden sorumlu yazarın izni ile düzeltmek ya da kısaltmak yetkisine sahiptirler. Dergi Editörlerinin bir makaleyi, yazar tarafından yerine getirilen düzeltmelerin sonrasında da reddetme hakkı vardır. Bunun yanı sıra yazarlardan gönderdikleri makale ile ilgili ek veri, bilgi ve belge istenebilir; yazar(lar) gereğinde bu editöryal talepleri karşılamak zorundadır.

Etik ile İlgili Konular

Yazar(lar), insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda katılımcı bireylerden Bilgilendirilmiş Onam Formu alındığını yazılarında belirtmeli ve çalışmanın yapıldığı kurumun Etik Kurulu veya eşdeğeri bir kuruldan alınan onay belgesini yazıyla birlikte göndermelidir(ler). Olgu sunularında, her olgunun kendisine ait bilgilerin yayın amacıyla kullanılacağına dair bilgilendirildiğini gösterir bir belgenin sunulması gerekir. Tüm çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'nun son değişiklikleri işlenmiş şekline uygun yapılmış olmalıdır. Hasta bilgileri 01.08.1998 tarih ve 23420 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak alınmış olmalıdır. Hayvanlar üzerindeki sonuçları bildiren deneysel çalışmaların, Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi, Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılacak Omurgalı Hayvanların Korunması Hakkındaki Avrupa Konvansiyonu (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose), T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deneysel Hayvanların Üretim Yerleri ile Deneysel Yapacak Olan Laboratuvarın Kuruluş Çalışma Denetleme Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri (Principles of Laboratory Animal Science), laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanılmasıyla ilgili el kitaplarında yer alan kural ve ilkelere uygun olarak ve çalışmanın yapıldığı kurumda mevcut ise, Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan alınacakları onay sonrasında yapılmış olması gerekir. Etik Kurul onayı yazı ile birlikte sunulmalıdır. Yazılarda, insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda kullanılan ameliyat sonrası ağrı giderici tedavi yöntemleri hakkında da bilgi verilmelidir.

Yazarlar ayrıca, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali ilişkiyi ya da çıkar çakışması (conflict of interest) veya rekabet (competing interest) alanlarını açıklamakla yükümlüdürler. Çalışmaya yapılan tüm mali katkılar ya da sponsorluklar, çalışmayla ilgili olabilecek mali ilişkiler ya da kişisel örtüşme konularının gönderildiği sırada başvuru mektubunda belirtilmelidir. Derginin Çıkar Çakışması Politikası ile ilgili ayrıntılı bilgiyi de içeren ve olası çıkar çakışması durumunda kullanılacak Çıkar Çakışması Beyan Formu için bkz. www.perinatolodergi.com.

Perinatoloji Dergisi, bilimsel yayın etiğinin kötüye kullanımı ya da ihlali ile ilgili olası durumlarda Committee on Publication Ethics (COPE) akış şemalarını temel almaktadır. Bu konudaki ayrıntılı bilgi için bkz. www.publicationethics.org.

Yazıların Hazırlanması

Perinatoloji Dergisi'ne gönderilecek Türkçe yazı metinlerinin Türk Dil Kurumu'nun yazım kılavuzuna uygun olması ve dilimize yerleşmiş yabancı terimlerin kendi yazım kurallarımıza göre kullanılması gerekir. Değerlendirmeye gönderilecek yazıların hazırlanmasında aşağıda belirtilen kurallar dışında, biyomedikal alanda yaygın kullanılan, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi'nin (ICMJE) önerdiği ortak kurallar (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) temel alınmalıdır (www.icmje.org).

Yazarların makalelerini hazırlarken çalışma tasarımlarının olabildiğince, randomize kontrollü çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısıl doğrulama çalışmaları için STARD ve sistematik derleme ya da meta analizler için PRISMA kılavuzlarına uygun bir şekilde sunulmuş olması arzu edilmektedir.

Yazarlık ve Yazıların Uzunluğu

Yazar(lar) "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmalı ve bu durumu "Yazarlık Beyanı ve Telif Hakları Devir Mektubu"nda beyan etmelidirler. Bu ön koşulu yerine getiremeyenler yazar olarak çalışmada yer almamalıdır.

Araştırma yazıları klinik ve deneysel çalışmalara dayanan yazılardır. En fazla 6 yazar ismi olmasına gayret edilmeli ve 4000 sözcüğü (16 sayfa) geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Olgu sunumları ilginç olguların ve tedavi şekillerinin sunumlarıdır. En fazla 5 yazar ismi olmasına gayret edilmeli ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Derleme yazılar ancak dergi tarafından davet edilen yazarlar tarafından yapılır; 4000 ile 5000 sözcük (20 sayfa) içeren, belirli bir konuyu son gelişmeler ışığında ele alan ve literatür sonuçlarını sunan yazılardır.

Yorum yazıları davetli yazarlar tarafından yapılır. Tartışılan bir konu üzerinde en fazla 10 kaynak içeren ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyen ve yazarın o konudaki yorumuna ağırlık veren yazılardır.

Teknik Not sınıfı yazılar yeni geliştirilen bir tanı ya da tedavi yöntemini kısaca tanıtmayı amaçlayan, en fazla 10 kaynak içeren ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyen yazılardır.

Editöre Mektup: Dergide çıkan yazılara yönelik yazılardır; 500 sözcüğü (2 sayfa) ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Yazıların Bölümleri

Yazılarda bulunması gereken bölümler sırası ile şunlardır ve her biri ayrı sayfada başlayacak şekilde sunulmalıdır:

Sayfa 1 - Başlık sayfası

Sayfa 2 - Özet ve Anahtar Sözcükler

Sayfa 4 ve sonrası - Temel Metin

Sonraki Sayfa - Kaynaklar

Sonraki Sayfa - Tablo Yazısı ve Tablo (her tablo ayrı sayfada belirtilmelidir)

Sonraki Sayfa - Şekil/Resim Altı Yazısı ve Şekil/Resimler (her şekil/resim ayrı sayfada belirtilmelidir)

Son Sayfa - Ekler (hasta ya da anket formları vb.)

Başlık Sayfası

Başlık sayfasında makalenin başlığı bulunmalıdır. Başlık dikkatle seçilmeli ve makale içeriğini en iyi şekilde yansıtmalıdır. Standart dışı kısaltma kullanılmaktan olabildiğince kaçınılmalıdır. Başlık sayfasında ayrıca yazının, dergide yayınlandığında devam sayfalarının üst tarafında görünmesi arzu edilen ve 40 karakteri geçmeyen kısaltılmış başlığı belirtilmelidir.

Özet Sayfası

Özetler kısaltma ve kaynak içermemeli, aşağıda belirtilen kurgu ve sırada hazırlanmalıdır.

— **Araştırma yazılarında** en fazla 250 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 4 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Yöntem, Bulgular, Sonuç. Özeti takiben her bir özet sayfasına, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 5 anahtar sözcük eklenmelidir.

— **Olgu sunumlarında** en fazla 125 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 3 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Olgu, Sonuç. Özeti takiben her bir özet sayfasına, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 3 anahtar sözcük eklenmelidir.

— **Derleme yazılarında** en fazla 300 sözcükten oluşmalı ve yapılandırılmamış bir paragraf şeklinde sunulmalıdır. Özeti takiben her bir özet sayfasına, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 5 anahtar sözcük eklenmelidir.

— **Teknik not yazılarında** en fazla 125 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 3 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Teknik, Sonuç. Özeti takiben her bir özet sayfasına, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 3 anahtar sözcük eklenmelidir.

Temel Metin

Temel metnin bölümlenmesi yazı tipine göre değişmektedir.

— **Araştırma yazıları** Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Gereğinde her bir başlığın altına alt başlıklar açılabilir. Bu tip alt başlıkların, yazının her bölümünde homojen ve kategorisinin anlaşılabilir biçimde olmasına özen gösterilmelidir.

Giriş bölümü araştırmaya esas teşkil eden konu ana hatları ile ele alınmalı ve araştırmanın amacı belirtilmelidir.

Yöntem bölümü araştırmada kullanılan gereçler, çalışma tasarımı, klinik ve laboratuvar testler, istatistik yöntemler tanımlanmalı, etik kurallara uygunluk belirtilmelidir.

Bulgular bölümü araştırmada saptanan belirgin bulgular yazıda ele alınmalı, diğer bulgular ise ilgili tablo ve grafiklerde gösterilmelidir.

Tartışma bölümü araştırmada elde edilen sonuçlar güncel literatür bilgileri ışığında ayrıntılı olarak ele alınmalı, gereksiz ve geleceğe dönük yorumlardan ve tekrarlardan kaçınılmalıdır.

Sonuç bölümü araştırmada elde edilen sonuç kısa, açık ve çalışmanın amacı ile uyumlu bir şekilde belirtilmeli ve bunun klinik uygulamadaki yeri vurgulanmalıdır.

— **Olgu sunumları** Giriş, Olgu(lar) ve Tartışma bölümlerinden oluşur. Sunulan olgunun öyküsü detaylı verilmeli, laboratuvar testlerinin sonuçları olabildiğince tablo olarak sunulmalıdır.

— **Derleme yazıları** Giriş başlığını takiben, konunun özelliğine bağlı olarak yazar(lar) tarafından bölümlendirilir. Alt başlık kategorileri anlaşılır olmalıdır. Derlemelerin geniş literatür değerlendirilmesine dayanması ve olabildiğince yazar(lar)ın kendi deneyimlerinin bulunduğu bir bakış açısına sahip olması beklenir.

— **Teknik not** tipi yazılar Giriş, Teknik, Tartışma bölümlerinden oluşur. Sunulan teknik ilgili başlık altında ayrıntılı verilmeli, olabildiğince çizim ya da şekillerle desteklenmelidir.

— **Editöre mektuplar** başlıklarınımaksızın hazırlanmış düz metin şeklinde olmalıdır. Metin içinde atıf yapılabilir.

Kaynaklar

Yalnızca konu ile doğrudan ilgili, olabildiğince güncel ve yeterli sayıda kaynağın kullanılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar, tablo ve şekiller de dahil olmak üzere metin içerisinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve sıra sayıları metinde uygun yerlerde köşeli parantez içinde belirtilmelidir. Tüm kaynaklara metin içinde sıra sayısına uygun gönderme (atıf) yapılmış olduğu dikkatle kontrol edilmelidir.

Yayımlanmış veya yayın için kabul edilmiş yazılar kaynak olarak kabul edilebilir. Yayımlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir. Sadece elektronik ortamda yayımlanan dergilerdeki yazılar ile henüz basılı sayı ve sayfa numarası almaksızın çevrimiçi erken baskı olarak yayımlanmış yazıların kaynak künyelerinde dergi adını takiben DOI (*digital object identifier*) kodları mutlaka belirtilmelidir.

Dergimiz ilke olarak, makalelerde Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesini önermektedir. Kaynak künyelerinde dergi adları Index Medicus'ta kullanıldığı

şekilde kısaltılmalı; burada dizinlenmeyen dergilerin adları açık olarak yazılmalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olduğunda tüm yazarlar verilmeli, tersi durumda ilk altı yazardan sonra "et al." eklenmelidir.

Kaynakların doğru yazımının kontrolü amacıyla, Editör Kurulu tarafından yazı değerlendirilmesinin her bir aşamasında yazar(lar)dan belirli kaynakların ilk ve son sayfa fotokopileri istenebilir. Bu istek yazar(lar)ca karşılanana kadar yazının yayımlanması bekletilir.

Kaynak künyeleri aşağıda örneklediği gibi yazılmalıdır:

— **Sürelî yayın örneği:** Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol* 2012;36:130-8.

— **Elektronik dergide yayımlanan sürelî yayın örneği:** Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Topping V, Yoo W, et al. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. *PLoS ONE* 2011;6:e16806. doi:10.1371/journal.pone.0011846

— **Tek yazarlı kitap örneği:** Jones KL. *Practical perinatology*. New York: Springer; 1990. p. 112-9.

— **Kitap bölümü örneği:** Sibai BM, Frangieh AY. Eclampsia. In: Gleicher N, editors. *Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. 3rd ed. New York: Appleton&Lange; 1998. p. 1022-7.

Şekil ve Tablolar

Yazı içinde kullanılan tüm fotoğraf, grafik veya çizimler metin içinde "Şekil" olarak adlandırılır. Kullanılan tüm şekiller metin içinde gösterilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir bölüm halinde metne eklenmelidir. Şekiller 'jpeg' sıkıştırma tekniği ile ve her bir şekil ayrı bir dosyaya kaydedilerek hazırlanmalıdır. Şekiller en az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır. Resim ve çizimlerin orijinal olmaları gerekir. Başka bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil ve grafiklerin dergimizde yayımlanabilmesi için, gerekli izinler yazarlar tarafından ve makale başvurusu yapılmadan önce alınmalıdır. İzin alındığını gösterir belgenin kopyası yazıyla birlikte dergiye gönderilmelidir. Hastanın kimliğinin anlaşılacağı resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli, aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da boyaları bantla kapatılmalıdır. Histolojik resimlerde büyüme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar her biri ayrı sayfa olarak, üstünde başlığı olacak şekilde yazının sonuna eklenebilir veya bütünleyici dosya olarak gönderilebilir. Bütünleyici dosya olarak gönderilen tabloların üst yazıları metne ayrı bir sayfa şeklinde eklenmelidir. Metne eklenmiş olarak gönderilen tabloların başlıkları anlaşılır şekilde ve tablonun üzerine yazılmalıdır.

Yazı Gönderimi

Değerlendirme sürecinin hızlı yürütülmesi amacıyla Perinatoloji Dergisi, yazarların çevrimiçi (*online*) yazı gönderdikleri web tabanlı bir makale gönderim ve izleme sistemi kullanmaktadır. Çevrimiçi yazı gönderim sisteminin işleyişi için www.perinatallerji.com adresini ziyaret ediniz.

Yazı Kontrol Listesi

Hazırlanan yazıların dergiye gönderilmeden önce aşağıdaki kontrol listesine göre gözden geçirilmesi önerilir:

1. Yazının uzunluğu (araştırma yazılarında en fazla 4000 sözcük)
2. Yazar sayısı (araştırma yazılarında en fazla 6 yazar)
3. Başlık sayfası (standart dışı kısaltma)
4. Özetler (araştırma yazılarında en fazla 250 sözcük)
5. Anahtar sözcükler (araştırma yazılarında en fazla 5 adet)
6. Temel metin (başlıklar)
7. Kaynaklar (ICMJE kurallarına uygunluk)
8. Şekil, tablo ve resimler (numaralandırma; alt yazılar; özgünlük/izin yazısı)
9. Başvuru mektubu
10. Telif Hakkı Devir Formu (tüm yazarlar tarafından imzalanmış)
11. Çıkar Çakışması Beyan Formu (gereğinde)



Klinik Araştırma

- Neredeyse kaybedilecek (*near-miss*) obstetrik hasta profili, tedavi sonuçları ve maternal mortalite değerlendirmesi: Üçüncü basamak merkez deneyimi** | 1
Patient profile and treatment outcomes of (*near-miss*) obstetric patients and evaluation of maternal mortality: tertiary center experience
Ömer Yavuz Şimşek, Ercan Yılmaz, Ebru Çelik, Abdullah Karaer, İlgin Türkçüoğlu, Önder Çelik, Türkan Toğa
- Bölgemizde ilk trimester tarama testi parametrelerinin medyan düzeylerinin belirlenmesi** | 6
Determination of the median levels of first trimester screening test parameters in our region
Dilek Beker Şanlı, Kazım Kartkaya
- Kronik immün trombositopenik purpuralı gebelerde maternal ve fetal sonuçlarının retrospektif analizi** | 12
Retrospective analysis of maternal and fetal outcomes in pregnant women with chronic immune thrombocytopenic purpura
Hatice Ender Soydu, Muhammet Erdal Sak, Mehmet Siddik Evsen, Ali Özler, Abdülkadir Turgut, Serdar Başaranoğlu, Talip Gül
- Anne-bebek ikilisinde perinatal D vitamini profilaksisinin önemi** | 18
Importance of perinatal vitamin D prophylaxis for mother and the newborn
Ali Kaya, Ahmet Sami Güven, Asım Gültekin, Füsün Dilara Içağasıoğlu, Ömer Cevit
- Gebelik komplikasyonlarının öngörüsünde maternal ikinci trimester AFP, HCG, estriol değerleri ve uterin arter Doppler bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi** | 24
Analysis of the relationship between maternal second trimester AFP, HCG, Estriol levels and uterine artery Doppler findings in the prediction of pregnancy complications
Banu Dane, Gonca Batmaz, Kamuran Kılavuz, Yaprak Rüstemoğlu, Hande Güler, Cem Dane

Olgu Sunumu

- Apert sendromu: Olgu sunumu** | 30
Apert syndrome: a case report
İbrahim Alanbay, Hakan Çoksüer, Emre Karaşahin, Mutlu Ercan, Uğur Keskin, Seyit Temel Ceyhan, İskender Başer
- Tekrarlayan letal multipl pterijium sendromu: Prenatal ultrasonografik ve postmortem bulguları** | 35
Recurrent lethal multiple pterygium syndrome: prenatal ultrasonographic and postmortem findings
Cihangir Mutlu Ercan, Sertaç Esin, Hakan Çoksüer, Özcan Özkan, İbrahim Alanbay, İskender Başer
- Akardiyak ikizlikle komplike olmuş spontan monokoryonik ikiz gebelikte ardışık tedavi başarısızlığı** | 40
Sequential therapy failure in a naturally conceived twin pregnancy complicated by reversed arterial perfusion
Ömer Yavuz Şimşek, Önder Çelik, Ercan Yılmaz, Ebru Çelik, Senem Arda Düz, Serdar Ceylaner, Şevki Çelen, Nuri Danişman



Neredeyse kaybedilecek (*near-miss*) obstetrik hasta profili, tedavi sonuçları ve maternal mortalite değerlendirmesi: Üçüncü basamak merkez deneyimi

Ömer Yavuz Şimşek¹, Ercan Yılmaz¹, Ebru Çelik¹, Abdullah Karaer¹, Ilgın Türkçüoğlu¹,
Önder Çelik¹, Türkan Toğal²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Malatya

Özet

Amaç: Maternal ölümlerle sonuçlanabilecek şiddetli morbiditeler son yıllarda 'neredeyse kaybedilecek' obstetrik hasta sınıfında değerlendirilmektedir. Uygun ve zamanında müdahale ile mortalitenin engellenebileceği neredeyse kaybedilecek hastaların tanısı, değerlendirilmesi ve tedavi sonuçları tüm dünyada maternal sağlığın bir göstergesi olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu yazıda kliniğimize neredeyse kaybedilecek düzeyde ağır morbiditelerle gelen hastaların özellikleri, tedavi yaklaşımı ve mortalite olguları değerlendirildi.

Yöntem: Ağustos 2010 - Ekim 2011 tarihleri arasında neredeyse kaybedilecek maternal morbidite kriterlerine uyan hastaların bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, obstetrik, cerrahi ve yoğun bakım özellikleri ve mortalite ile sonuçlanan olguların bilgileri incelendi.

Bulgular: Çalışma periyodunda 84 hasta neredeyse kaybedilecek düzeyde morbiditeler ile başvurdu (%3.8). En sık alta yatan neden ağır preeklampsi ve HELLP sendromu (%79.8) idi. Daha sonra ise postpartum kanamalı olgular (%16.7) yer aldı. Neredeyse kaybedilecek hasta popülasyonundaki perinatal ölüm oranı %11.9 (n:10) saptandı. Tüm hastalar yoğun bakım takibi gerektirdi. Dört hasta mortalite ile sonuçlandı (%4.7).

Sonuç: Neredeyse kaybedilecek hastalardaki en sık risk faktörleri aynı zamanda maternal mortalitenin de önde gelen nedenleridir. Bu hastaların zamanında tanınması ve müdahale edilmesi ile büyük kısmında mortalite engellenebilir.

Anahtar sözcükler: Maternal mortalite, neredeyse kaybedilecek, obstetrik morbidite, tedavi.

Patient profile and treatment outcomes of (*near-miss*) obstetric patients and evaluation of maternal mortality: a tertiary center experience

Objective: Severe morbidities which might result in maternal mortality are evaluated in the category of near-miss obstetric patients. Diagnosis, assessment, and treatment outcomes of near-miss patients whose mortality can be prevented with optimal and timely intervention have been accepted as indicators of maternal health status, worldwide. In this paper we evaluated characteristics and management of these cases and the maternal mortality related with the near-miss obstetric morbidities.

Methods: Among patients referred to our hospital between August 1, 2010, and October 1, 2011, file information of the cases whose the criteria complied with near-miss maternal morbidity were analyzed retrospectively. Their demographic characteristics, and their data kept in the patient files of Departments of Obstetrics, and Gynecology, General Surgery, and also Intensive Care Units, and all mortality data of deceased cases were analyzed.

Results: During the study period 84 patients (3.8 %) referred with near-miss maternal morbidities. The most frequently encountered underlying etiology was severe preeclampsia and HELLP syndrome (79.8 %), followed by cases with postpartum bleeding (16.7%). Perinatal mortality rate in this near-miss population was found to be 11.9% (n=10). All patients required monitoring in the intensive care unit. Four patients died during the follow-up (4.7%).

Conclusion: The most frequently seen risk factors in near-miss patients are also predominant etiologies for maternal mortality. Timely recognition and intervention can prevent mortalities seen in majority of these patients.

Key words: Maternal mortality, near-miss, obstetric morbidity, treatment.

Yazışma adresi: Dr. Ömer Yavuz Şimşek, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya.
e-posta: dryavuzsimsek@yahoo.co.uk

Geliş tarihi: Aralık 20, 2011; **Kabul tarihi:** Şubat 2, 2012

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120201001
doi:10.2399/prn.12.0201001
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Maternal mortalite oranları tüm dünyada anne sağlığının en önemli kriteri olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen mileniyum sağlık hedefleri arasında maternal mortalite ile kapsamlı bir mücadele ve ölüm oranlarının en aza indirilmesi de yer almaktadır.^[1] Bu kapsamda obstetrik komplikasyonlara bağlı metabolik ve cerrahi açıdan 'ağır' hastalar ayrı bir önem kazanmaktadır. Bu hastaların bir kısmı kaybedilirken, zamanında müdahale edilen ve yeterli tıbbi-cerrahi bakım alanlar ise kurtarılabilmektedir.

Gebelik sürecinde, doğumda ve doğum sonrası 42 güne kadar olan dönemde yaşamı tehdit edecek düzeyde obstetrik komplikasyon gelişen ancak yaşayan hastalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından neredeyse kaybedilecek (near-miss) hasta olarak tanımlanmıştır.^[2] Neredeyse kaybedilecek maternal morbiditenin en önemli nedenleri obstetrik kanamalara ve gebeliğin hipertansif hastalıklarına bağlı komplikasyonlardır.^[3] Bir diğer önemli nokta neredeyse kaybedilecek düzeyde olan ve kurtarılan hastalarda böbrek yetmezliği, solunum yolu problemleri ve şiddetli anemi gibi uzun dönem morbiditelerin ve bir yıl içinde ani ölüm riskinin normal popülasyona göre artmış olmasıdır.^[4,5] Özellikle obstetrik kanamalara bağlı mortalite ve morbiditeler yeterli ve zamanında tıbbi ve cerrahi bakım ile büyük oranda önlenabilir durumlardır.

Ülkemizde maternal mortalite oranlarını azaltmaya yönelik sağlık politikaları 2000 yılından itibaren hız kazanmıştır. Etkili antenatal bakımın yaygınlaşması, acil hasta transfer olanaklarının artışı ve Ulusal Anne Ölümleri Araştırması gibi sağlıklı veri bankalarının oluşturulması sayesinde maternal mortalite oranlarının 1998 yılındaki 49.2/100,000 değerinden 2008 yılında 19.4/100,000'e çekildiği bildirilmektedir.^[6,7] Mevcut durumda Türkiye'nin dahil olduğu DSÖ yüksek-orta gelir grubu ülkeleri arasındaki sıralamada anne ölüm oranlarımız en alt sıradadır.^[8] Öte yandan yeni bir tanım olan neredeyse kaybedilecek hasta kategorisine giren komplike olguların profili ile ilgili ise ülkemizde tıbbi literatüre girmiş herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu yazıda bölgenin referans üniversite hastanesi olarak kliniğimize neredeyse kaybedilecek düzeyde akut komplikasyonlarla başvuran obstetrik hastaların özellikleri ile bu hastalara yaklaşım sonuçlarımız sunularak konu literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

Yöntem

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'nde belirlenen insan deneylerine ait ilkelere uyularak retrospektif klinik çalışma şeklinde planlandı. 1 Ağustos 2010 - 1 Ekim 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda neredeyse kaybedilecek düzeyde komplikasyonlarla başvuran hastaların elektronik kayıtları incelendi. Çalışmaya dahil etme kriterleri olarak Flippi ve ark. tarafından belirlenmiş 'neredeyse kaybedilecek düzeydeki morbid obstetrik hasta' tanımı için gerekli 5 ana kriter kullanıldı:^[9] (1) Şok, acil histerektomi, koagulopati ya da 2 lt'den fazla transfüzyona neden olan şiddetli hemoraji; (2) Şiddetli preeklampsi, eklampsi ve HELLP (hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve trombosit düşüklüğü) sendromu tanısı; (3) Sepsis ve şok eşlik eden hastalar (vücut sıcaklığının <36°C ya da >38°C olduğu ya da sistolik kan basıncının <90 mmHg ve kalp atım hızının >120 atım/dk olduğu hastalar; (4) Uterin rüptür ya da dehisens ile ilişkili distosi tanısı; (5) Şiddetli hemoraji bulguları olmaksızın ağır anemi bulguları (hemoglobün <6 g/dl).

Hastaların yaş, parite, gravida, doğum haftası ve doğum şekli, bebeklerin ortalama doğum kiloları gibi obstetrik ve demografik özellikleri, neonatal sonuçları, hemodinamik verileri, transfüzyon miktarı, yoğun bakım ihtiyacı, hastanede yatış süreleri, operasyon yapılan hastalarda intraoperatif komplikasyonlar ve morbidite-mortalite bilgileri kaydedildi.

Elde edilen verilerin analizi Statistical Software Package (SPSS version 15.0, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama± standart sapma (SD) olarak sunuldu.

Bulgular

Çalışma periyodu olan 15 aylık sürede kliniğimizde 2,156 doğum gerçekleşti. Bunlardan 84 hasta neredeyse kaybedilecek düzeyde morbiditesi olan hastalardı (%3.8). En sık altta yatan neden ağır preeklampsi ve HELLP sendromu (%79.8) idi. Daha sonra ise postpartum kanamalı olgular (%16.7) yer aldı. Neredeyse kaybedilecek hasta tanımlarının dağılımı **Tablo 1**'de, hastaların obstetrik karakteristikleri ise **Tablo 2**'de sunulmuştur. Hastaların %88.1'i (n:74) sezaryen doğum yapmıştı. Yenidoğanların %35.5'i (n:29) yenidoğan yoğun bakım takibi gerektirdi. İki hastada başvuru anında intrauterin fetal ölüm gerçekleşmişti. On altı haftalık bir gebelik abortusla sonuçlandı. Sekiz yenidoğan, ne-

Tablo 1. Neredeyse kaybedilecek obstetrik hastaların tanıları.

Tanı	n (%)
Ağır preeklampsi	52 (61.9)
HELLP* sendromu	15 (17.9)
Postpartum kanama	14 (16.7)
Sepsis	1 (1.2)
Primer akut hepatik yetmezlik	1 (1.2)
Pulmoner tromboemboli	1 (1.2)
Toplam	84 (100)

*HELLP: Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, azalmış trombositler.

Tablo 2. Neredeyse kaybedilecek hastaların obstetrik ve demografik özellikleri.

Parameter	Mean (Min-max)
Yaş	28 (17-44)
Gravida	2.2 (1-5)
Parite	1 (0-4)
Doğum haftası	32 (16-41)
Doğum kilosu	2,015 (150-4,200)
APGAR 1	6 (0-8)
APGAR 5	8 (0-10)

onatal yoğun bakımda ileri derecede prematürite ile ilişkili komplikasyonlarla kaybedildi. Sonuçta neredeyse kaybedilecek hastalardaki perinatal ölüm oranımız %11.9 (n:10) saptandı.

Postpartum kanama nedeniyle kaybedilecek duruma gelen hastalara yapılan operasyonlar ve eşlik eden plasental patolojiler **Tablo 3'**de sunulmuştur. Obstetrik kanama nedeniyle cerrahi tedavi yapılan hastaların hiç birinde operasyon sırasında ya da sonrasında cerra-

hi komplikasyon görülmedi. Çalışmamızdaki tüm hastalar yoğun bakım takibi gerektirdi. Hastaların ortalama kan kaybı 1,428 (500-4,000) ml, ortalama kan transfüzyon miktarı 4.3 (1-17) ünite ve ortalama yoğun bakımda kalış süreleri 4 (1-23) gün saptandı. Seksen dört hastanın 4'ünde mortalite gerçekleşti (%4.7). Bunlardan biri normal doğum sonrası atoni kanaması nedeniyle kliniğimize başka bir merkezden hipovolemik şok ve tüketim koagülopatisi tabloları ile refere edilen hastaydı. Hastaya bilateral internal iliak arter ligasyonu ile birlikte total histerekromi uygulandı. Toplamda 17 ünite kan ürünü transfüzyonu yapılan hasta, postoperatif 1. günde yoğun bakımda multiorgan yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyona bağlı olarak kaybedildi. İkinci hasta doğum sonrası 5. günde ani nefes darlığı ve bilinç kaybı yakınmaları ile acil servise başvurdu ve acil ekokardiyografide saptanan masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi. Üçüncü kayıp 16. gebelik haftasında sepsis ve intrauterin ex fetus tanıları ile yoğun bakıma alınan ve destek tedavisine karşın postpartum 5. günde multiorgan yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon tanıları ile kaybedilen multipar bir hastaydı. Dördüncü hasta ise başka bir merkezde doğum sonrası eklamptik nöbet geçiren HELLP sendromu gelişmiş bir anneydi. Postpartum 10. günde intrakraniyal kanama, beyin ödemi ve kardiyopulmoner arrest tanıları ile kaybedildi. Mortalite gerçekleşen hastaların tanıları, demografik ve obstetrik özellikleri **Tablo 4'**de sunulmuştur.

Tartışma

Gebelik döneminde, doğumda ya da postpartum dönemde neredeyse ölmek üzere olan, ancak yaşatılan kadınlar ile ilgili çalışmalar dünyada obstetrik bakımın ve anne sağlığının önemli bir göstergesi olarak kabul

Tablo 3. Postpartum kanamaya bağlı neredeyse kaybedilecek hastalarda eşlik eden plasental patolojiler ve yapılan cerrahi girişimler.

Parametre		N	%
Plasental patoloji	None	6	42.8
	Plasenta previa	5	35.8
	Plasental invazyon anomalisi (akreata, inkreata, perkreata)	3	21.4
Cerrahi girişim	BİİAL*	6	42.8
	BİİAL+Lynch sütürizasyonu	1	7.2
	BİİAL+Total histerektomi	7	50

*BİİAL: Bilateral internal iliak arter ligasyonu

Tablo 4. Maternal mortalite ile sonuçlanan olguların obstetrik özellikleri.

Parametre	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Yaş	26	28	32	35
Tanı	Postpartum atoni	Eklampsi+HELLP sendromu	Sepsis	Pulmoner tromboemboli
Gravida	4	1	2	1
Parite	2	0	1	0
Gebeliğin sonlanma şekli	Sezaryen	Sezaryen	Abortus	Vajinal doğum
Doğum haftası	38	34	16	39
Doğum kilosu	3400	1900	150	3400
Yoğun bakımda kalış süresi	2	2	3	1
Yapılan ek cerrahi girişim	BiİAL*+Total histerektomi	yok	yok	Yok
Transfüzyon miktarı (ünite)	17	5	3	Yok

*BiİAL: Bilateral internal iliak arter ligasyonu

edilmeye başlanmıştır. Çalışmamız ‘neredeyse kaybedilecek’ obstetrik hastaların dökümü ile ilgili ülkemizdeki ilk rapordur. Bu çalışmada bölgemizin referans hastanesinin kadın doğum kliniği olarak neredeyse kaybedilecek anne sıklığımız %3.05; bu tanı ile yatırılan hastalardaki mortalite oranımız ise %4.7 saptandı. DSÖ tarafından maternal morbidite ve mortalite ilişkili olarak yakın zamanda bildirilen bir derlemeye göre neredeyse kaybedilecek anne prevalansı dünyada %0.4-8 arasında değişmektedir.^[10] Afrika ülkelerinden bildirilen raporlarda ise, şaşırtıcı olarak durumun prevalansı %25’e kadar çıkmaktadır.^[9] Bu geniş dağılımın maternal bakım hizmetlerindeki ülkeler arası dengesizlik ve ‘neredeyse kaybedilme’ tanısında kullanılan kriterlerin farklılığına bağlı olduğu bildirilmiştir.

DSÖ 2009 yılında ‘neredeyse kaybedilecek hasta’ kriterlerini organ sistemlerinin her birindeki (kardiyovasküler, respiratuvar, renal, hematolojik, hepatik ve nörolojik sistem) bozulmayı içerecek şekilde revize etmiştir.^[2] Öte yandan bazı araştırmacılar bu kriterlerin kullanımı durumunda neredeyse kaybedilecek hasta tanısı koyma sıklığının artacağını bildirmişlerdir ve güncel kriterlerin kullanımı henüz rutine girmemiştir.^[11,12] Biz çalışmamızda neredeyse kaybedilecek hasta tanısı koyarken, yeni kriterler için gerekli her bir organ sistemine ait klinik, fizyolojik ve laboratuvar bilgilerine ulaşmada güçlük çekmemiz ve yeni kriterlerin rutin kullanıma girmemesi nedenleri ile DSÖ’nün 2009 yılındaki revize edilmiş tanı kriterleri yerine, Flippi ve ark. tarafından 2005 yılında önerilen kriterleri kullandık.^[5,9] Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda gebeliğin hipertansif komplikasyonları ve postpartum kanamalar nere-

deyse kaybedilecek hastalarda en sık saptanan risk faktörleriydi (%97.5). Gelişmiş ülkelerdeki maternal mortalitenin önde gelen nedeni olan tromboembolik komplikasyonlar ise sadece bir hastamızda mevcuttu ve o hasta masif pulmoner emboliye bağlı kardiyopulmoner arrest nedeniyle kaybedildi. Primer hepatik yetmezlik ve sepsis nadir görülen, ancak mortaliteyle seyredilen etiyolojik faktörlerdi (Tablo 1). DSÖ’nün konu ile ilgili yakın zamandaki bir derlemesinde özellikle postpartum kanamaları içeren obstetrik kanamalar Afrika (%33.9) ve Asya (%30.8) ülkelerinde maternal ölümlerin önde gelen nedeni olarak bildirilmektedir.^[8] Latin Amerika’da ise gebeliğin hipertansif komplikasyonları maternal ölümlerin en sık nedeni olarak bildirilmektedir (%25.7).^[8] Aynı derlemede özellikle prepartum ve postpartum hemorajilere bağlı kayıpların önlenilebilir olduğu ve maternal mortalitenin azaltılmasının öncelikli sağlık hedefleri arasında yer alması gerektiği vurgulanmaktadır. Çalışmamızda peripartum kanamaya bağlı ‘öleyecek’ düzeyde başvuran ve cerrahi müdahale yapılan 15 hastadan sadece biri kaybedildi (başarı oranı %93.4). Ek olarak cerrahi yapılan hastaların hiçbirinde işleme bağlı komplikasyon görülmedi. Bu tablonun, kliniğimizde ciddi postpartum kanama olguları ile ilgili yeterli cerrahi tecrübenin bulunması ve en önemlisi üniversitemizde neredeyse kaybedilecek düzeydeki hastalara multidisipliner yoğun bakım organizasyonunun hızla sunulabilmesi ile gerçekleştiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda peripartum histerektomi insidansı %0.32 saptandı. Çetin ve ark.’nın ülkemizdeki referans perinatal merkezlerden biri olan Cerrahpaşa Tıp Fa-

kültesi Kadın Doğum Kliniği'ne ait çalışmalarında 5 yıllık sürede peripartum histerektomi sıklığı benzer şekilde %0.29 saptanmıştır.^[13]

Çalışmamızda maternal mortalite oranımız 185/100,000 saptandı. Ülkemizin doğu ve güneydoğu bölgelerindeki diğer merkezlerden bildirilen maternal mortalite oranları ise oldukça yüksektir. Yalınkaya ve ark.'nın tek merkeze ait 4 yıllık verilerinde maternal mortalite oranları 1,100/100,000 ; Şahin ve ark.'nın 3 yıllık veriyi kapsayan çalışmasında ise 960/100,000 saptanmıştır.^[14,15] Her iki çalışmada da hipertansif komplikasyonlar ve obstetrik kanamalar önde gelen nedenler olarak göze çarpmaktadır. Neredeyse kaybedilecek durumda olan hastaların yaşamasında belirleyici olan faktör zamanında ve uygun tıbbi-cerrahi bakımdır. DSÖ'nün bu konuda 2005 yılında yayınladığı rehberde neredeyse kaybedilecek hastalara yaklaşım şeması oluşturulmuştur.^[16] Bu şemada ilk basamakta ülkelerin kendi maternal mortalite ve 'neredeyse kaybedilecek' hastalar ile ilgili istatistiklerine hakim olmaları istenmektedir. Çalışmamızda saptadığımız sonuçlar, tek bir merkezin verileri olmakla birlikte; bölgenin referans hastanesine ait olması nedeniyle DSÖ'nün tavsiyeleri göz önüne alındığında önemlidir.

Sonuç

Neredeyse kaybedilecek obstetrik hasta, mortaliteye doğru hızla yol alan akut hastadır. Bu hastanın uygun kriterlere göre tanısının koyulması ve zamanında tıbbi-cerrahi bakım ile döndürülmesi büyük oranda mümkün olabilir. Bunun gerçekleştirilmesi için obstetrik bakım hizmeti sunan ekibin yeterli donanım, eğitim ve tecrübeye sahip olması ve hastaların yoğun bakımı içeren multidisipliner yaklaşımla takibi gerekmektedir. Ülke genelinde 'neredeyse kaybedilecek hasta' bakımı ile ilgili oluşturulacak sağlık politikaları maternal mortaliteyi önemli oranda azaltabilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. World Health Organization, UNICEF, UNFPA and The World Bank. Trends in maternal mortality: 1990 to 2008. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. Say L, Souza JP, Pattinson RC; WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal

near miss - towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23:287-96.

3. WHO UN, UNFPA, the World Bank. Maternal mortality 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and the World Bank. Geneva: World Health Organization; 2007.
4. Leung NY, Lau AC, Chan KK, Yan WW. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients admitted to the Intensive Care Unit: a 10-year retrospective review. Hong Kong Med J 2010;16:18-25.
5. Sousa MH, Cecatti JG, Hardy EE, Serruya SJ. Severe maternal morbidity (near miss) as a sentinel event of maternal death. An attempt to use routine data for surveillance. Reprod Health 2008;28:6.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Ulusal anne ölümleri çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2005.
7. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (1999). Nüfus ve sağlık araştırması. Ankara: HÜNEE; 2008.
8. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006;367(9516):1066-74.
9. Filippi V, Ronsmans C, Gohou V, Goufodji S, Lardi M, Sahel A, et al. Maternity wards or emergency obstetric rooms? Incidence of near-miss events in African hospitals. Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:11-16.
10. Say L, Pattinson RC, Gülmezoglu M. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near-miss). Reproductive Health 2004;1:1186.
11. Kaye DK, Kakaire O, Osinde MO. Systematic review of the magnitude and case fatality ratio for severe maternal morbidity in sub-Saharan Africa between 1995 and 2010. BMC Pregnancy Childbirth 2011;28:11:65.
12. Shrestha NS, Saha R, Karki C. Near miss maternal morbidity and maternal mortality at Kathmandu Medical College Teaching Hospital. Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2010;8:222-6.
13. Çetin O, Şen C, Çetin Dİ, Uludağ S, Aydoğan B, Erenel H. Acil peripartum histerektomi olgularının değerlendirilmesi: 5 Yıllık Deneyim. Perinatoloji Dergisi 2011;19:76 – 80.
14. Yalınkaya A, Özcan Y, Kaya Z, Savaş Z, Erdemoğlu M. Üniversite hastanemizde maternal mortalite oranı. Perinatoloji Dergisi 2008;16:9-3.
15. Şahin HG, Kamacı M, Şahin HA, Şengül M, Çölçümen N. Van ve yöresinde maternal mortalite oranı ve etyolojide rol alan faktörlerin tespiti. Perinatoloji Dergisi 2001;9:252-5.
16. Pileggi C, Souza JP, Cecatti JG, Faúndes A. Neonatal near miss approach in the 2005 WHO Global Survey Brazil. J Pediatr (Rio J) 2010;86:21-6.



Bölgemizde ilk trimester tarama testi parametrelerinin medyan düzeylerinin belirlenmesi

Dilek Beker Şanlı, Kazım Kartkaya

Eskişehir Devlet Hastanesi Klinik Biyokimya Bölümü, Eskişehir

Özet

Amaç: Bu çalışmada amacımız gebelikte kullanılan ilk trimester tarama testi belirteçlerinin bölgemize ait medyan değerlerini belirleyerek mevcut meydanların uygun olup olmadığını saptamak ve şu anda kullanılan Prisca medyan değerlerine göre riskli saptanan vakaları yeni belirlenen medyanlara göre tekrar değerlendirerek sonuçları karşılaştırmak.

Yöntem: Bu çalışmada biyokimya laboratuvarımıza 2005-2010 yılları arasında ilk trimester tarama testi için başvuran, 11-13 gebelik haftaları arasında bulunan toplam 1,613 gebede serbest beta insan koryonik gonadotropini (serbest β -hCG) ve gebelik ilişkili plazma protein A (PAPP-A) değerleri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Serbest β -hCG ve PAPP-A için 11-13 haftalar arası medyan değerler her bir haftaya göre yeniden hesaplandı. 11-13. haftalarda Prisca medyan değerleri ile yeni hesaplanan bölgesel medyanlar karşılaştırıldığında; serbest β -hCG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$), PAPP-A düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: İlk trimester tarama testlerinde bölgesel medyanların hesaplanması ya da mevcut meydanların uygunluk açısından değerlendirilmesinin anne ve fetus açısından riskli olabilecek girişimsel işlemlere ihtiyacı azaltacağına inanmaktayız.

Anahtar sözcükler: Down sendromu, ilk trimester tarama testi, bölgesel medyan.

Determination of the median levels of first trimester screening test parameters in our region

Objective: In this study our purpose was to determine the median values of the first trimester screening parameters in pregnancy in our region to decide whether Prisca medians are appropriate or not and reevaluate risky pregnancies according to prisca medians by the way of the new regional median values and compare results.

Methods: In this study we evaluated serum free beta-human chorionic gonadotropin (free β -hCG) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) values of 1,613 pregnant women who admitted to our biochemistry laboratory for the first trimester screening test between 2005-2010.

Results: β -hCG and PAPP-A median values were calculated for each week between 11-13th gestational weeks. When regional medians calculated by Prisca median values on 11-13th weeks are compared, statistically no significant difference was found on free β -hCG levels ($p>0.05$) as there was statistically a significant difference on PAPP-A levels ($p<0.05$).

Conclusion: We believe that calculating regional median values or determining appropriateness of used medians can decrease the need for invasive diagnostic procedures which carries risk for both mother and fetus.

Key words: Down syndrome, first trimester screening, regional median.

Giriş

Fetal aneuploidi riski yüksek hastaların erken tespit edilmesi, daha ileri testler için zaman kazanılmasını sağlama ve fetus için karar aşamasında daha fazla seçenek sunma açısından tercih edilen bir durumdur.^[1] Fetal kromozom anomalilerinin taranmasında son yıllarda

önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler tarama ile ilgili tartışmaları artırmakla beraber çiftlere daha etkin tarama seçenekleri sağlamıştır. 1970'lerin başında Down sendromu taraması için anne yaşı tek yöntem olarak kullanılmıştır. Bu yöntemle trizomi 21'li fetüslerin üçte birinden azı saptanabilmiştir ve anne ya-

Yazışma adresi: Dr. Dilek Beker Şanlı, Eskişehir Devlet Hastanesi, Eskişehir.
e-posta: dilekbeker@yahoo.com

Geliş tarihi: Aralık 20, 2011; **Kabul tarihi:** Ocak 19, 2012

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120201002
doi:10.2399/prn.12.0201002
Karekod (Quick Response) Code:



şının yetersiz bir tarama yöntemi olduğu görülmüştür. Özellikle 35 yaş ve üzeri olup yüksek riskli olarak kabul edilen hastalarda daha erken tarama yöntemleri ile aneuploidi ve diğer doğumsal defektler için belirlenen risk, tarama testi yapılmamış 20 yaşında bir hastadan daha düşük olabilmektedir.^[2] Down sendromu riskinin hesaplanmasında tek başına anne yaşı yerine biyokimyasal testlerin de kullanılması daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Günümüzde tüm gebelere tercihen NT ve biyokimyasal taramayı içeren ilk trimester taraması (kombine test) önerilmektedir, olanak yoksa ikinci trimester biyokimyasal tarama yapılabilir.^[3]

Kullanmakta olduğumuz ilk trimester tarama protokolleri maternal serum analitleri ve ultrasonografik değerlendirmeyi içermektedir. En belirleyici ilk trimester maternal serum analitleri serbest beta insan koryonik gonadotropini (serbest β -hCG) ve gebelik ilişkili plazma protein A'dır (PAPP-A).^[1] Trizomi 21 tespit edilen gebelerde PAPP-A düzeylerinde azalma (ortalama 0.4 MoM), serbest β -hCG düzeylerinde ise artma gösterilmiştir (ortalama 1.8 MoM). Artmış aneuploidi riski taşıyan gebelerde yapılan çalışmalarda; artmış nukal saydamlık (NT) değerleri ile kromozomal defektler arasında ilişki gösterilmiştir. Nukal saydamlık fetüs boynunun arka kısmında deri altında sıvı ile dolu sonolüsent bir boşluktur. Vakaların %95'inde transabdominal ultrasonografik inceleme ile 11-14. gestasyonel haftalarda başarılı olarak ölçülebilir.^[4] İlk trimesterda sadece NT ile yapılan tarama, uygun program kullanılmışsa Down sendromu tanısında %70 ve üzeri duyarlılığa sahiptir.^[5] NT ölçümleri "multiple of median" (MoM) olarak ifade edildiğinde ve serum analitleri ile maternal yaş ilişkili riskleri kapsayan bir algoritmaya dahil edildiğinde tarama etkinliğinin belirgin olarak arttığı görülmüştür.^[1] Amniyosentez, koryon villus örnekleme ve kordosentez gibi girişimsel testler tanıl araçlardır ve tarama testi değildirlir. Fetal aneuploidi tanısında bu testler %100'e yakın doğruluğa olanak sağlamaktadır fakat beraberinde gebelik kaybı riski de taşımaktadır. Bu nedenle aneuploidi taraması için biyokimyasal ve ultrasonografik tarama yöntemleri tercih edilmektedir.^[6] Bu durum 35 yaş ve üzeri hastalar için amniyosentez oranının azalması ile sonuçlanmış ve aynı zamanda tüm gebeliklerde görülen %2-3 doğumsal defekt riskini paylaşan daha genç hastalar için de tarama yöntemlerini ulaşabilir hale getirmiştir. Daha etkin tarama yöntemleri; girişimsel incelemelere bağlı normal fetüs kaybında azalma ve kaynakların daha etkin kullanımını anlamına gelmektedir.^[2]

Tarama testlerinin klinik uygulamalarının ve yayınlanmış literatürün anlaşılması için tarama testinde kullanılan analit değerlerinin normalize edilmesinde kullanılan MoM istatistiğinin anlaşılması gereklidir. MoM değerlerinin hesaplanmasında her bir gebelik haftası için medyan değer seti oluşturulur. Daha sonra her bir test sonucu uygun gebelik haftası için belirlenen medyan değere bölünerek o test sonucuna karşılık gelen MoM değeri belirlenir. Ayrıca MoM değerlerinde analit düzeylerini etkileyen diğer maternal faktörler (örneğin maternal yaş, kilo, sigara kullanımı ve maternal ırk) de dikkate alınarak ayarlamalar yapılabilir. MoM değerleri şu anda fetal aneuploidi riskinin hesaplanmasında biyokimyasal analit değerlerini yorumlanabilir bir birime dönüştürmede yaygın olarak kullanılmaktadır.^[3] Tarama sonuçları açısından laboratuvar performansını etkileyen en yaygın nedenlerden biri doğru olmayan medyan değerlerin kullanılmasıdır. Kullanılan medyan değerlerin doğruluğundan emin olunması tarama laboratuvarının en önemli sorumluluklarından biridir.^[3]

Bu çalışmada Eskişehir bölgesinde ilk trimester tarama testi belirteçlerinin bölgesel medyan değerlerini belirleyerek mevcut meydanların uygun olup olmadığını saptamayı ve test sonuçları daha önce Prisca programı medyan değerlerine göre riskli çıkan vakaları, yeni belirlenen medyan değerlere göre tekrar değerlendirmeyi hedefledik.

Yöntem

Bu çalışmada 2005-2010 yılları arasında Eskişehir Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi laboratuvarına ilk trimester tarama testi için başvuran, gebelik yaşı 11 hafta 0 gün ile 13 hafta 6 gün arasında bulunan, Eskişehir ve çevresinde yaşayan toplam 1,613 gebe yer almıştır. Gebelerden alınan serum örneklerinde serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri IMMULITE® 2000 cihazında (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, ABD) kemilüminesans yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Gebelik haftasının belirlenmesinde ise serum örneğinin alındığı tarihte yapılan ultrasonografik başpopo mesafesi (crown-rump length, CRL) ölçümleri esas alınmıştır. Vakalardan elde edilen serum numunelerinde ölçülen serbest β -hCG ve PAPP-A değerleri, vakaların diğer demografik verileri ile birlikte (maternal yaş, kilo, sigara içimi, diyabet, ikiz gebelik vb) PRISCA 4.0 (Prenatal Risk Hesaplama, TYPOLOG Software/GmbH, Hamburg, Almanya) programı ile değerlendirilmiştir. Her bir vakada ölçülen serbest β -hCG ve

PAPP-A hormon düzeyleri, aynı gebelik haftası için Prisca programında normal popülasyona göre belirlenmiş olan serbest β -hCG ve PAPP-A medyan değerleri ile karşılaştırılarak MoM değerleri hesaplanmıştır. Bölgesel medyan değerlerinin hesaplanabilmesi için Prisca programı ile değerlendirme sonucu riskli çıkan vakalar ve ikiz gebelikler çalışma dışında bırakılmıştır. Geriye kalan 1,613 gebeden elde edilen veriler çalışmada kullanılmıştır. İlk trimester tarama testinde riskli vakaların belirlenmesinde eşik değer Down sendromu için 1/250, trizomi 18 için 1/100 olarak kabul edilmiştir. Belirlenen yeni bölgesel medyan değerlere göre daha önce Prisca programında riskli çıkan vakalar yeniden değerlendirilerek MoM değerleri yeniden hesaplanmıştır ve eski MoM değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılmış, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İlk trimester tarama testi Prisca programı medyanlarına göre riskli çıkan gebelerin biyokimyasal testlerinin MoM değerleri, bölgesel medyanlara göre belirlenen MoM değerleri ile karşılaştırılırken, SPSS paket programı kullanıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Eskişehir bölgesi ilk trimester tarama testleri meydanları ile Prisca programı medyan değerleri karşılaştırılırken, Minitab 15 Paket programı kullanılarak sign test for median ile veriler arasındaki farklılıklar değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan gebelerin (n:1,613) demografik verileri **Tablo 1**'de görülmektedir. Çalışmaya kabul edilen 11-13 gebelik haftası arasında bulunan gebelerde serbest β -hCG ve PAPP-A için haftalara göre yeni medyan değerleri hesaplanmıştır. Serbest β -hCG dü-

zeylerinde 11, 12 ve 13. haftalarda Prisca medyan değerleri ile yeni hesaplanan bölgesel medyanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$). 11, 12 ve 13 haftalarda PAPP-A medyan değerlerinin Prisca'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) (**Tablo 2**). Çalışmaya başlarken Prisca programında kullanılan eski medyan değerlere göre yapılan hesaplamada riskli olduğu için çalışma dışı bırakılan vakaların yeni hesaplanan bölgesel medyan değerlere göre serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri yeniden değerlendirilmiş ve yeniden MoM değerleri hesaplanmıştır. Yeni hesaplanan MoM değerleri eskileri ile karşılaştırıldığında; 11, 12 ve 13. haftalarda serbest β -hCG ve PAPP-A MoM ları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$) (**Tablo 3**).

Tartışma

Tarama testlerinin amacı sağlıklı popülasyon içerisinde spesifik tanısal değerlendirme için yeterli düzeyde risk taşıyan daha küçük bir grubu kabul edilebilir doğrulukta belirlemektir.^[1] Gebelik sırasında tarama testleri, amniyosentez ve diğer obstetrik girişimlerin önerilebileceği gebelerin belirlenmesinde kullanılır. Prenatal tarama testlerinin kullanım alanı; fetal kromozom anomalilerinin, nöral tüp defekti riski taşıyan fetüslerin ve aynı zamanda gebelerde 3. trimester obstetrik komplikasyonlarının belirlenmesini kapsamaktadır. Maternal serum tarama programları erken tanı olanağı sağlayarak ve aileleri doğum stratejisi ile ilgili uygun kararları vermeleri için bilgilendirerek fetal morbidite ve mortalite potansiyelini azaltmaktadır.^[7] Tarama testi sonucu pozitif çıkan ailelere, Down sendromu ve kesin tanı için uygulanacak girişimsel işlemlerin kompli-

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen gebelere ait demografik veriler ve serum parametreleri.

N=1,613	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Yaş	15.95	41.14	27.15	4.688
Gebelik haftası	11w 0days	13w 6days	12.48	0.705
Ağırlık (kg)	38	130	62.51	11.569
CRL	39	83	61.90	9.566
NT	0.10	3.50	1.58	0.482
NT (MoM)	0.07	2.33	1.00	0.305
Serbest β -hCG	6.43	181	42.09	24.464
Serbest β -hCG (MoM)	0.19	3.84	1.07	0.593
PAPP-A	0.39	15.5	3.08	2.003
PAPP-A (MoM)	0.15	3.95	1.06	0.610

Tablo 2. Eskişehir bölgesi ilk trimester tarama testleri medyanları ile Prisca programı medyan değerlerinin karşılaştırılması.

Test	Hafta	Grup	N	Medyan	p
Serbest β -hCG	11	Eskişehir	403	42.9	p>0.05
		Prisca	403	42.8	
Serbest β -hCG	12	Eskişehir	722	37.2	p>0.05
		Prisca	722	37.8	
Serbest β -hCG	13	Eskişehir	488	29.9	p>0.05
		Prisca	488	30.9	
PAPP-A	11	Eskişehir	403	1.64	p>0.05
		Prisca	403	1.53	
PAPP-A	12	Eskişehir	722	2.54	p<0.001
		Prisca	722	2.32	
PAPP-A	13	Eskişehir	488	3.72	p<0.001
		Prisca	488	3.19	

kasyonları hakkında yeterli bilgi ve danışmanlık hizmeti verilmelidir.^[8] Prenatal tarama yapan laboratuvarların en önemli sorumluluklarından biri kit spesifik ve popülasyon spesifik medyan değerleri taramada kullanılan her bir analit için belirlemek ya da başka bir kaynaktan elde edilen meydanların uygunluğunu tespit etmektir. Medyan değerlerindeki oldukça küçük hataların hesaplanan riskin doğruluğu ve tarama pozitif olarak belirlenen gebe sayısı üzerinde etkisi oldukça yüksektir.^[3] Prenatal tanı yöntemlerinde bölgesel medyan ve MoM değerlerindeki farklılıklara göre değerlendirme yapıldığında daha doğru sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.^[9] Biz laboratuvarımızın başlangıç pozitiflik

oranlarının yüksek bulunması ve bu durumun en önemli nedenlerinden biri uygun olmayan medyan değerlerin kullanılması olduğu için çalışmamızda bölgesel medyan değerleri kullanarak ilk trimester tarama riskinin daha doğru hesaplamayı hedefledik. PAPP-A için bölgesel medyan değerleri ile Prisca meydanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05) ancak serbest β -hCG için bölgesel medyanlar ve prisca meydanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05). Tek başına PAPP-A meydanlarındaki farklılık, daha önce riskli olarak tespit edilen vakaların risk durumunda istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmamıştır. Kagan ve ark.'nın

Tablo 3. İlk trimester tarama testi Prisca programı medyanlarına göre riskli çıkan gebelerin biyokimyasal testlerinin MoM değerlerinin, yeni hesaplanan bölgesel medyanlara göre belirlenen MoM değerleri ile karşılaştırılması.

Test	Week	Group	N	MoM	25%	75%	p
Serbest β -hCG	11	Eskişehir	61	1.720	1.159	2.611	p>0.05
		Prisca	61	1.724	1.163	2.621	
Serbest β -hCG	12	Eskişehir	110	1.736	1.169	2.639	p>0.05
		Prisca	110	1.709	1.151	2.597	
Serbest β -hCG	13	Eskişehir	55	1.438	0.806	2.585	p>0.05
		Prisca	55	1.391	0.779	2.501	
PAPP-A	11	Eskişehir	61	0.493	0.371	0.728	p>0.05
		Prisca	61	0.496	0.397	0.781	
PAPP-A	12	Eskişehir	110	0.404	0.266	0.643	p>0.05
		Prisca	110	0.441	0.291	0.702	
PAPP-A	13	Eskişehir	55	0.362	0.229	0.568	p>0.05
		Prisca	55	0.423	0.258	0.647	

çalışmasında trizomi 21 için maternal yaş, fetal NT, serbest β -hCG ve PAPP-A'nın baz alındığı kombine taramada pozitif vakaları belirleme oranı %3, yanlış pozitiflik oranı ile birlikte yaklaşık %90 bulunmuştur.^[10] NT değerinin olduğundan yüksek ya da düşük ölçülmesi trizomi 21'in belirlenme oranında düşmeye neden olmaktadır. Tarama pozitifliği için sabit bir cut-off değeri alındığında fetal NT'nin olduğundan düşük ölçülmesi trizomi 21'in belirlenme oranını düşürürken, NT'nin olduğundan yüksek ölçülmesi ise yanlış pozitiflik oranını artırmaktadır. Tarama performansının yüksek olması için fetal NT ölçümünün doğru şekilde yapılması gerekmektedir.^[11] Wortelboer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada zaman içerisinde ilk trimester tarama testlerinin performansının arttığı görülmüştür. NT ölçümlerinin daha doğru olarak yapılması bu durumun nedeni olarak gösterilirken, biyokimyasal parametreler için medyan değerlerinin doğru şekilde kullanılmasının da testin belirleme oranında artışa katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.^[12] Ardawi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada fetal NT, serbest β -hCG, PAPP-A için Suudi gebelerde MoM değerlerinin dağılımı incelenmiş; anne kilosu, sigara içimi, ikiz gebelik, etnik köken gibi faktörlerin 1. trimester tarama testleri sonuçları için önemli değişkenler olduğu görülmüştür.^[13] Alfa fetoprotein (AFP) ve insan koryonik gonadotropin gibi 2. trimester biyokimyasal belirteçlerine benzer şekilde 1. trimesterde PAPP-A ve serbest β -hCG'nin anormal serum konsantrasyonlarının plasental disfonksiyonla yakın ilişkili olan obstetrik komplikasyonlarla ilişkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.^[14] Goetzinger ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilk trimesterde düşük PAPP-A düzeylerinin preeklampsi gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[15] Spencer ve ark.'nın çalışmasında ise preeklampsi gelişen hastalarla kontrol grubu karşılaştırılmış; preeklampsi gelişen grupta PAPP-A, serbest β -hCG, aktivin A ve inhibin A'nın maternal serum düzeyleri belirgin olarak artmış bulunmuştur.^[16] Kirkegaard ve ark.'nın yaptığı çalışmada düşük PAPP-A ve düşük serbest β -hCG düzeyleri ile preterm doğum (<37 hafta) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.^[17] Erken doğum riski ile PAPP-A düzeyleri arasındaki ilişkiye rağmen PAPP-A'nın prediktif değerinin yüksek olmaması nedeni ile yaygın bir klinik tarama aracı olarak kullanılmamaktadır.^[18] İlk trimester sırasında yapısal defektlerin daha erken belirlenmesi yönündeki eğilim ultrason rezolüsyonu ve 3D multiplanar ultrasondaki gelişmelerle şüphesiz devam edecektir.^[2]

Sonuç

İlk trimester tarama testi ile değerlendirme sonrası riskli tespit edilen hastalara amniyosentez, koryon vil-lus biyopsisi gibi girişimsel ve risk taşıyan işlemler önerilmektedir. Sonuç olarak farklı bölgeler için, geniş vaka gruplarında bölgesel medyan değerlerinin hesaplanarak kullanılmasının ya da mevcut meydanların uygunluğunun araştırılmasının anne ve fetus açısından risk taşıyan girişimsel işlemlerin sıklığını azaltacağına ve tarama testlerinin performansını artıracağına inanmaktayız.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC. Prenatal diagnosis and fetal therapy. In: Wenstorm KD, editor. Williams obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 323-8.
2. Nyberg DA, Hyett J, Johnson JA, Souter V. First-trimester screening. *Ultrasound Clin* 2006;1:231-55.
3. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Clinical chemistry of pregnancy. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2006. p. 2168-76.
4. Creasy RK, Resnik R. Prenatal diagnosis of congenital disorders. In: Iams JD, editor. Maternal-fetal medicine: principles and practice. St. Louis: Saunders; 2004. p. 241-4
5. Cuckle HS, Lith JMM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19:505-12.
6. James DK, Steer PJ, Weiner CP. Erken Prenatal Bakım. In: Güner H, editor. Yüksek riskli gebelikler. Yönetim seçenekleri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2008. p. 65.
7. Rose NC, Mennuti MT. Maternal serum screening for neural tube defects and fetal chromosome abnormalities. *West J Med* 1993;159:312-7.
8. Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92:97-101.
9. Yılmaz A. Erzurum bölgesinde üçlü tarama testi parametrelerinin medyan değerlerinin belirlenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2009;7:37-41.
10. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaidis KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:14-8.
11. Kagan KO, Wright D, Etchegaray A, Zhou Y, Nicolaidis KH. Effect of deviation of nuchal translucency measurements on the performance of screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:657-64.
12. Wortelboer EJ, Koster MP, Stoutenbeek P, Elvers LH, Loeber JG, Visser GH, et al. First-trimester Down syndrome

- screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenat Diagn* 2009;29:588-92.
13. Ardawi MS, Nasrat HA, Rouzi AA, Qari MH, Al-Qahtani MH, Abuzenadah AM. Maternal serum free-beta-chorionic gonadotrophin, pregnancy-associated plasma protein-A and fetal nuchal translucency thickness at 10-13(+6) weeks in relation to co-variables in pregnant Saudi women. *Prenat Diagn* 2007;27:303-11.
 14. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998;18:147-52.
 15. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn* 2010;30:1138-42.
 16. Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:658-63.
 17. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Petersen OB, Tørring N, Henriksen TB. PAPP-A, free β -hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery. *Prenat Diagn* 2010;30:956-63.
 18. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn* 2010;30:309-13.

Kronik immün trombositopenik purpuralı gebelerde maternal ve fetal sonuçlarının retrospektif analizi

Hatice Ender Soyduñ, Muhammet Erdal Sak, Mehmet Sıddık Evsen, Ali Özler, Abdülkadir Turgut, Serdar Başaranoğlu, Talip Gül

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

Özet

Amaç: Bu çalışmada kronik immün trombositopenik purpura tanılı gebe olgulara ait demografik, klinik, laboratuvar, doğum bilgileri, tedavi yönetimi ve maternal-fetal sonuçlar araştırıldı.

Yöntem: Obstetri kliniğinde doğum için yatırılan kronik immün trombositopenik purpura tanılı 24 gebe kadının 26 gebeliğine ait dosyaları retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Tüm hastalarda immün trombositopenik purpura tanısı gebelikten önce mevcuttu. Olguların ortalama yaşı 29,50±7,03 yıl (17-42), ortalama paritesi 2,88±2,86 (0-10), ortalama gestasyonel haftaları 36,00±3,40 (27-39 hafta) idi. Olgular, kliniğimize doğum ağrılarınun başlaması (%65), preterm eylem (%15), erken membran rüptürü (%4), mort fetus (%4), dekolman plasenta (%4), gestasyonel hipertansiyon (%4), intrauterin gelişme kısıtlılığını (%4) içeren sebeplerle yatırıldı. Onbeş olgunun (%57,6) gebeliği boyunca prednizolon tedavisi almasına rağmen diğerlerinin herhangi bir tedavi almadığı saptandı. Olguların doğum öncesi ortalama trombosit sayısı 62,226±38,04/mm³, doğum sonrası 70,061±22,93/mm³ idi. Ortalama trombosit sayısı 28,240/mm³ olan 10 (%40) olgu trombosit sayısını arttırmak amacıyla trombosit aferezi, taze donmuş plazma, random platelet veya birleşik tedaviler aldı. Olguların 11'i (%42) vajinal, 15'i (%58) sezaryen ile doğurtuldu. Sezaryen ile doğum 14 olguda (%93) obstetrik nedenlere göre yapıldı. Hastaların hiçbirinde postpartum erken dönemde bir komplikasyon ortaya çıkmadığı gözlemlendi. Yenidoğan bebeklere ait ortalama trombosit sayısı 201,521±95,46/mm³ (35,900-446,000/mm³) idi ve hiçbirinde hemorajik komplikasyon olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Kronik immün trombositopenik purpuralı kadınlar, gebelik, doğum ve doğum sonrasında risk taşımakla birlikte iyi bir tedavi yönetimiyle maternal ve fetal sonuçlar beklenenden daha iyi olmaktadır. Bu hastalarda doğum şeklinin kararı obstetrik nedenlere göre alınabilir.

Anahtar sözcükler: Gebelik, immün, trombositopenik purpura, yenidoğan.

Retrospective analysis of maternal and fetal outcomes in pregnant women with chronic immune thrombocytopenic purpura

Objective: In the present study, we investigated the demographic, clinical, laboratory, birth information, treatment method and maternal-fetal outcomes of pregnant patients who were diagnosed with chronic immune thrombocytopenic purpura.

Methods: Hospital records of 24 women with the diagnosis of chronic immune thrombocytopenic purpura and their 26 pregnancies in the obstetrics department were retrospectively analyzed.

Results: All the patients had immune thrombocytopenic purpura diagnosed before pregnancy. The mean age of the cases was 29,50±7,03 years (17-42), mean parity was 2,88±2,86 (0-10), mean gestational age was 36,00±3,40 weeks (27-39), respectively. The cases were admitted to our clinic with causes including the beginning of birth pains (65%), preterm labor (15%), premature rupture of membranes (4%), mort fetus (4%), headache (4%), abruptio placentae (4%), gestational hypertension (4%) and intrauterine growth restriction (4%). Although 15 (57,6%) patients were treated prednisolone during pregnancy, others did not receive any treatment. The mean platelet counts of patients before and after delivery were 62,226±38,04/mm³ and 70,061±22,93/mm³, respectively. Ten cases (40%) with the mean platelet counts 28,240/mm³ received treatments containing platelet apheresis, fresh frozen plasma, random platelets or combined treatments in order to increase the platelet count. Eleven cases (42%) were born vaginally and 15 (58%) by cesarean. The birth with cesarean section was performed according to obstetric causes in fourteen cases (93%). None of the patients experienced postpartum complications. The mean platelet count of newborn babies was 201,521±95,46/mm³ (range, 35,900-446,000) and none of them experienced hemorrhagic complication.

Conclusion: Although women with immune thrombocytopenic purpura carry the risk in pregnancy, birth and after birth, maternal and fetal outcomes are better than expected by appropriate treatment. Decision regarding the form of birth can be made according to obstetric causes in these patients.

Key words: Pregnancy, immune, thrombocytopenic purpura, newborn.



Giriş

Kandaki trombosit sayısının $150,000/\text{mm}^3$ 'den az olması olarak tanımlanan trombositopeni tüm gebeliklerin %6-10'unda görülmektedir.^[1] En sık olarak gebeliğin geçici trombositopenisi şeklinde oluşur. Ancak ağır preeklampsi ve HELLP sendromu, dissemine intravasküler koagülopati, trombotik trombositopenik purpura, immün trombositopenik purpura (İTP), miyeloproliferatif hastalıklar, aplastik anemi gibi değişik nedenlerle de meydana gelebilir.^[2] İTP, gebelikte trombositopeninin nadir rastlanan bir sebebidir. Gebelikteki insidansı %0.14 iken, doğumdaki trombositopenilerin %3'ünden sorumludur.^[3] Akut ve kronik klinik formlara sahip olan İTP'nin erişkinlerde kronik tipi daha yaygındır. Kronik İTP, öncesinde viral veya bakteriyel enfeksiyon olmaksızın sessiz bir başlangıç ve kronik bir seyre sahiptir. Genellikle cilt ve mukoza kanamalarına sebep olmakla birlikte intrakraniyal kanama en çok korkulan durumdur.^[4] İTP ile diğer hastalıkların ayırıcı tanısının yapılması, hem tedavi yönetimi hem de maternal ve fetal sonuçların farklı olması açısından önemlidir.^[5] Gebelik sırasında trombositopeni nedeni olarak nadir rastlanan İTP ile ilgili az sayıda çalışma olup tedavisiyle ilgili kesin kurallar mevcut değildir.

Bu çalışmada perinatal dönemde takip edilen olgulara ait maternal demografik, klinik, laboratuvar, doğum bilgileri ve yenidoğan sonuçlarıyla ilgili deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Yöntem

Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri kliniğine 1 Ocak 2007 ve 1 Kasım 2011 tarihleri arasında doğum için yatırılan kronik İTP tanılı 24 gebenin 26 gebeliğine ait bilgiler retrospektif olarak analiz edildi. Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı alındı. İki olgu kliniğimizde aralıklı olarak 2 doğum yapmış olan gebelerdi. Gebelik ve trombositopeni tanısıyla yatırılan, ancak kesin tanısı bilinmeyen trombositopeni olguları çalışma kapsamında dışarı bırakıldı. Olgulara ait bilgiler, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivinden elde edilen dosyalar analiz edilerek toplandı. Olgular yaş, parite, gestasyonel hafta, geçirilmiş splenektomi öyküsü, başvuru semptomları, biokimyasal ve tam kan değerleri, spot idrar sonuçları, doğum öncesi, transfüzyon yapılan olgularda transfüzyon sonrası ve doğum sonrası trombosit sayıları, doğum şekilleri, sezaryan endikasyonları, yenidoğan sonuçları açısından değerlendirildi.

Olgular trombositopeni durumuna göre, $<20,000/\text{mm}^3$, $20,000-50,000/\text{mm}^3$, $50,000-100,000/\text{mm}^3$ ve $>100,000/\text{mm}^3$ olarak 4 gruba ayrıldı ve gruplar arasında yenidoğan trombosit sayıları değerlendirildi.

İstatistik analiz için veriler SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 11.5, Epi info ve Excel programlarında değerlendirildi. Verilerin çoğu normal dağılıma sahip olmadığı için nonparametrik deskriptif testler kullanıldı. Gebelik sırasında prednizolon tedavisi alma, splenektomi durumu ve trombosit sayısına göre oluşturulan 4 grupta doğum öncesi ortalama maternal trombosit sayısı ve yenidoğan trombosit sayılarını karşılaştırmak için nonparametrik Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında ve $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı 29.50 ± 7.03 yıl (17-42), ortalama paritesi 2.88 ± 2.86 (0-10), ortalama gestasyonel haftaları 36.00 ± 3.40 (27-39 hafta) idi. Dört olguda geçirilmiş splenektomi öyküsü mevcuttu. Olguların 4'ünün kliniğimize yatışlarından önce mevcut gebelikleri sırasında hafif burun kanaması tarif ettiği, diğerlerinin herhangi bir şikâyete sahip olmadıkları saptandı. Olguların 17'si (%65) obstetrik komplikasyon olmaksızın doğum ağrılarının başlaması nedeniyle kliniğe yatırıldı. Olguların kliniğimize yatış nedenleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Tedavi olarak, olguların 15'inin (%57.6) gebeliği boyunca prednizolon aldığı, diğerlerinin herhangi bir tedavi almadığı saptandı.

Tüm olguların doğum öncesi ortalama trombosit sayısı $62,226 \pm 38.04/\text{mm}^3$ iken doğumdan sonra ilk 12 saatte $70,061 \pm 22.93/\text{mm}^3$ bulundu. Doğum öncesinde ortalama trombosit sayısı $28,240/\text{mm}^3$ olan 10 (%40) olguya trombosit sayısını arttırmak için transfüzyon tedariki yapıldı.

Tablo 1. Olguların hastaneye yatışındaki tanıları (%).

Doğum ağrıları	65
Prematüre eylem	15
Erken membran rüptürü	4
Dekolman plasenta	4
İntrauterin mort fetüs	4
İntrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR)	4
Gestasyonel Hipertansiyon	4
Toplam	100

visi uygulandı. Bir olguya taze donmuş plazma (TDP), 1 olguya random platelet (RP), 4 olguya trombosit aferezi (TA), 3 olguya TA ve TDP, 1 olguya TA ve RP verildi. Transfüzyon alan ve almayan olgularda doğum öncesi, transfüzyon sonrası ve doğum sonrası ortalama trombosit sayıları tabloda gösterildi (**Tablo 2**).

Olguların 11'inin (%42) vajinal, 15'inin (%58) sezaryen ile doğurtulduğu tespit edildi. Sezaryen endikasyonları; eski sezaryen öyküsü 7, dekolman plasenta 1, ilerlemeyen travay 1, fetal distres 4, makat prezantasyonu 1 ve kronik immun trombositopenik purpura 1 olguda saptandı. Tüm olgularda intrapartum ve postpartum dönemde komplikasyon izlenmedi.

Yenidoğan bebeklerin ortalama boyu 47.03 ± 5.16 cm (30-53 cm), ortalama kilosu $2,821.92 \pm 753.99$ g (800-3,940 g), 1. dakika Apgar skorları 4.88 ± 2.06 (0-9), 5. dakika Apgar skorları 7.15 ± 2.25 (0-10) olarak bulundu. Yenidoğanların 19'una ait trombosit sayısına ulaşıldı ve ortalama $201,521 \pm 95.46/\text{mm}^3$ ($35,900-446,000/\text{mm}^3$) idi. Postpartum dönemde komplikasyon izlenmedi. Sadece bir olguda intrauterin mort fetüs nedeniyle ölü bebek doğurtuldu ve dekolman plasenta nedeniyle sezaryen yapılan bir olgunun bebeği aşırı prematürüte nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda eks oldu.

Prednizolon tedavisi ve splenektomi durumuna göre doğum öncesi trombosit sayısı ve yenidoğan ortalama trombosit sayıları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Trombosit sayısına göre oluşturulan 4 grupta da yenidoğan trombosit sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 3**).

Tartışma

İTP, gebelikte trombositopeninin nadir rastlanan bir sebebidir.^[6] Trombositlere karşı, çoğunlukla da fib-

rinojen reseptörü olan glikoprotein IIb/IIIa'ya karşı gelişmiş otoantikörlerle trombositlerin destrüksiyonu sonucu deri, mukoza ve organ kanamaları ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır.^[7] Gebelikte İTP'nin tedavisi ve perinatal sonuçlarına ait kesin kurallar olmakla birlikte literatürde yayınlanan olgu serilerine dayanarak tedavi rejimleri ortaya konulmaktadır. Territo ve ark.^[8] ile Murray ve Harris'in^[9] çalışmalarında, maternal ve fetal kanamalara sebep olabilmesinden dolayı İTP'li hastaların gebelikten kaçınmaları önerilirken, daha sonra yayınlanan vaka serileri ve derlemeler İTP'nin yenidoğan ve anne üzerine daha ılımlı etkilere sahip olduğunu gösterdi.^[10-13] Kronik İTP tanılı 24 olgunun 26 gebeliğine ait deneyimlerimizi sunduğumuz bu çalışmada maternal ve fetal sonuçlar oldukça iyiydi. Bu durum bize transfüzyon için gerekli imkânların mevcut olduğu durumlarda, İTP'li gebelerde perinatal dönemde maternal ve fetal sonuçların korkutucu olmadığını gösterdi.

Gebelikte İTP'nin klinik özellikleri gebe olmayan kadınlarla benzer şekilde olmakta ve trombositopeninin derecesine göre asemptomatik durumdan ciltte morarma, mukozal kanama, peteşi ve ciddi kanamalara kadar değişken olabilmektedir. Olgularımızın çoğunluğu (%85) asemptomatik olup sadece dördünde (%15) gebelikleri sırasında burun kanamaları olduğu tespit edildi.

İTP'li gebelerin 1/3'ü gebelikte tanı alırken, 2/3'üne gebelikten önce tanı konulmaktadır.^[14] Gebelikteki tanısı özellikle bulgu vermeyen ve hafif trombositopenisi olan hastalarda zor olmaktadır. Çünkü bu durum en çok 2 ve 3. trimesterde gelişen, hafif trombositopeni ile karakterize olan gebeliğin geçici trombositopenisiyle karıştırılabilir.^[15] Üstelik gebelikte İTP tanısı için kullanılan antikor testleri de yetersiz kalmaktadır. Boehlen ve ark.'nın^[16] trombositopenik ve non-

Tablo 2. Maternal transfüzyon tedavisi alan ve almayan olgularda doğum öncesi, transfüzyon sonrası ve doğum sonrası ortalama trombosit sayıları.

	N (26)	Doğum öncesi trombosit sayısı	Transfüzyon sonrası trombosit sayısı	Doğum sonrası trombosit sayısı
Tedavi alanlar				
Taze donmuş plazma (TDP)	1	33,400/mm ³	105,000/mm ³	100,000/mm ³
Random platelet (RP)	1	48,400/mm ³	65,000/mm ³	65,000/mm ³
Trombosit aferezi (TA)	4	35,175/mm ³	101,525/mm ³	67,475/mm ³
TA ve TDP	3	16,500/mm ³	799,66/mm ³	46,066/mm ³
TA ve RP	1	10,400/mm ³	61,000/mm ³	62,100/mm ³
Tedavi almayanlar	16	83,468/mm ³	-	74,150/mm ³

Tablo 3. Olguların prednizolon tedavisi kullanımı, splenektomi durumu ve trombosit sayısına göre doğum öncesi ortalama trombosit sayısı ve yenidoğan ortalama trombosit sayılarının karşılaştırılması.

	Doğum öncesi trombosit sayısı (/mm ³ ±SD)	p	Yenidoğan trombosit sayısı (/mm ³ ±SD)	p
Prednizolon tedavisi				
Var	57,366±45.30	0.392	180,290±74.34	0.462
Yok	68,854±25.70		225,111±114.45	
Splenektomi				
Var	45,650±31.59	0.320	211,333±122.27	1
Yok	65,240±38.96		199,681±94.45	
Trombosit (10³/mm³) ve olgu sayısı				
<20 (6)	14,433±4.50	0.001	156,250±49.74	0.191
20-50 (3)	38,466±8.60		301,000±69.29	
50-100 (14)	72,778±14.89		212,100±102.36	
>100 (3)	132,330±25.92		160,300±107.99	

trombositopenik gebe kadınlarda trombosit otoantikörlerini araştırdıkları çalışmalarında her iki grup arasında anlamlı fark bulamamaları bu görüşü desteklemektedir. Çalışmamızdaki tüm hastaların tanıları gebelik öncesi bir hematolog tarafından konulduğu için olgularımızın hepsi gerçek kronik İTP'li olduğu ve bu nedenle ayırıcı tanıya gidilmediği saptandı.

İTP'li olgularda tedavinin amacı kanamaları önlemek olup gebelikteki tedavi yaklaşımı gebe olmayan kadınlarla aynıdır. Doğum belirtileri olmayan hastalarda trombosit sayısının 20,000/mm³'ün üzerinde, doğum eylemi sırasında vajinal doğum için 50,000/mm³'ün, sezaryen doğum için 80,000/mm³'ün üzerinde olması önerilmektedir.^[17]

Medikal tedavi için benzer etkilere sahip intravenöz immunoglobulin (IVIg), oral kortikosteroidler veya her ikisi birlikte kullanılmakta, tedaviye yanıt vermeyen olgularda splenektomi uygulanmaktadır. Gebelikte kortikosteroid tedavisinden dolayı oluşabilecek aşırı kilo alma, gestasyonel diyabetin tetiklenmesi, kemik kaybında artma, hipertansiyon ve fetüse ait konjenital anomali riskleri olabilmektedir. Bu nedenle kortikosteroid tedavisi yerine IVIg tedavisi tercih edilebilir.^[17] Weibert ve ark.,^[18] 92 İTP'li gebe kadının retrospektif analizini yaptıkları çalışmada, olguların %68.9'unda tedavi gereksinimi olmadığını vurgularken, Won ve ark.,^[19] %61.3 olguda trombosit sayısını arttırmak için tedavi uyguladıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda olguların 15'ine (%57.6) prednizolon tedavisi verildi. Prednizolon alan hastaların 2'sinde (%13) obstetrik komplikasyon olarak erken membran rüptürü ve inutero mort

fötalis gelişirken doğum sonrası yenidoğanlara ait konjenital anomaliye rastlanmadı. Konjenital anomali gelişmemesi, İTP'li olgularda prednizolon tedavisinin tercih edilebileceği kanaatini uyandırdı. Olgularımızın 4'ünün gebelikten önce splenektomi operasyonu geçirdiği öğrenildi. Prednizolon tedavisi alan olgularla almayanlar ve splenektomi geçiren olgularla geçirmeyenler arasında doğum öncesinde trombosit sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Yenidoğanda oluşabilecek hemorrajik komplikasyondan korkulduğu için, İTP'li gebelerde doğum şekli olarak sezaryen tercih edilmekteydi.^[9] Daha sonra doğuma yakın kordosentez ile fetal trombosit sayısı belirlenerek, ciddi fetal trombositopeni olmayanlarda vajinal doğuma karar verilebileceği öne sürüldü.^[20] Ancak bu girişimsel işlemin abortus gibi potansiyel komplikasyonlarından ve bu döneme kadar yapılan gözlemlerde fetusta ciddi trombositopeni oranının az olmasından dolayı, günümüzde sezaryen endikasyonlarının obstetrik nedenlere göre alınması tercih edilmektedir.^[21] Çalışmamızda 15 olgu sezaryen ile doğurtuldu. Kronik İTP tanısı ile sezaryen olan 1 olgu hariç hepsinde obstetrik nedenlerle sezaryen kararı alındı. Hem vajinal doğum hem de sezaryen olan olguların bebeklerinde komplikasyon ve ciddi trombositopeni olmaması doğum şeklini belirlemede, obstetrik nedenlerin göz önünde bulundurulmasının sakıncalı olmadığı kanaatini uyandırdı.

İTP'li gebelerde, antitrombosit antikörlerin plasentadan geçerek fetusta da trombositopeni oluşmasına neden olabileceği düşünülmeye rağmen bunun hangi

mekanizma ile oluştuğu çok iyi anlaşılammıştır. Çünkü yenidoğan trombositopenisinin şiddeti ile annenin trombositopenisinin şiddeti, annedeki antikorların düzeyi ve annenin splenektomi olup olmaması durumu arasında ilişki saptanamamıştır.^[22] Ancak önceki bebekte oluşan trombositopeni ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^[23] Bu çalışmada da annenin prednizolon tedavisi alması, splenektomi durumu ve maternal trombosit sayısı göz önüne alınarak, yenidoğan trombosit sayıları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlar bu kriterlerin yenidoğan trombosit sayısına etkili olmadığını düşündürdü.

İTP'li olguların yenidoğanlarına ait sonuçların yayınlandığı son çalışmalar, İTP'nin yenidoğan üzerindeki etkilerinin düşünüldüğü kadar ciddi olmadığını ortaya çıkardı. Webert ve ark., (18) 92 gebe kadının 109 yeni doğanının %71.6'ında trombosit sayısının 150,000/mm³'den yüksek olduğunu, sadece %5.5 bebekte 20,000/mm³'den düşük olduğunu bildirdiler. Won ve ark.'nın^[19] İTP'li gebelerin yenidoğanlarına ait sonuçları yayınladıkları çalışmalarında 31 bebekten 28'inde herhangi bir komplikasyon çıkmadığı, 2 gebelikte bilinmeyen nedenle inutero mort fetalisi geliştiği, bir bebeğin ise annede oluşan hemorajik komplikasyon nedeniyle 27 haftalık iken doğutulduğu için prematürite nedeniyle eks olduğu sunuldu. Çalışmamızda 19 yenidoğanın trombosit sayısına ulaşıldı. 35,900; 82,000; 93,000 ve 119,000/mm³ olan dört yenidoğan dışındakilerde trombosit sayısı 150,000/mm³'den yüksek bulundu. Yenidoğanların 24'ünde hiçbir komplikasyona rastlanmadı. Diğer 2 bebekten biri intrauterin mort fetalisti diğeri ise dekolman plasenta tanısıyla sezaryen ile doğurtulan ve prematürite nedeniyle eks olan 27 haftalık bebektir. Bu bebeklerde de hemorajik komplikasyona ait bilgiye rastlanılmadı.

Çalışmamıza ait bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Bunlardan birisi, olgularımızın gebeliklerinin başından doğum anına kadar geçen sürede kronik İTP nedeniyle oluşan yan etkilerine ait detaylı bilgi veremememiz oldu. Çünkü bu olgular, bölgemizde referans merkez olmamızdan dolayı doğum anında sevk edilen hastalardı. Bir diğer kısıtlılığımız ise bazı dosya kartlarından özellikle yenidoğanların hepsinin trombosit sayılarına ulaşamamamız oldu.

Sonuç

İTP gebelikten önce veya gebelikte ortaya çıkabilen ve gebeliği komplike eden hematolojik bir hastalıktır. Doğum eylemi sırasında ve sonrasında uygun tedavi ve

yakın gözlem yapılması ve doğum öncesi trombosit sayısının 50,000/mm³'ün üzerinde tutulması maternal ve fetal komplikasyonları önlemektedir. Gebelikte İTP risk taşımakla birlikte maternal ve fetal sonuçlar oldukça iyi olmaktadır. Doğum şeklinin kararı ise obstetrik nedenlere göre alınabilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003;17:7-14.
2. Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:744-9.
3. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 1996;10:8-16.
4. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008;99:4-13.
5. Chao S, Zeng CM, Liu J. Thrombocytopenia in pregnancy and neonatal outcomes. [Article in Chinese] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011;13:790-3.
6. Stavrou E, McCrae KR. Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:1299-316.
7. van Leeuwen EF, van der Ven JT, Engelfriet CP, von dem Borne AE. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59:23.
8. Territo M, Finklestein J, Oh W, Hobel C, Kattlove H. Management of autoimmune thrombocytopenia in pregnancy and in the neonate. *Obstet Gynecol* 1973;41:579-84.
9. Murray JM, Harris RE. The management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:449-51.
10. Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol* 1991;78:578-83.
11. Sharon R, Tatarsky I. Low fetal morbidity in pregnancy associated with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1994;46:87-90.
12. Al-Jama FE, Rahman J, Al-Suleiman SA, Rahman MS. Outcome of pregnancy in women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:410-3.
13. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000;37:275-89.
14. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:397-402.

15. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988;319:142-5.
16. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, de Moerloose P. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1999;93:169-73.
17. Gernsheimer T, McCrae KR. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 2007;14:574-80.
18. Weibert KE, Mittal R, Siguoin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306-11.
19. Won YW, Moon W, Yun YS, Oh HS, Choi JH, Lee YY, et al. Clinical aspects of pregnancy and delivery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Korean J Intern Med* 2005;20:129-34.
20. Berry SM, Leonardi MR, Wolfe HM, Dombrowski MP, Lanouette JM, Cotton DB. Maternal thrombocytopenia. Predicting neonatal thrombocytopenia with cordocentesis. *J Reprod Med*. 1997;42:276-80.
21. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
22. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:781-8.
23. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, Bussel JB. Comparison of platelet counts in first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1997;90:546-52.



Anne-bebek ikilisinde perinatal D vitamini profilaksisinin önemi

Ali Kaya¹, Ahmet Sami Güven¹, Asım Gültekin¹, Füsun Dilara İçağasıoğlu², Ömer Cevit³

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Sivas

³Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerjisi Bilim Dalı, Sivas

Özet

Amaç: Anne-bebek ikilisindeki kalsiyum ve D vitamini metabolizmasını araştırarak, gebelerin özellikle son trimester beslenmesinde kalsiyum ve D vitamini uygulamalarının önemini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 30 gebe kadın ve onların yenidoğan sağlıklı term bebekleri ile aynı yaş grubunda ve benzer özellikler taşıyan 30 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alındı. Gebelerden (24 ve 36. haftalarda), kord'dan, bebeklerden (24, 48. saat ile 15. günde) ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde; kalsiyum (Ca), fosfor, alkalin fosfataz (ALP), paratiroid hormon, glukagon, 25-hidroksi vitamin D3 [25(OH)D] ve kalsitonin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Maternal 36. haftadaki serum parametreleri; kontrol grubu ve 24. gebelik haftasındaki değerlerle ayrı ayrı karşılaştırıldığında, Ca ve 25(OH)D'de saptanan düşme ile glukagon ve kalsitonin düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Yenidoğanların doğumlarının 24. ve 48. saatlerindeki Ca düzeyleri, kord kanındaki Ca ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha düşük saptandı (p<0.05).

Sonuç: D vitamini yetersizliği, anne ve bebekleri için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. D vitamini yetersizliği ile ilgili olarak ailelerin erken dönemlerde bilgilendirilmesi, D vitamini yetersizliğinin riketsle birlikte diğer olumsuz sonuçlarının anlatılması, bebeklerinde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi için annelere kalsiyumdan zengin beslenme eğitimleri verilmesi ve gebeliklerinin son trimesterinde profilaktik D vitamini kullanmalarının önerilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Yenidoğan, D vitamini eksikliği, 25-hidroksi vitamin D3.

Importance of perinatal vitamin D prophylaxis for mother and the newborn

Objective: We aimed to investigate the calcium and vitamin D metabolism in the mother and the newborn and to reveal the importance of calcium and vitamin D supplementation especially in the last trimester.

Methods: The study population included 30 pregnant women, their healthy term babies and 30 healthy controls at the same age and with similar characteristics. The serum levels of calcium, phosphor, alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone, calcitonin, glucagon, and 25-hydroxy vitamin D3 [25(OH)D] obtained from the pregnant women (at 24th and 36th weeks), the newborn (at 24th and 48th hours and 15th day), the cord blood and the control group were studied.

Results: The maternal 36th week serum calcium and 25(OH)D levels were significantly lower than those of 24th week and the control group. The maternal 36th week serum glucagon and calcitonin levels were significantly higher than those of 24th week and control group. Serum calcium levels of the newborn at 24th and 48th hour were lower than those of the cord blood (p<0.05).

Conclusion: Vitamin D deficiency remains a major health problem for mothers and babies. So we suggest the families to be informed about the complications of vitamin D deficiency and risks like rickets in the early stages, and to educate the mothers for calcium-rich diets to prevent vitamin D deficiency in the babies and prophylactic vitamin D supplementation in the last trimester.

Key words: Newborn, vitamin D deficiency, 25-hydroxy vitamin D3.



Giriş

Fetüs ve yenidoğan bebekte kalsiyum metabolizması, annenin kalsiyum kaynaklarından desteklenir.^[1] Gebelik süresince anneden bebeğe hızlı kalsiyum (Ca) geçişi olur ve Ca iyonlarının fetüse geçişi sırasında plaseenta aktif rol oynar. Annede görülen hiperkalsemi veya hipokalsemi, yenidoğanlarda metabolik kemik hastalıklarına ve Ca metabolizmasında değişikliklere yol açabilir.^[2]

Kalsiyum metabolizmasında, doğumdan sonraki dönemde en önemli rolü paratiroid hormonun (PTH) oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte, D vitamini ve metabolitlerinin, vücuttaki Ca konsantrasyonlarının ayarlanmasında etkileri büyüktür. Gebeliğin sonlarına doğru annelerde iyonize Ca düzeyleri normal kalmakla birlikte, total serum Ca düzeyleri azalır.^[3] D vitamini alımı ve sentezi mevsime ve yaşanan coğrafik bölgeye göre değişiklikler gösterebilir.^[3,4] Annedeki Ca konsantrasyonu ve vitamin D içeriği, fetüste Ca, fosfor (P) dengesini sağlarken PTH düzeylerinin ayarlanmasında da etkilidir. Annede gebeliği süresince ortaya çıkan Ca ve D vitamini metabolizmasındaki değişiklikler, yenidoğan bebeğin hipokalsemi veya hiperkalsemi semptomları göstermesine neden olabilir. Kord kanındaki Ca değerleri, fetal Ca konsantrasyonlarını yansıtır.^[2-5]

D vitamini alımı; sosyoekonomik düzeye, beslenme alışkanlıklarına, etnik, kültürel ve yaşanan ortam farklılıklarına göre değişebilir. Ülkemiz güneşten zengin bir coğrafyaya sahip olmasına rağmen D vitamini yetersizliği gebe kadınları, bebekleri ve adolesan çağıdaki çocukları etkileyen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Son zamanlarda kemik sağlığı ve D vitamini destek programlarının önemi yeniden gündeme gelmiş ve birçok ülkede bütün gebe kadınlara son trimesterde ve bebeklere günlük D vitamini desteği sağlanmasının önemli bir sağlık hizmeti olacağı kabul edilmiştir.^[6,7] Ülkemizde son yıllarda sosyoekonomik düzeyde bir iyileşme olmakla birlikte maternal D vitamini yetersizliğinin sıklığında ve şiddetinde bir azalma olmadığı gösterilmiştir.^[8-10] Bu nedenle Sağlık bakanlığı D vitamini eksikliğini önlemek için gebelere D vitamini destek programı başlatmıştır. Her gebeye günlük tek doz 1200 IU (9 damla) D vitamini, gebeliğin 12. haftasından itibaren doğum sonrası 6. aya kadar önermiştir.^[11]

Bu çalışmayla anne-bebek ikilisindeki Ca ve D vitamini metabolizmasını araştırarak, gebelerin özellikle son trimester beslenmesinde Ca ve D vitamini uygulamalarının önemini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya, 30 gebe kadın ve bebekleri (sağlıklı, term) ile tamamen sağlıklı, benzer yaş grubunda, gebe olmayan 30 kadın kontrol grubu olarak alındı.

Gebelerden (24 ve 36. haftalarda), kord'dan ve yenidoğanlardan (24 ve 48. saat ile 15. günde); hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), glukagon, total Ca, P, alkalen fosfataz (ALP), kalsitonin, PTH ve 25-hidroksi vitamin D3 [25(OH)D] düzeylerinin tayini için kan örnekleri alındı. Aynı şekilde kontrol grubundaki bireylerden de kan örnekleri alınarak aynı parametrelere bakıldı.

Serum 25(OH)D konsantrasyonu; >30 ng/mL normal, 21-29 ng/mL arası yetersiz, <20 ng/mL ise vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi. Serum 25(OH)D konsantrasyonu 11-20 ng/mL arasındaysa hafif, 5-10 ng/mL ise orta, <5 ng/mL ise şiddetli vitamin D eksikliği olarak sınıflandırıldı.^[12]

Gebelerin rutin izleminde, hamileliğin son trimesterinde 500-1000 IU D vitamini içeren multivitamin preparatları başlandı.

Çalışmaya alınan gebe grubunu Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde Aralık-Ocak ayları arasında takip edilen sağlıklı gebeler oluşturdu. Gebelerin gebelik sayıları, canlı doğum, ölü doğum ve düşük sayıları öğrenildi. Tahmini doğum tarihleri, son adet tarihine ve ultrasonografik incelemelere göre belirlendi. Tüm gebelerin muayeneleri ve düzenli takipleri aynı hekim tarafından yapıldı.

Dubowitz skorlamasına göre bebeklerin gestasyonel yaşları hesaplandı ve term olarak kabul edilen sağlıklı bebekler çalışmaya alındı. Kemik metabolizmasını etkileyebilecek sistemik hastalık, ilaç kullanımı ve endokrin patoloji saptanan gebeler çalışmadan çıkarıldı. Gebelikleri sırasında takipleri düzenli yapılamamış olan gebeler ve bebeklerinde konjenital anomali, intrauterin büyüme geriliği olanlar çalışmaya alınmadı. Gebelerden 1 tanesi ikiz doğum yaptı ve toplam 31 bebek ile çalışmaya devam edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi "SPSS for Windows 14.0" istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak sunuldu. Gruplar arası farkın önem denetimi student T ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Anne ve bebeklerin serum 25(OH)D düzeyleri arasında Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun olur kararı ve Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 31 bebeğin 19'u kız (%61.3), 12'si erkekti (%38.7). Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3248.4±715.2 g, ortalama doğum boyu 48.5±3.2 cm, doğumda ortalama baş çevresi 33.8±1.2 cm idi.

Annelerin yaş ortalamaları 24±4.7 yıl, gebelik sayıları 3±1.3, düşük sayısı 1±1.1, canlı doğum sayısı 1.8±0.5 ve ölü doğum sayısı 0.1±0.04 şeklindeydi. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla; 25±8.8, 3±1.1, 1±1.6, 1.6±0.4 ve 0.1±0.06 idi. Yaş, gebelik sayıları, düşük, canlı doğum ve ölü doğum sayıları açısından, kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 1**).

Gebelerin 24. haftadaki serum örneklerinde; total Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D ve glukagon düzeyleri kontrol grubunun değerleri ile kıyaslandığında fark saptanmazken ($p>0.05$), kalsitonin düzeyleri açısından aradaki fark anlamlıydı ($p<0.05$).

Otuz altıncı gebelik haftasındaki gebelerin serum Ca ve 25(OH)D düzeyleri, kontrol grubu ve 24. gebelik haftasındaki gebelerin değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Yine 36. gebelik haftasındaki gebelerin serum glukagon ve kalsitonin düzeyleri, kontrol grubu ve 24. gebelik haftasındaki gebelerin değerleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). PTH düzeyi 36. gebelik haftasında artmış olmakla birlikte, her iki grupta ayrı ayrı karşılaştı-

Tablo 1. Gebelerin ve kontrol grubunun önemli demografik özellikleri (ortalama ±SD).

	Çalışma grubu n=30	Kontrol grubu n=30
Yaş (yıl)	24±10.7 ^a	25±8.8
Gebelik sayısı	3±1.3 ^b	3±1.1
Düşük sayısı	1±1.1 ^c	1±1.6
Canlı doğum	1.8±0.5 ^d	1.6±0.4
Ölü doğum	0.1±0.04 ^e	0.1±0.06

^{a,b,c,d,e} $p>0.05$ kontrol grubu ile kıyaslandığında.

tıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$) (**Tablo 2**).

Bebeklerin kord kanı serum total Ca değerleri, doğumunun 48. saatindeki venöz serum Ca değerleri ile karşılaştırıldığında, Ca'da belirgin düşüş tespit edildi ($p<0.05$) (**Tablo 3**).

Bebeklerin kord kanı PTH değerleri, 24. saatteki venöz serumdaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşerken, 48. saatte ve 15. günde anlamlı olarak yükseldi ($p<0.05$). Bebeklerin 15. günkü serum kalsitonin değerleri; kord kanındaki, 24. ve 48. saatlerdeki değerlerden anlamlı oranda düşüktü ($p<0.05$) (**Tablo 3**). Takip ettiğimiz gebelerin %10'unda serum 25(OH)D düzeylerinde (36. haftadaki) yetersizlik, %70'inde eksiklik tespit edildi. Yine benzer şekilde bebeklerin %16.1'inde kord kanındaki 25(OH)D düzeyi yetersiz, %61.2'sinde eksikti (**Tablo 4**).

Otuzaltıncı hafta gebe serumu ile kord kanı 25(OH)D düzeyleri arasında, kuvvetli pozitif korelasyon bulundu ($r^2=0.557$, $p<0.05$). Buna göre 36. haftadaki ge-

Tablo 2. Gebelerin ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri (ortalama ±SD).

	24. gebelik haftası n=30	36. gebelik haftası n=30	Kontrol grubu n=30
Kalsiyum (mg/dL)	9.3±0.1	8.5±2.1 ^b	9.6±0.3
Fosfor (mg/dL)	4.8±0.8	4.6±1.4	4.6±0.7
Alkalin fosfat (IU)	221.0±81.1	331.7±99.1	121.2±71.1
Paratiroid hormon (pg/mL)	20.0±6.4	33.0±7.3	21.9±7.4
25(OH)D (ng/mL)	38.1±19.6	12.2±16.3 ^b	73.2±25.5
Glukagon (ng/L)	79.9±9.3	101.1±10.1 ^c	79.4±4.9
Kalsitonin (pg/mL)	7.2±1.4 ^a	10.2±2.2 ^c	6.3±1.7

^a $p<0.05$, kontrol grubu ile kıyaslandığında.

^{b,c} $p<0.05$, kontrol grubu ve 24. gebelik haftası değerleri ile kıyaslandığında.

Tablo 3. Bebeklerin biyokimyasal parametreleri (ortalama \pm SD).

	Kord kanı n=31	24. saat n=31	48. saat n=31	15. gün n=31
Kalsiyum (mg/dL)	11.3 \pm 6.1 ^a	7.6 \pm 2.1	7.0 \pm 1.1	9.0 \pm 2.1
Fosfor (mg/dL)	4.9 \pm 1.4	4.4 \pm 1.4	4.3 \pm 1.1	4.8 \pm 1.0
Alkalen fosfataz (IU)	386.7 \pm 78.2	480.1 \pm 63.1	333.1 \pm 42.2	343.7 \pm 31.1
Paratiroid hormon (pg/mL)	21.1 \pm 6.1 ^{b,d}	15.6 \pm 4.1 ^c	26.8 \pm 7.6	30.8 \pm 8.2
25(OH)D (ng/mL)	9.2 \pm 4.4	58.1 \pm 12.8	62.0 \pm 14.4	75.2 \pm 10.7
Glukagon (ng/L)	89.1 \pm 4.6	85.3 \pm 4.1	64.4 \pm 11.1	58.4 \pm 1.8
Kalsitonin (pg/mL)	29.2 \pm 5.1	28.2 \pm 6.6	29.1 \pm 2.6	17.0 \pm 3.8 ^e

^ap<0.05, 48. saatteki kalsiyum değeri ile kıyaslandığında.

^bp<0.05, 24. saatteki paratiroid hormon değeri ile kıyaslandığında.

^{c,d}p<0.05, 48. saat ile 15. gündeki paratiroid hormon değerleri ile kıyaslandığında.

^ep<0.05, kord kanı, 24., 48. saat ile kıyaslandığında.

be serumu 25(OH)D vitamini seviyesi arttıkça kord kanındaki 25(OH)D seviyesi de artmaktadır (**Şekil 1**).

Tablo 4. Gebelerin ve bebeklerinin 25 hidroksi vitamin D3 [25(OH)D] durumları.

25(OH)D Durumu	*Anne, n (%) n=30	†Bebek, n (%) n=30
Normal (\geq 30 ng/mL)	6 (20%)	7 (22.5%)
Yetersiz (21-29 ng/mL)	3 (10%)	5 (16.1%)
Eksik (\leq 20 ng/mL)	21 (70%)	19 (61.2%)
Şiddetli (\leq 5 ng/mL)	2 (9.6%)	3 (15.8%)
Orta (5-10 ng/mL)	8 (38.1%)	10 (52.6%)
Hafif (11-20 ng/mL)	11 (52.3%)	6 (31.6%)

*36. gebelik haftasındaki değerlere göre,

†Kordon kanındaki değerlere göre.

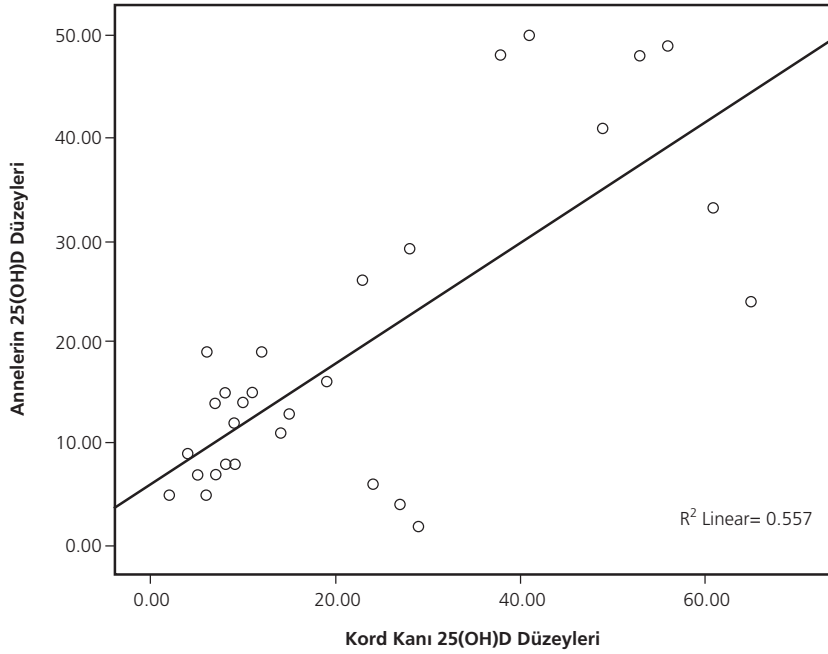
Tartışma

D vitamini yetersizliğine bağlı klinik ve radyolojik bulguların oluşumuna kadar geçen dönemde, hipo/normo kalsemi, hipo/normo fosfatemi, ALP yüksekliği, PTH yüksekliği, 25(OH)D düşüklüğü, kalsitriol düzeylerinin normal, yüksek ve düşüklüğü olabilir. Bu yüzden son yıllarda subklinik D vitamini yetersizliğinin önem kazandığı vurgulanmaktadır. D vitamininin özellikle kemik mineralizasyonunda önemli fonksiyonları vardır. Ayrıca iskelet kası, immün sistem, “nerve growth factor” gibi proteinlerin indüksiyonu ve hücre farklılaşmasında düzenleyici role sahip olduğu, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi hareket ettiği, D vitamini yetersizliğinin ve vitamin D reseptör poli-

morfizminin rikets başta olmak üzere diyabet, koroner kalp hastalığı, psöriazis, multipl skleroz ve tüberküloz gibi hastalıklar için de hazırlayıcı risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir.^[8-11] Bu nedenle, son yıllarda gelişmiş ülkelerde kemik sağlığı ve D vitamini destek programlarının önemi yeniden gündeme gelmiş ve birçok ülkede kadınlara özellikle hamileliklerinin son trimesterinde D vitamini verilmesi gerektiği üzerinde durulmuştur.^[13,14]

Takip ettiğimiz gebelerin ve bebeklerin büyük bir çoğunluğunda 25(OH)D düzeylerinin yetersiz olduğunu tespit ettik. Özellikle bebeklerinin ortalama kord kanı 25(OH)D düzeyleri 10 ng/mL'nin altında bulundu. Yine literatürle benzer bir şekilde, anne serumu ve umbilikal kord kanı 25(OH)D düzeyleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon vardı.^[15,16] Bu bulgular gebelerde ve çocuklarında D vitamini eksikliğinin halen yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni; gebelerin gebeliklerinin büyük bir kısmı bölgemizde güneşli günlerin sayısının az olduğu sonbahar ve kış aylarında geçmiş olmasına, giyim tarzlarına ve yeterli düzeyde D vitamini alamamış olmalarına bağlanabilir. Ancak, daha büyük vaka serileri ile yapılacak farklı çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Erken neonatal hipokalseminin nedenleri arasında maternal Ca eksikliği ve maternal hiperparatiroidi gibi bulguların olabileceği bildirilmiştir.^[7] Hsieh ve ark., erken neonatal hipokalsemi olan üç olgunun annelerinde asemptomatik hiperparatiroidi olduğunu saptamışlar ve bu annelerde paratiroid adenomu olduğunu göstererek gebelik sırasında asemptomatik hiperparatiroidi olabileceğini ve annelerin biyokimyasal profilinin iz-



Şekil 1. Anne serumu ile kord kanı 25-hidroksi vitamin D3 [25(OH)D] düzeyleri (ng/mL) arasındaki korelasyon.

lenmesinin önemli olduğunu vurgulamışlardır.^[17] Çalışmamızdaki annelerin hiçbirinde hiperparatiroidi saptanmadı.

Glukagonun ana görevi açlıkta kan şekerini artırarak dokuların glikoz ihtiyacını sağlamaktır.^[18] Paratiroid hormon ve kalsitonin glukagon reseptörleri ile benzerlik gösterir. Glukagonun iki farklı yoldan hipokalsemiye neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan birincisi, kemik rezorbsiyonunun inhibisyonu, ikincisi ise kalsitonin düzeyinin artırılmasıdır.^[19,20] Maternal glukagon düzeyinde saptadığımız yükselmenin patogenezini açıklayabilen bir bulgu saptayamadık. Bununla birlikte, kontrol grubuna göre yüksek glukagon düzeylerinin kord kanı kalsitonini artırarak erken neonatal hipokalsemiye neden olabileceğini düşünüyoruz. Ancak bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalar gerektiği kanısındayız.

Kalsitoninin prenatal iskelet gelişiminde ve gebelikte annenin iskelet bütünlüğünü korumada önemli rolü olduğu sanılmaktadır. Yenidoğanlarda kalsitonin düzeyleri yüksektir, asfiksi ve pretermelerde ise daha da yükselir. Yüksek kalsitonin düzeyleri ile hipokalsemi arasında direkt bir ilişki genellikle saptanmaz. Bazı çalışmalar diyabetik annelerde görülen kalsitonin yüksek-

liğinin bebeklerde hipokalsemiye neden olabileceğini vurgulamışlardır.^[21,22]

Venkataraman ve ark., maternal serum kalsitonin yüksekliğinin bebeklerde erken neonatal hipokalsemiye neden olduğunu göstermişlerdir.^[20] Çalışmamızda, maternal ve kord kanında saptanan yüksek kalsitonin düzeyleri ile erken neonatal hipokalsemi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gözlemledik.

Sonuç

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen D vitamini destek programı önemli bir yol almış olmakla birlikte, hastanemiz polikliniğinde az sayıda olgu ile yaptığımız bu çalışma her ne kadar da ülke genelini tam olarak yansıtmasa da, kanımızca D vitamini yetersizliği anne ve bebekleri için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. D vitamini yetersizliği ile ilgili olarak ailelerin erken dönemlerde bilgilendirilmesi, D vitamini yetersizliğinin riketsle birlikte diğer olumsuz sonuçlarının anlatılması, bebeklerinde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi için annelere kalsiyumdan zengin beslenme eğitimleri verilmesi ve gebeliklerinin son trimesterinde profilaktik D vitamini kullanmalarının önerilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Thomas AK, McVie R, Levine SN. Disorders of maternal calcium metabolism implicated by abnormal calcium in the neonate. *Am J Perinatol* 1999;16:515-20.
2. Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr* 2003;133(5 Suppl 2):1693S-9S.
3. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1317-24.
4. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol* 2004;9:23-6.
5. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:53-60.
6. Waiters B, Godel Jc, Basu TK. Perinatal vitamin D and calcium status of northern Canadian mothers and their newborn infants. *J Am Coll Nutr* 1999;18:122-6.
7. Specker B. Nutrition influences bone development from infancy through toddler years. *J Nutr* 2004;134:691S-5S.
8. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-41.
9. Sarıkaya S, Çam H, Aydın A, Haktan M. Annede ve erken yenidoğan dönemindeki bebeklerde kan Ca, P, Mg, PTH ve vitamin D düzeyleri. *Türk Pediatri Arşivi* 1992;3-4:92-7.
10. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003;45:315-20.
11. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12659/gebelere-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html>.07.01.2012.
12. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, et al.; Paediatric Endocrine Group; Paediatric Bone Australasia. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust* 2006;185:268-72.
13. Moy R, Shaw N, Mather I. Vitamin D supplementation in pregnancy. *Lancet* 2004;363:574.
14. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;79:717-26.
15. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:527-39.
16. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U, et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *CMAJ* 2005;172:757-61.
17. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD, Yang TC, Chiu TH, Tsai CH. Primary hyperparathyroidism in pregnancy – report of 3 cases. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:209-14.
18. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2000;46:132-9.
19. Chernow B, Zaloga GP, Malcolm D, Willey SC, Clapper M, Holaday JW. Glucagon's chronotropic action is calcium dependent. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241:833-7.
20. Venkataraman PS, Tsang RC, Chen IW, Sperling MA. Pathogenesis of early neonatal hypocalcemia: studies of serum calcitonin, gastrin, and plasma glucagon. *J Pediatr* 1987;110:599-603.
21. Torella R, Giugliano D, Scognamiglio G, Passariello N, Tirelli A. Glucagon secretion in patients with hypoparathyroidism: effect of serum calcium on glucagon release. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:229-32.



Gebelik komplikasyonlarının öngörüsünde maternal ikinci trimester AFP, HCG, estriol değerleri ve uterin arter Doppler bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Banu Dane¹, Gonca Batmaz¹, Kamuran Kılavuz², Yaprak Rüstemoğlu², Hande Güler², Cem Dane²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı üçlü test belirteçleri, ikinci trimester uterin arter Doppler bulguları, gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH) ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebekler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP), maternal serum human koryonik gonadotropin (MSHCG) ve estriol değerleri Down sendromu taraması amacıyla 829 gebe kadında belirlendi. Uterin arter Doppler değerlendirmesi 20-26. gebelik haftaları arasında yapıldı. Diyastolik kan basıncı 20. gebelik haftasından sonra >90 mmHg olarak tespit edilenler PIH olarak kabul edildi. Doğum kilosuna <10. persantilde olanlar SGA olarak tanımlandı.

Bulgular: PIH 71 (%8.5) kadında gelişirken, bebeklerin 136'sı (%16.4) SGA idi. MSAFP değerleri PIH (1.05'e karşılık 0.94 MoM; p=0.03) ve SGA bebeklerde (1.12'ye karşılık 0.92 MoM; p<0.0001) daha yüksekti. MSHCG değeri PIH grubunda daha yüksekti (1.32'ye karşılık 1.15 MoM; p= 0.036). MSAFP değeri bilateral çentiklenme (BLN+) bulunan olgularda çentiklenme bulunmayan veya tek taraflı olan olgulardan daha yüksekti (1.03, 0.92 ve 0.93 MoM; p=0.005). MSAFP değeri >0.98 MoM sınır olarak alındığında, BLN+ bulunan grupta PIH olgularını %65 duyarlılık, %63 özgüllük ile, MSAFP >1.09 MoM sınır olarak alındığında ise çalışılan grupta hipertansif annelerin SGA bebeklerini %75 duyarlılık, %72.5 özgüllük ile tespit edebildik.

Sonuç: İkinci trimester yüksek MSAFP, MSHCG değerleri ve anormal uterin arter Doppler bulguları gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bilateral çentiklenme bulunan olgularda yüksek MSAFP değeri PIH öngörüsünde katkı sağlayabilir. MSAFP değeri PIH ile ilişkili SGA doğum kilosunun öngörüsünde daha etkindir.

Anahtar sözcükler: Uterin arter, Doppler, üçlü test, hipertansiyon, intrauterin büyüme kısıtlılığı.

Analysis of the relationship between maternal second trimester AFP, HCG, estriol levels and uterine artery Doppler findings in the prediction of pregnancy complications

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between triple test markers, second trimester uterine artery Doppler findings, pregnancy-induced hypertension (PIH) and small for gestational age (SGA) babies.

Methods: Maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP), human chorionic gonadotropin (MSHCG) and Estriol were evaluated for Down syndrome screening in 829 pregnant women. Uterine artery Doppler studies were performed at 20th-26th weeks of gestation. Diastolic blood pressure >90 mmHg after the 20th week of gestation was defined as PIH. Birth weight <10th percentile was termed as SGA.

Results: PIH developed in 71(8.5%) women, and 136 (16.4%) of the babies were SGA. MSAFP level was higher in PIH (1.05 vs. 0.94 MoM; p=0.03) and SGA babies (1.12 vs. 0.92 MoM; p<0.0001). MSHCG level was higher in PIH group (1.32 vs. 1.15 MoM; p= 0.036). MSAFP level in cases with bilateral notching (BLN+) was higher than the cases with absent or unilateral notching (1.03 vs. 0.92 and 0.93 MoM; p=0.005). Using a cut off value >0.98 MoM for MSAFP, we could detect PIH cases in the group BLN+ (sensitivity 65%; specificity 63%), and using a cut off value >1.09 MoM, SGA babies of hypertensive mothers could be detected (sensitivity 75%; specificity 72.5%) in the study group.

Conclusion: High MSAFP, MSHCG levels, and abnormal uterine artery Doppler findings at second trimester are related with pregnancy complications. In cases with BLN+, high level MSAFP may contribute to the prediction of PIH. MSAFP level have a better predictive value for SGA birth weight associated with PIH.

Key words: Uterine artery, Doppler, triple test, hypertension, intrauterine growth restriction.

Yazışma adresi: Dr. Banu Dane. Emlak Bankası Konutları B1D12 Fatih.

e-posta: banudane@yahoo.com

Geliş tarihi: Aralık 20, 2011; **Kabul tarihi:** Nisan 5, 2012

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120201006

doi:10.2399/prn.12.0201006

Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Maternal dolaşımında ölçülebilen fetoplazental yapıya ait çeşitli serum belirteçleri preeklampsi öngörüsünde değerlendirilmiştir. Serum belirteçlerinde anormal yüksekliğin, hem alfa fetoprotein (AFP), hem de human koryonik gonadotropin (HCG) için kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[1-4] Uterin arter Doppler taraması gebelik komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan kadınları tespit etmektedir. Uterin arter Doppler dalga formu analizinin plasenta işlevinin biyokimyasal belirteçleri ile birleştirilmesinin Doppler akımlarının öngörü değerini arttırmada anahtar rol oynayacağı düşünülmektedir.^[5,6]

Down sendromu taramasında kullanılan fetoplazental proteinlerin uç değerleri bulunan kadınlarda, anormal ikinci trimester uterin arter Doppler bulgularının kötü gebelik sonuçları, özellikle gebelik haftası için küçük doğum kilosu açısından yüksek risk ile ilişkisi bildirilmiştir.^[7-10]

Bu çalışmanın amacı üçlü test belirteçleri, uterin arter Doppler bulguları, gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH) ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebekler arasındaki ilişkiyi hastanemizde değerlendirilen gebe popülasyonunda incelemektir.

Yöntem

Maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP), human koryonik gonadotropin (MSHCG) ve estriol (MSE3) değerleri Down sendromu tarama programı (üçlü test) dâhilinde, 16-18. gebelik haftaları arasında, ilk trimester taraması yapılmamış olan her gebede belirlendi. Belirteçlerin serum değerleri kemiluminesan enzim immunoassay yöntemi (Immulate 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, ABD) ile çalışıldı, sonuçlar gebelik haftası için ortalamanın katları (MoM) şekline dönüştürüldü. Mom değerleri ve düzeltilmiş riskler Prisca 4.0 paket tarama programı (Typolog Software GmbH, Tornesch, Almanya) ile hesaplandı.

Anöplöidi riskinin belirlenmesinden sonra, fetal gelişimin tayini ve fetal anomalilerin araştırılması amacıyla ikinci trimesterde ultrasonografi muayenesi önerildi. Uterin arter Doppler incelemeleri 20-26. gebelik haftaları arasında transabdominal ultrasonografi yoluyla yapıldı (Logiq 400 Pro, GE Healthcare, Buckinghamshire, Birleşik Krallık). Uterin arterin, eksternal iliak arteri çaprazladığı renkli Doppler incelemesi ile tespit edilen noktada, pulsed wave Doppler kullanılarak ardışık üç dalga elde edildi. Resistans indeksi (RI), pulsati-

lite indeksi (PI) ve erken diyastolik çentiklenme mevcudiyeti veya yokluğu kaydedildi. İşlem karşı taraf uterin arteri için tekrarlanarak, iki damarın ortalama PI ve RI değerleri hesaplandı.

Gebelik sonuçları her olgunun klinik takibi ve doğumhane kayıtları araştırılarak elde edildi. Önceden normotansif olduğu bilinen bir kadında 20. gebelik haftasından sonra diyastolik kan basıncı >90 mm Hg olması halinde PIH olarak tanımlandı(11). Doğum kilosu gebelik haftasına göre <10. persantilde olan bebekler SGA olarak kabul edildi.

İstatistik değerlendirme

Toplanan veriler MedCalc for Windows programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma veya olgu sayısı ve yüzde şeklinde sunuldu. Devamlı değişkenler için Student t testi ve üç grubun değerlerinin karşılaştırılması için one-way ANOVA testi kullanıldı. Serum belirteçlerinin PIH öngörüsündeki etkinliği receiver operating characteristic (ROC) eğrisi oluşturularak belirlendi. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmanın devam ettiği süre içerisinde (Ocak 2008-Mart 2011), 1064 gebeye üçlü test ve ikinci trimester ultrasonografi incelemesi yapıldı. Gebelik sonuçlarına 845 gebede ulaşıldı. Olguların 16'si çalışmadan çıkarıldı (Down sendromu 3, nöral tüp defekti 3, fetal kalp anomalisi 1, idiopatik trombositopenik purpura 1, plasenta previa 1, kronik böbrek hastalığı 1, Tip 1 diyabet 6). Çalışma grubuna dahil edilen 829 olgunun ortalama yaşı 27 (17-42 yaş) iken, 352'si (%42) nullipar idi. Olguların 212'sinde (%25) bilateral erken diyastolik çentiklenme (BLN+) mevcuttu. Ortalama MSAFP değeri BLN+ olan grupta çentiklenme bulunmayan veya tek taraflı olan gruplardan anlamlı olarak yüksekti (1.03'e karşılık 0.92 ve 0.93 MoM; p=0.005) (**Tablo 1**).

PIH 71 kadında (%8.5) gelişti. Ortalama MSAFP (1.05'e karşılık 0.94 MoM; p=0.03), MSHCG (1.32'ye karşılık 1.15 MoM; p= 0.036), PI, RI değerleri ve BLN+ olan olguların oranı PIH grubunda anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 2**). Çalışılan grupta bebeklerin 136'sı (%16.4) SGA idi. Ortalama MSAFP (1.12'ye karşılık 0.92 MoM; p<0.0001), PI, RI değerleri ve BLN+ olan olguların oranı SGA bebeklerin olduğu grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (**Tablo 3**).

Tablo 1. Erken diyastolik çentiklenme mevcudiyetinde belirteçlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

	AN (n:468)	ULN+ (n:149)	BLN+ (n:212)	P değeri
AFP MoM (ortalama)	0.92	0.93	1.03	0.005
HCG MoM (ortalama)	1.15	1.13	1.23	0.26
E3 MoM (ortalama)	1.47	1.47	1.45	0.93

AN: Çentiklenme yok, ULN: Ünilateral çentiklenme, BLN: Bilateral çentiklenme

Tablo 2. Demografik veriler, maternal serum belirteçleri ve Doppler bulguları.

	Normotansif (n=758)	PIH (n=71)	P değeri
Maternal yaş (yıl, ortalama±SD)	27.6±5.3	29.45±6	0.005
Gebelik haftası (ortalama±SD)	22.06±1.16	22.3±1.25	0.09
Nulliparite	316(41.6%)	36(50.7%)	0.17
AFP MoM(ortalama±SD)	0.94±0.4	1.05±0.49	0.03
HCG MoM(ortalama±SD)	1.15±0.63	1.32±0.88	0.036
E3 MoM(ortalama±SD)	1.47±0.66	1.45±0.79	0.81
PI (ortalama±SD)	0.88±0.28	1.2±0.44	<0.0001
RI (ortalama±SD)	0.53±0.08	0.62±0.11	<0.0001
Bilateral çentiklenme	168 (22.1%)	44 (61.9%)	<0.0001

PIH: Gebeliğe bağlı hipertansiyon

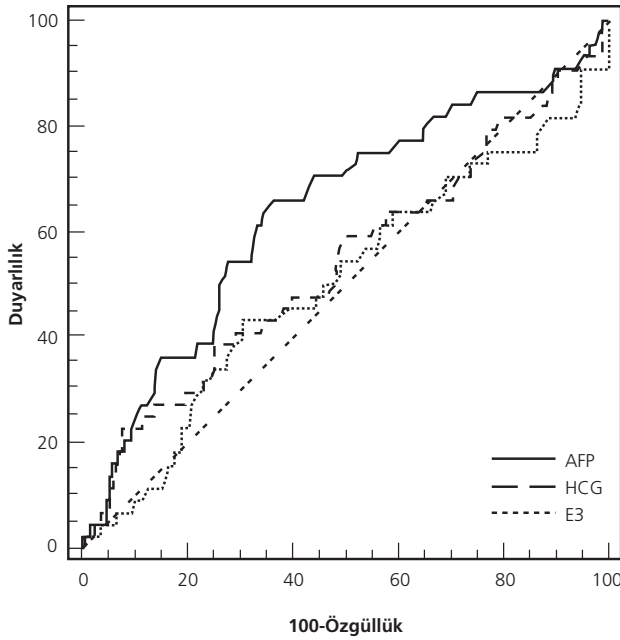
MSAFP (AUC=0.56; p=0.08), MSHCG (AUC=0.53; p=0.39) ve MSE3 (AUC=0.52; p=0.47) değerlerinin PIH öngörüsünde etkin olmadığı tespit edildi. Bilateral çentiklenme bulunan grupta MSAFP değeri PIH öngörüsünde etkin (AUC 0.63; p=0.0055)

iken, MSHCG (AUC 0.54; p=0.45) ve MSE3 (AUC 0.5; p=0.97) değerleri etkin bulunmadı (**Şekil 1**). Bilateral çentiklenme bulunan grupta MSAFP sınır değeri olarak >0.98 MoM alındığında PIH olgularını %65 duyarlılık ve %63 özgüllük ile belirleyebildik.

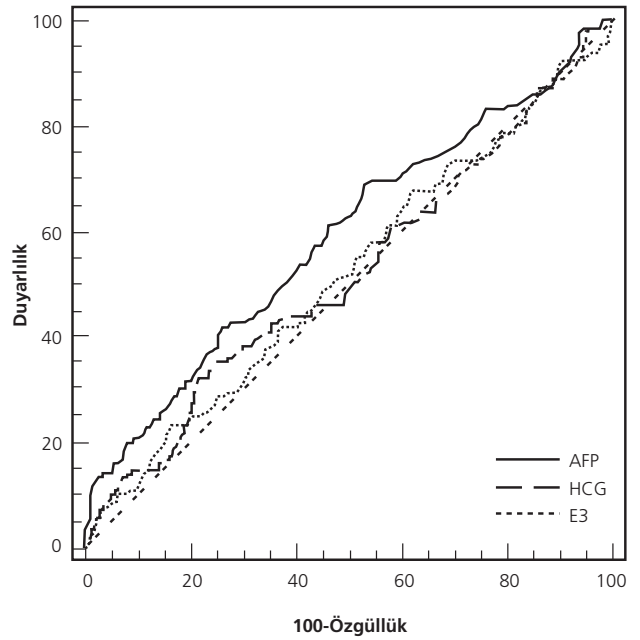
Tablo 3. Demografik veriler, maternal serum belirteçleri ve Doppler bulguları.

	AGA ve LGA (n=693)	SGA (n=136)	P değeri
Maternal yaş (yıl, ortalama ± SD)	27.83±5.3	27.6±5.5	0.64
Doğum haftası (ortalama ± SD)	39.2±1.4	38±3.1	<0.0001
Nulliparite	282(40.6%)	70(51.4%)	0.025
AFP MoM (ortalama ± SD)	0.92±0.35	1.12±0.6	<0.0001
HCG MoM (ortalama ± SD)	1.15±0.64	1.23±0.71	0.19
E3 MoM (ortalama ± SD)	1.47±0.66	1.46±0.75	0.87
PI (ortalama ± SD)	0.87±0.26	1.14±0.41	<0.0001
RI (ortalama ± SD)	0.53±0.08	0.6±0.1	<0.0001
Bilateral çentiklenme	135(%19.4%)	77(%56.6%)	<0.0001

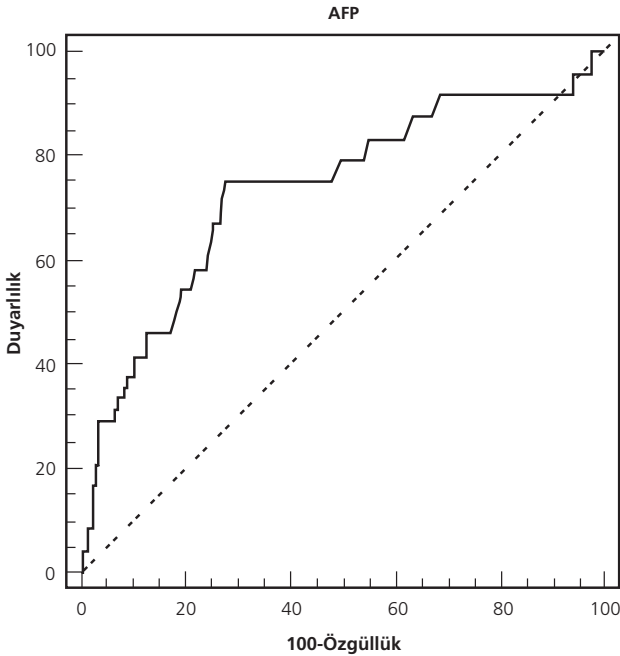
AGA: Gebelik haftasına göre ortalama, LGA: Gebelik haftasına göre büyük, SGA: Gebelik haftasına göre küçük



Şekil 1. BLN+ olan grupta belirteçlerin PIH için öngörü değerlerini belirleyen ROC eğrileri.



Şekil 2. Belirteçlerin SGA bebekler için öngörü değerlerini belirleyen ROC eğrileri.



Şekil 3. MSAFP'nin SGA doğum kilosu olan PIH olgularının öngörüsünde etkinliğini belirleyen ROC eğrisi

MSAFP değeri SGA bebeklerin öngörüsünde etkin (AUC: 0.59; p= 0.0014, SE 0.028) iken, MSHCG

(AUC 0.52; p=0.48) ve estriol (AUC 0.51; p=0.49) değerleri öngörü değerine sahip değildi (Şekil 2). MSAFP sınır değeri olarak >0.82 MoM alındığında, SGA bebekler %69 duyarlılık ve %47 özgüllük ile tespit edildi. Bu grupta PIH gelişen 24 olguda (%2.89) SGA doğum kilosu mevcuttu. MSAFP değeri PIH ile birlikte bulunan SGA olgularında daha yüksek bir öngörü değerine sahipti (AUC 0.736; p=0.0001, SE 0.06) (p=0.034). Sınır değer olarak >1.09 MoM alındığında hipertansif annelerin SGA bebekleri %75 duyarlılık ve %72.5 özgüllük ile tespit edildi (Şekil 3).

Yapılan değerlendirme sonucunda bu çalışmanın, MSAFP değerinin PIH veya SGA bebek öngörüsündeki rolünü belirleme açısından yeterli güce (>%90) sahip olduğu görüldü.

Tartışma

Fetal anöploidi ve/veya nöral tüp defektini saptamak amacıyla ikinci trimester maternal serum taraması yaygın olarak yapılmaktadır. Anormal değerdeki belirteçlerin kötü prognoz risk taşıyan belirlenmesi amacıyla kullanılabilceği bildirilmektedir. Yüksek risk tespit edilen olgularda takip planı, komplikasyonların belirti ve bulguları açısından hasta eğitimi ve antenatal

muayene sayısının artırılmasını içermektedir.^[12] Üçlü test belirteçleri ile ikinci trimester uterin arter Doppler bulgularının kötü gebelik sonuçlarının öngörüsündeki ilişkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada amacımız bu belirteçlerin daha etkin kullanımını sağlamaktır.

Costa ve ark. yüksek riskli gebelerde anormal plental morfoloji, ikinci trimesterde yüksek HCG ve/veya AFP değerleri ile kötü prognoz (intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK), dekolman, ağır preeklampsi/HELLP sendromu, <32. GH'da doğum veya ölü doğum) arasında anlamlı ilişki olduğunu belirlediler.^[13] Bizim çalışma grubumuzda da ortalama MSAFP ve MSHCG değerleri PIH olgularında anlamlı olarak yüksek idi. MSAFP'in ayrıca SGA doğum kilosu olan olgularda daha yüksek tespit edildi.

Odibo ve ark., doğum kilosu <5. persantilde olan olguları IUBK olarak kabul ettikleri çalışmalarında IUBK ile ilişkili sınır değerlerini AFP >2.0 MoM, HCG >2.5 MoM ve uE3 <0.9 MoM olarak tespit ettiler. En az bir anormal belirteç varlığında IUBK öngörüsü için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri %46, %66, %11 ve %90 olarak bildirdiler. Yazarlar bu sınır değerlerin ultrasonografi taramasından fayda görebilecek olguların belirlenmesinde kullanılmasını önerdiler.^[14] Bizim gebe grubumuzda sadece MSAFP değeri SGA doğum kilosunun öngörüsünü sağlayabilmekteydi. Sınır değer olarak >1.09 MoM alındığında hipertansif annelerin SGA bebekleri %75 duyarlılık ve %72.5 özgüllük ile tespit edilebilmekteydi.

Morris ve ark., Down sendromu taramasında kullanılan beş serum belirtecinin preeklampsi ve SGA öngörüsü açısından değerini belirlemek amacıyla literatürü incelediler. Bu belirteçlerin risk belirlemesi veya öngörüsünde ancak diğer testler ile birleştirilmesi halinde kullanılabileceğini bildirdiler.^[15] Anormal uterin arter Doppler bulgularının yüksek MSAFP, MSHCG veya inhibin A veya düşük PAPPa değerleri ile birlikteliği halinde IUBK ve preeklampsi açısından yüksek risk taşıyan kadınları belirleyebildiği bildirilmiştir. Bu belirteçlerin herhangi birinin açıklanamayan anormal değerinin mevcudiyetinde uterin arter Doppler ölçümlerinin kullanılması önerilmektedir.^[12,16]

Audibert ve ark., 2,615 kadından oluşan grupta maternal hCG, AFP ve ikinci trimester uterin arter Doppler bulgularını değerlendirdiler. Preeklampsi gelişecek olan olgularda ortalama HCG ve AFP değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu ve uterin çentiklenme varlığının preeklampsi ve IUBK açısından anlamlı düzeyde yüksek risk ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Çalış-

ma gruplarında farklı testlerin duyarlılığı %2-40 arası değişmekteydi.^[17] Bizim gebe popülasyonumuzda da MSAFP ve MSHCG değerleri PIH olgularında daha yüksek bulundu. Bilateral çentiklenme olan olgularda MSAFP >0.98 MoM değerini sınır olarak kabul ettiğimizde PIH olgularını %65 duyarlılık ve %63 özgüllük ile tespit edebildik.

Cnossen ve ark., preeklampsi öngörüsünde kullanılan 27 testin etkinliğini araştırmak amacıyla 219 çalışmayı değerlendirdiler. Testlerden hiçbirinin %90'ın üzerinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığını buldular. Sadece Doppler ölçümlerinin duyarlılığı %60'ın üzerindeydi. Yazarlar yüksek duyarlılığın yanlış negatiflerin azaltılması nedeniyle yüksek özgüllükten daha faydalı olduğunu vurguladılar.^[18] Gelecekte daha yüksek duyarlılığa sahip yeni testler belirlenmelidir.

Grubumuzda, uterin arterde bilateral çentiklenme bulunan olguların yüksek oranda olması çalışmanın bir kısıtlamasıdır. Bu durum yüksek riskli olguların sıklıkla yönlendirilmesi ve bu nedenle prognozlarına ulaşmanın kolay olması gerçeği ile ilişkili olabilir. Daha yüksek gebelik haftasında ve daha düşük oranda BLN+ bulunan olguyu içeren yeni bir çalışmada bu belirteçlerin öngörü değeri tekrar değerlendirilebilir.

Sonuç

Yüksek MSAFP, MSHCG değerleri ve anormal ikinci trimester uterin arter Doppler bulguları PIH gelişimi ve SGA doğum kilosu ile ilişkilidir. Bilateral çentiklenme bulunan olgularda MSAFP değerleri PIH öngörüsünde katkı sağlayabilir. MSAFP değeri PIH ile birlikte bulunan SGA doğum kilosunu daha yüksek öngörü değerine sahiptir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30:471-7.
2. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R.. Maternal and biochemical predictors of antepartum still birth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG* 2007;114:705-14.
3. Wax JR, Lopes AM, Benn PA, Lerer T, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Unexplained elevated midtrimester maternal serum levels of alpha fetoprotein, human chorionic gonadotropin, or low unconjugated estriol: recurrence risk

- and association with adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Med* 2000;9:161-4.
4. Duric K, Skrablin S, Lesin J, Kalafatic D, Kuvacic I, Suchanek E. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:12-5.
 5. Papageorgiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:103-9.
 6. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11.
 7. Konchak PS, Bernstein IM, Capeless EL. Uterine artery Doppler velocimetry in the detection of adverse obstetric outcomes in women with unexplained elevated maternal alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1115-9.
 8. Alkazaleh F, Chaddha V, Viero S, Malik A, Anastasiades C, Sroka H, et al. Second-trimester prediction of severe placental complications in women with combined elevations in alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:821-7.
 9. Toal M, Chaddha V, Windrim R, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:198-206.
 10. Hershkovitz R, de Swiet M, Kingdom J. Mid-trimester placentation assessment in high-risk pregnancies using maternal serum screening and uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:273-80.
 11. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars. SOGC Clinical Practice Guideline: Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(3 Suppl):S1-S48.
 12. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:918-49.
 13. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, Toal M, Okun N, Johnson JA, et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta* 2008;29:1034-40.
 14. Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA. Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening tests associated with intra-uterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2006;23:363-7.
 15. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:33.
 16. Elsandabese D, Srinivas M, Kodakkattil S. The clinical value of combining maternal serum screening and uterine artery Doppler in prediction of adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:115-7.
 17. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champaqne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:48-53.
 18. Cnossen JS, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Meads CA, et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:758-65.



Apert sendromu: Olgu Sunumu

İbrahim Alanbay, Hakan Çoksüer, Emre Karaşahin, Mutlu Ercan, Uğur Keskin,
Seyit Temel Ceyhan, İskender Başer

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Prenatal ultrasonografide Apert sendromu tanısı konulan olgunun sunulması.

Olgu: 29 yaşında, G2P1 olguda, 23. haftada yapılan sonografide kraniyosinostozis, hipertelorizm, frontal bossing, burun kökü basıklığı, el ve ayaklarda sindaktili, orta derecede ventrikülomegali saptanmıştır. Bu bulgular ile Apert sendromu ön tanısıyla, ailenin de isteği ile terminasyona karar verilmiş olup, postmortem incelemede bulgular teyit edilmiştir.

Sonuç: Prenatal tanı için birinci basamakta bazı bulgular (anormal kraniyofasiyal görünüm, ekstremitte anomalileri) görüldüğünde Apert sendromu da akılda tutularak detaylı sonografik incelemelere geçilmelidir.

Anahtar sözcükler: 2D ultrasonografi ve 4D ultrasonografi, Apert sendromu.

Apert syndrome: a case report

Objective: To present a case of Apert syndrome diagnosed by prenatal ultrasonography.

Case: In prenatal ultrasound examination, a 29-year-old G2P1 patient has been found to have a fetus with craniosynostosis, hypertelorism, frontal bossing, nasal bridge depression, syndactyly in the hands and feet, moderate ventriculomegaly. These findings lead to the diagnosis of Apert syndrome and the pregnancy was terminated with the will of the family. Postmortem examination confirmed the diagnosis.

Conclusion: Apert syndrome should be considered in the differential diagnosis when certain ultrasonographic findings such as abnormal craniofacial look or extremity abnormalities are encountered during prenatal examination.

Key words: 2-D ultrasonography and 4-D ultrasonography, Apert syndrome.

Giriş

Apert sendromu nadir görülen, konjenital bir malformasyon sendromu olup, progresif kutanöz ve kemik sindaktili, midfasiyal hipoplazi ve kraniyosinostozis triadı ile karakterizedir. İlk olarak Whearon tarafından 1894 yılında tanımlanmıştır ve 1906 yılında Apert tarafından geniş olarak revize edilmiştir.^[1] Bu sendromun prevalansı 15.5 /1,000,000 (1/65,000) yenidoğanda olarak bildirilmekte olup, tüm kraniyosinostozis vakalarının %4.5'ini oluşturmaktadır.^[2-4] Fibroblast growth factor reseptör 2'yi (FGFR2) kodlayan genlerdeki mutasyon, bilinen olguların %97'sinde mevcuttur.^[2-4] İskelet anomalilerinin yanında değişik sıklıkta özellikle santral

sistemi gibi visseral malformasyonlar ve mental retardasyon tabloya eşlik eder.^[5] Bu olgu sunumundaki amacımız, prenatal ultrasonografide Apert sendromu tanısı konan bir olgu nedeniyle, Apert sendromunun ultrasonografik 2 boyutlu (2D) ve 4 boyutlu (4D) bulgularını bu konudaki literatür ile birlikte sunmaktır.

Olgu Sunumu

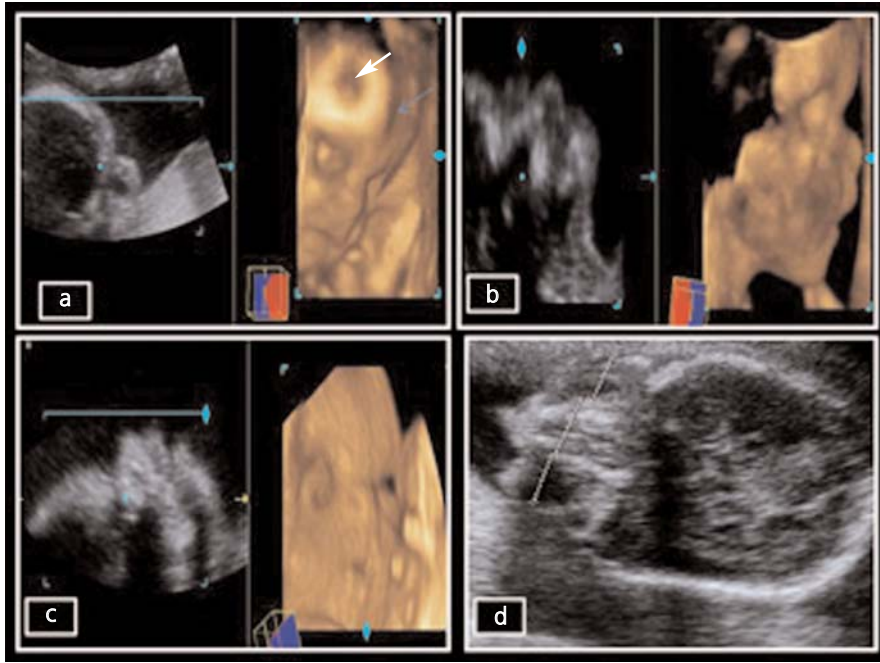
Olgumuz 29 yaşında, G2P1 olup, 23. haftada yapılan sonografide Apert sendromu ön tanısı ile kliniğimize refere edilmiştir. Yapılan ultrasonografide, kraniyosinostozis, hipertelorizm, frontal bossing, burun kökü basıklığı (Şekil 1), el ve ayaklarda sindaktili (Şekil 2) ve

Yazışma adresi: Dr. Hakan Çoksüer, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.
e-posta: coksuer@gmail.com

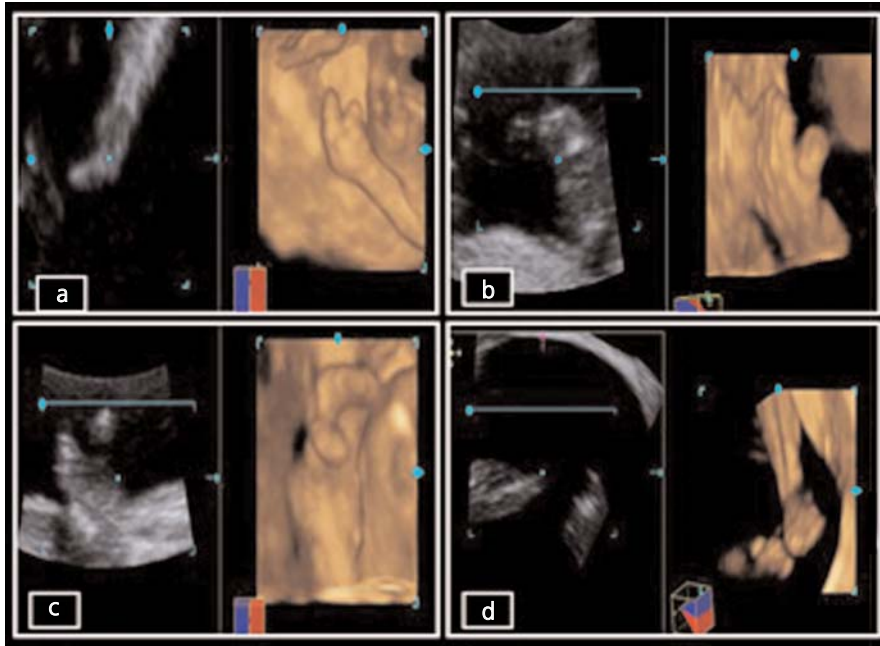
Geliş tarihi: Eylül 7, 2011; **Kabul tarihi:** Aralık 20, 2011

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120201003
doi:10.2399/prn.12.0201003
Karekod (Quick Response) Code:





Şekil 1. (a-d) Fetusun kraniyofasiyal 2D ve 4D görüntüleri. Görüntüler incelendiğinde koronal kraniyosinostozis (ok), frontal *bossing* (ok başı) ve deprese nazal *bridge* görülmekte, 2D ile karşılaştırıldığında görüntüler arasındaki büyük fark net olarak izlenebilmektedir. [Bu şekil, derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevrimiçi sürümünde renkli görülebilir]



Şekil 2. Ekstremitte anomalilerinin 2D ve 4D görüntüleri. (a-c) Üst ekstremitte görüntüleri. Ellerdeki *'mitten hand'* görülmektedir. (d) Alt ekstremitte (ayak) görüntüleri. [Bu şekil, derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevrimiçi sürümünde renkli görülebilir]

orta derecede ventrikülomegali saptanmıştır (Şekil 3). Bu bulguların 2D ve 4D görüntüleri alınmıştır. Bu bulgular eşliğinde ailenin de isteği ile terminasyona karar verilmiş olup, fetusun postmortem incelemesinde bu bulgular teyit edilmiştir.



Şekil 3. Sınırdaki ventrikülomegali görüntüsü.

Tartışma

Apert sendromu klasik olarak koronal kraniyosinostozis, midfasial hipoplazi ve el ve ayaklarda simetrik kemik sindaktili triadı olarak karakterize olup, prevalansı bir milyon canlı doğumda 15 olgu olarak bildirilmektedir ve kraniyosinostotik sendromların %4.5'ini oluşturmaktadır. FGFR2'yi kodlayan genlerdeki mutasyon bilinen olguların %97'sinde mevcuttur.^[2-7] FGFR2'deki mutasyonlar otozomal dominant olmasına rağmen, olguların büyük çoğunluğu (%98) spermdeki de novo mutasyona bağlı olarak sporadiktir ve yeni mutasyonlara bağlı olarak oluşur.^[6,8] FGFR2'deki mutasyonlar, muhtemelen bu mutasyonların sıklığının artması nedeni ile paternal yaşla birlikte artar ve dolayısı ile Apert sendromu etiyolojisinde ileri paternal yaş önemlidir.^[8] Bu gendeki mutasyon diğer kraniyosinostozis ve iskeletel displazisi olgularında da görülür.^[9] Bu gendeki mutasyon sonucu hücre migrasyonundaki regülasyon, proliferasyon ve differansiyasyon bozulur ve sonuç olarak prematüre osteogenezis ve iskelet anomalileri oluşur. Kraniyal suturelardaki prematür füzyon sonucu oluşan kraniyal şekil bozuklukları ve el ve ayaklarda sindaktili tüm Apert sendromunu olgularında gözlenen anomalilerdir.^[6,7,9] Koronal sinostozis tüm Apert olgularında gözlenir ve en erken 19. haftada saptanır. Koronal suturelardaki prematür

füzyon Apert sendromunu diğer kraniyosinostozis olgularından ayırır. Sıklıkla lambdoid ve sagittal kraniyosinostozis gibi bozukluklar, frontal bossing gibi kafa şekil anomalilerine yol açar.^[9,10]

Literatürde bildirilen çeşitli anormallikler beyin, kraniyofasiyal, kardiyak, genitoüriner (%10), gastrointestinal (%1.5), obstetrik ve iskeletsel anomaliler olarak bildirilmiştir. Kraniyofasiyal anomaliler belirgin frontal bossing, düz oksiput, kısa düz burun, mikrognati ve yarık damaktır. Midface hipoplazi Apert olgularında klasik olarak karakterize olup, belirgin burun kökü basıklığı ile karşımıza çıkar. Diğer kraniyofasiyal anomaliler koanal stenosis, lens ektopisi, proptozis olarak bildirilmiştir. Kısalmış kemik orbitalar nedeniyle hipertelorizm, proptozis ve strabismus sıklıkla izlenir. Beyin-santral sinir sistemi lezyonları olarak, non-progresif ventrikülomegali (%48.5), komplet veya parsiyel korpus kallozum agenezisi (ACC), holoprosensefali, septum pellisidumun parsiyel yokluğu, posterior fossa anomalisi, artmış nukal kalınlık olarak bildirilmiştir.^[7,9,10] Korpus kallozum agenezisi ve ventrikülomegali Apert sendromu olgularında sıklıkla tanımlanan bulgulardır. Renier ve ark. 60 olguluk serilerinde komplet ACC oranını %5, parsiyel ACC oranını ise %45 olarak bildirmiştir.^[11] Sonuçta ventrikülomegali veya korpus kallozum agenezisinin prenatal tespit edildiği olgularda ek olarak Apert sendromunun da düşünülmesi önerilmektedir.

Kardiyak anomalilerin başlıcaları kardiyovasküler anomaliler ve hipoplastik sol kalp iken, genitoüriner anomaliler polikistik böbrek ve hidronefrozis olarak bildirilmiştir. Obstetrik anomaliler ise polihidroamniyostur.^[4-7] El ve ayaklardaki sindaktili bilateralidir.^[7,9,10] Sindaktili 'mitten hands' olarak bilinir ve bu sendromu diğer kraniyosinostozis olgularından ayırır. Olguların %97'sinde görülür.

Olgumuzda tespit edilen bulgular ise; anormal kafa şekil bozukluğu, kraniyosinostozis, frontal bossing, düz burun, ventrikülomegali, hipertelorizm, el ve ayaklarda sindaktili olarak saptanmıştır ve bu bulgular nedeniyle olgumuza Apert sendromu tanısı konmuştur. Apert sendromu riskli hastalarda birçok metod ile (ultrasonografi, moleküler test) erken saptanabilirken, tanı büyük çoğunluğunu oluşturan sporadik olgulardaki çeşitli non-spesifik sonografik bulguların bildirilmesi nedeniyle zordur ve tanıyı doğrulamak için ciddi sonografik inceleme gerekir.^[6,7,10] Olgumuzda rutin prenatal tarama sırasında saptanan birçok non-spesifik bulgunun detaylı incelenmesi sonucu tanıya gidilmiştir. Apert sendromunun prenatal sonografik tanısı, anormal kra-

niyal şekil bozukluğu, midfasial hipoplazi ve bilateral el ve ayaklarda sindaktili triadının saptanması ile konur. Oküler hipertelorizm ve eksorbitizm ek diğer önemli Apert sendromu özellikleri veya kraniyosinostozise eşlik eden diğer önemli özellikler olup, ultrasonografi sırasında alarm verecek özelliklerdir. Yüksek riskli ailelerin taranmasında hedef ultrasonografik izlem en erken 16-17. haftalarda ekstremitelerde 'mitten hand'ın ve 20. haftada da kraniyosinostozise ait değişikliklerin tespit edilmesidir.^[12,13] Bununla beraber kraniyal ve orbital şekil değişiklikleri, hipertelorizm ikinci trimestrin sonlarına doğru sıklıkla belirgin olmayıp, üçüncü trimesterde çok daha fazla belirgin hale gelmektedir.^[14] Olgumuzda da kraniyosinostozis ancak 23. haftadaki ultrasonografide saptanabilmiştir. İntrakraniyal anomaliler Apert sendromundaki kraniyal değişikliklerden önce olduğundan korpus kallozumun tam gelişmesinden önce bile teşhis edilebilir. Bu bulgular çok geniş spektrumda saptanabildiğinden, bu olgularda amniyosentezle karyotip analizi ile eşlik eden sitogenetik anomalilerin değerlendirilmesi önerilmektedir.^[15] Her ne kadar korpus kallozum agenezisini komplet olarak 19-20. haftadan önce değerlendirmek mümkün olmasa da, lateral ventriküllerin değerlendirilmesi ve septum pellucidumun rutin ikinci trimester ultrasonografik değerlendirilmesi, prenatal olguların çoğunda gösterilen korpus kallozum agenezisinin erken değerlendirilmesinde önemli katkı sağlayacaktır.^[6,10] Yine fetal ellerin detaylı değerlendirilmesinin, standart obstetrik değerlendirme içinde yer almasa bile, ventrikülomegali veya korpus kallozum agenezisi gibi yüksek riskli olgularda yapılması faydalı olacaktır. Olgumuzda da ventrikülomegali saptanmıştır. İkinci trimesterde parmakların değerlendirilmesi zor olsa da yapılabilir ve Apert veya Pfeiffer gibi bir çok kraniyosinostozis sendromu ve diğer anomalilerin saptandığı olgularda hedef taramada yol göstererek tanı koydurabilir.^[16] Kötü prognoz taşıdığından Apert sendromunun, diğer daha iyi prognoza sahip Pfeiffer sendromu benzeri diğer kraniyosinostozis olgularından ayrılması önemlidir. Özellikle ekstremitelerin değerlendirilmesi bu ayırımın yapılmasında önem taşır. Yine kraniyofasiyal yapıların net değerlendirilmesi her zaman 2D ultrasonografi ile tam olarak yapılamayabilir. Özellikle kraniyosinostozisin net olarak değerlendirilmesi önemlidir. Olgumuzda 4D ultrasonografi ile bu yapılar normal ultrasonografideki görüntü ile kıyaslanamayacak şekilde tam olarak gösterilmiştir. Görüntüler incelendiğinde, tam anatomik görünümün elde edildiği görülecektir. Literatür incelendiğinde Apert sendromunun 4D görüntüleri ile ilgili bir

yayın bulunmamıştır. Ancak Apert sendromunun tanısında 3D görüntüleme ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınların incelenmesinde, normal ultrasonografi ile karşılaştırılmayacak şekilde hem kraniyofasiyal hem de ekstremitelere ait anomalilerin net olarak gösterildiği görülecektir. Bu yayınlarda Apert sendromunun diğer olgulardan ayırımında 3D görüntüleme yöntemlerinin iyi bir yol olacağı belirtilmiştir.^[13,17] Ultrasonografik özellikler tanı koymak için yeterli olsa da moleküler testler ile doğrulanması yapılabilir. Olguların %98-99'unda FGFR2 2 geninde mutasyon olduğu bilinmektedir ve tanı bu mutasyonların saptanması ile doğrulanır.^[18] Her ne kadar moleküler tanı, şüphelenilen olgularda tanı koydurucu olsa da daha önce etkilenmiş çocukları olmayan olgularda, şüpheli prenatal bulguların saptanması üçüncü trimester kadar gecikmiş olabilir. Bu nedenle ultrasonografik bulguların daha önce saptanması ön plana çıkmaktadır. Olgumuzda ultrasonografik bulgular tanı için yeterli olmuştur. Moleküler tanı ise halen ülkemizde yapılmamaktadır.

Sonuç

Apert sendromu bir çok spesifik ultrasonografik bulguları içeren bir sendromdur. Prenatal dönemdeki olgularda tanı konulmasının birinci basamağı, bazı bulgular (anormal kraniyofasiyal görünüm, ekstremit anomalileri) gibi durumlarda Apert sendromunu akılda tutarak detaylı sonografik incelemelere geçmektir. Prenatal ultrasonografide, özellikle yüz anomalileri ve ekstremit anomalileri gibi spesifik bulgularla seyreden sendromların tanısında 4D ultrasonografi önemli avantajlar sağlamaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Apert M. De l'acrocephalosyndactylie. Paris-Bull Mem Soc Med Hop 1906;23:1310-3.
2. Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, et al. Birth prevalence study of the Apert syndrome. Am J Med Genet 1992;42:655-9.
3. Chang CC, Tsai FJ, Tsai HD, Tsai CH, Hsieh YY, Lee CC, et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. Prenat Diagn 1998;18:621-5.
4. Athanasiadis AP, Zafrakas M, Polychronou P, Florentin-Arar L, Papasozomenou P, Norbury G, et al. Apert syndrome: the current role of prenatal ultrasound and genetic analysis in diagnosis and counselling. Fetal Diagn Ther 2008;24:495-8.

5. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993;45:758-60. 0
6. Quintero-Rivera F, Robson CD, Riess RE, Levine D, Benson C, Mulliken JB, et al. Apert syndrome: what prenatal radiographic findings should prompt its consideration? *Prenat Diagn* 2006;26:966-72.
7. Skidmore DL, Pai AP, Toi A, Steele L, Chitayat D. Prenatal diagnosis of Apert syndrome: report of two cases. *Prenat Diagn* 2003;23:1009-13.
8. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet* 2003;73:939-7.
9. Hansen WF, Rijhsinghani A, Grant S, Yankowitz J. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:127-30.
10. Patel B, Suchet I. Postmortem computed tomography in a case of Apert syndrome correlation with conventional autopsy and prenatal ultrasound. *Ultrasound Q* 2010;26:249-53.
11. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerah M, Marchac D. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *Neurosurgery* 1996;85:66-72.
12. Narayan H, Scott IV. Prenatal ultrasound diagnosis of Apert's syndrome. *Prenat Diagn* 1991;10:187-92.
13. Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Amiel J, Simon I, Aubry MC, Lemerrer M, et al. Prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome: a sequential diagnostic approach combining three-dimensional computed tomography and molecular biology. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:10-2.
14. Pooh RK, Nakagawa Y, Pooh KH, Nakagawa Y, Nagamachi N. Fetal craniofacial structure and intracranial morphology in a case of Apert syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:274-80.
15. Weber B, Schwabegger AH, Vodopiutz J, Janecke AR, Forstner R, Steiner H. Prenatal diagnosis of Apert syndrome with cloverleaf skull deformity using ultrasound, fetal magnetic resonance imaging and genetic analysis. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:51-6.
16. Reiss RE, Foy PM, Mendiratta V, Kelly M, Gabbe SG. Ease and accuracy of evaluation of fetal hands during obstetrical ultrasonography: a prospective study. *J Ultrasound Med* 1995;14:813-20.
17. Boog G, Le Vaillant C, Winer N, David A, Quere MP, Nomballais MF. Contribution of tridimensional sonography and magnetic resonance imaging to prenatal diagnosis of Apert syndrome at mid-trimester. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:20-3.
18. Ferreira JC, Carter SM, Bernstein PS, Jabs EW, Glickstein JS, Marion RW, et al. Second-trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:426-30.



Tekrarlayan letal multipl piterjium sendromu: Prenatal ultrasonografik ve postmortem bulguları

Cihangir Mutlu Ercan, Sertaç Esin, Hakan Çoksüer, Özcan Özkan, İbrahim Alanbay, İskender Başer

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Multipl piterjium sendromları (MPS), birçok konjenital anomali ile karakterize olup, tipik olarak özellikle boyun, dirsek ve diz eklemlerinde piterjiumların görüldüğü ve eklem kontraktürlerine bağlı fetal hareketlerin kısıtlandığı bozuklukları kapsar. Bu tablonun letal formları sıklıkla multipl fetal anomaliler ile kendini gösterir. Tekrarlayan bir MPS olgusunu; hastanın soyağacı, ultrasonografik ve otopsi bulguları ile tartışmayı hedefledik.

Olgu: 29 yaşında G5 P4, tekrarlayan MPS tanısı ile 20. gebelik haftasında gebeliği sonlandırılan olguyu sunmaktayız.

Sonuç: Tekrarlayan orta trimester gebelik kayıplarının çok nadir bir nedeni olan MPS, otozomal veya X'e bağlı resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Tekrarlayan MPS olgularının değerlendirilmesinde, genetik konsültasyon ile soyağacı analizlerinin yapılması en önemli basamaklardır. Bu sendromun altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına yönelik yapılan araştırmalar ümit vaat edici olsa da, obstetrik ultrasonografi halen tanıda altın standart tekniktir.

Anahtar sözcükler: Letal multipl piterjium sendromu, LMPS, kutanöz pterjium, eklem kontraktürleri.

Recurrent lethal multiple pterygium syndrome: prenatal ultrasonographic and postmortem findings

Objective: Multiple pterygium syndrome (MPS) covers a disorders characterized by multiple congenital anomalies typified by pterygia of the neck, elbows, and knees and associated with limited fetal movement and joint contractures. The lethal forms of this condition frequently exhibit multiple fetal abnormalities. We aimed to discuss a recurrent MPS case with the patient's pedigree, ultrasonographic and postmortem findings.

Case: We are presenting a 29-year-old, gravida 5 para 4 woman with a diagnosis of recurrent MPS whose pregnancy was terminated on her 20th gestational week.

Conclusion: MPS is found to be a rare cause of recurrent midtrimester pregnancy losses in which the inheritance may be autosomal or Xlinked recessive. Genetic counseling and pedigree analysis are the important steps in the evaluation of recurrent MPS subjects. Although researches for the understanding of the underlying mechanisms of this syndrome are promising, obstetric ultrasound is still the gold standard diagnostic technique.

Key words: Lethal multiple pterygium syndrome, LMPS, cutaneous pterygia, joint contractures.

Giriş

Fetal akinezi deformasyon sekansı (FADS) fetal hareketleri engelleyen herhangi bir nedene bağlı ortaya çıkabilir ve genetik, çevresel faktörler tarafından tetiklenir.^[1,2] Multipl piterjium sendromu (MPS) fenotipik ve genetik olarak heterojen bir hastalık olup prenatal dönemde; letal ve non-letal (Escobar) olmak üzere iki tipe ayrılır.^[3] Letal multipl pterjium sendromu (LMPS), birden çok pterjiumlar (perde oluşumu), bo-

yun, dirsek ve dizlerde fleksiyon kontraktürleriyle karakterize fetal hareket bozukluğudur. Bu sendrom aynı zamanda fetal hidrops, kistik higroma, çarpık ayak (club foot), intrauterin gelişme geriliği (IUGR), hipoplastik akciğerler ve yüz anomalileri gibi diğer anomalilerle de birtelikelik gösterebilir. Nadir de olsa, tekrarlayan ikinci trimester düşüklere neden olabilir.^[4] Kalıtsal geçiş, en sık otozomal resesif olarak bildirilmiş olsa da, otozomal dominant veya X kromozomuna bağlı ge-

Yazışma adresi: Dr. Hakan Çoksüer, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.
e-posta: coksuer@gmail.com

Geliş tarihi: Temmuz 21, 2011; **Kabul tarihi:** Aralık 20, 2011

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120201004
doi:10.2399/prn.12.0201004
Karekod (Quick Response) Code:



çiş de rapor edilmiştir.^[5] Fetal asetilkolin alt ünitelerindeki^[1] homozigot mutasyonlar fetal akinezi gelişmesine ve sonrasında LMPS ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu mekanizmalar her ne kadar genetik analiz ile prenatal tanı koyma olasılığını gündeme getirmiş olsa da, günümüzde bu halen mümkün görünmemektedir. Bu nedenle LMPS prenatal tanısı, ancak aile anamnezi, soyağacı analizi ve obstetrik ultrasonografi (USG) bulgularına göre konulabilmektedir. Bu vaka sunumunda, tekrarlayan bir LMPS olgusu, ikinci trimester ultrasonografik görüntüleri ve otopsi bulgularıyla birlikte anlatılmaktadır.

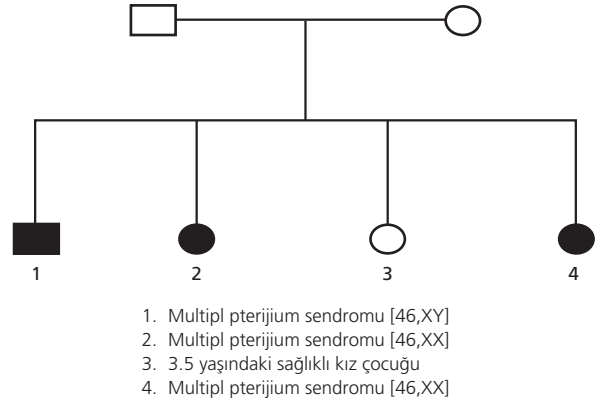
Olgu Sunumu

Yirmidokuz yaşında G5, P4 olan olgumuz gebeliğinin 20. haftasında bir üçüncü basamak sağlık teşkili olan üniversite hastanemiz, yüksek riskli gebelik ünitesine başvurmuştur. Aile anamnezlerinden anne ve babanın sağlıklı oldukları ve akraba bağları bulunmadığı anlaşılmıştır. Hastanın ilk gebeliği 24. gestasyonel haftada (GH) ölü doğumla sonuçlanmış ve otopsi raporu dirsek ve dizlerde perde oluşumlar gösteren, çarpık ayak deformiteli, hidropik erkek fetüs olarak bildirilmiştir. Hastanın ikinci gebeliği bir yıl sonrasında gerçekleşmiştir. Bu gebelikte uygulanan amniyosentez sonucu normal karyotip olarak rapor edilmiş olan olgunun gebeliği 20. GH' da tekrar ölü doğum ile sonuçlanmıştır. Otopsi raporu ilk fetüs sonucuna benzer olup, ilaveten kifoskolyoz deformitesi saptanıldığı da bildirilmiştir. Hastamız dört yıl sonrasında gerçekleşen 3. gebeliğinden sağlıklı term bir kız bebek doğurmuştur. Olgu iki yıl sonra 4. kez gebe kalmış ve bu gebeliği de 26. GH' da ölü doğumla sonuçlanmıştır. Yapılan postmortem incelemede kız fetüste boyun, dirsek ve dizlerde perde oluşumlar saptanıldığı hasta anamnezinden anlaşılmıştır. Ancak bu aşamada hastanın 3 ve 4. gebeliklerinde antenatal bakım almamış olduğunu belirtmek gerekir. Bir yıl sonunda beşinci kez gebe kalan olgu kliniğimize 11. GH' da sevk edilmiş olmasına rağmen ancak 20. GH' da hastanemiz maternal-fetal tıp ünitesine başvurmuştur. Olgudan başlangıçta genetik konsültasyon istenilmiş ve yapılan soyağacı analizinden otozomal resesif geçişli hastalığa sahip olduğu anlaşılmıştır (**Şekil 1**). Yapılan obstetrik ultrasonografi de tek, canlı, 18 hafta ile uyumlu fetal biyometriye sahip fetüs izlenmiştir. Hidrops fetalisle uyumluluk gösteren yumuşak doku ödemi saptanmıştır (**Şekil 2a ve b**). Fetal boyun kısa ve geniş olup göğüste daralma ve deformasyon, pulmoner hipoplazi ve plevral effüzyon bulguları

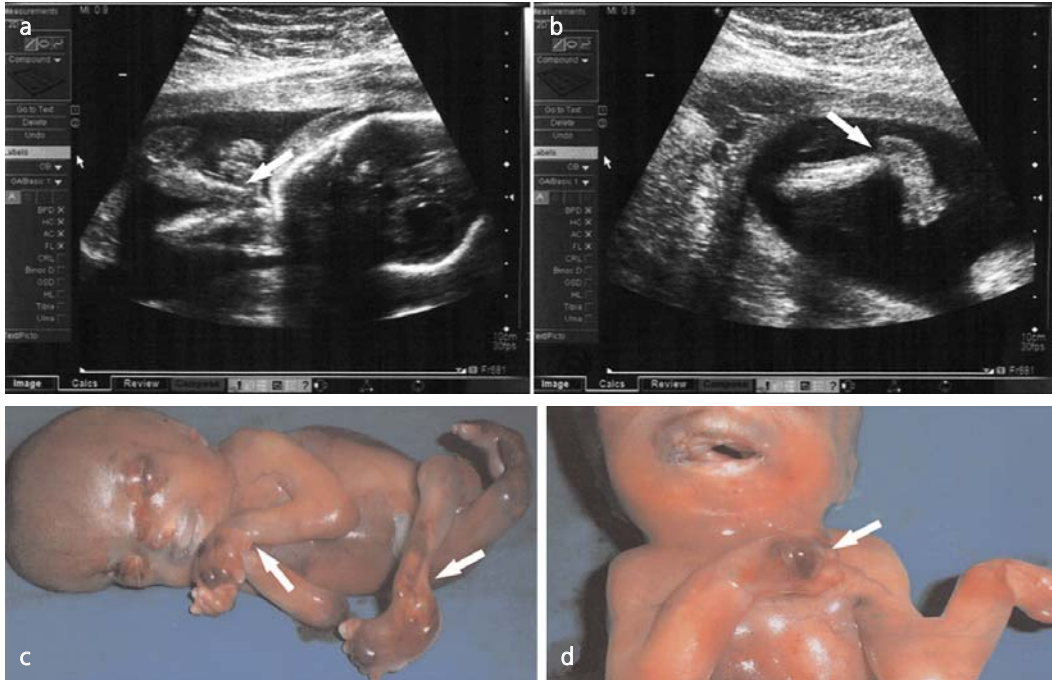
ları saptanmıştır (**Şekil 2c ve d**). Amniotik sıvı indeksi polihidramniotik seviyede olup fetal asit bulgusuna rastlanılmamıştır. El ve ayakların postürü anormal olarak gözlenmiş ve yapılan 30 dakikalık değerlendirme süresince herhangi bir fetal hareket izlenmemiştir. Üst ve alt ekstremiteler fikse, fleksiyonda ve kısalmış olarak gözlenmiştir. Ayaklarda çarpık ayak deformitesi saptanmıştır (**Şekil 3a ve b**). Tüm bu bulgular ışığında olgu rekürren LMPS olarak değerlendirilmiştir. Gebeliklerinin durumu hakkında aile detaylı olarak bilgilendirilmiştir. Gebeliklerinin sonlandırılmasını talep eden olgunun durumu, multidisipliner oluşturulan klinik konseyinde tartışılarak terminasyon kararı alınmıştır. Misoprostol ile doğum eylemi indüklenmiş ve anomali, ölü, erkek fetüs doğurtulmuştur. Postmortem fetal değerlendirmede başta: mikrognoti, küçük ağız, basık burun kökü, hipertelorizm, epikantal katlantı, skalp ödemi, düşük yerleşimli kulak ve kısa boyun saptanmıştır (**Şekil 3c**). Üst ve alt ekstremitelerde pterijium ile birlikte fleksiyon kontraktürleri (**Şekil 3c ve d**) ve bilateral yumru ayak (talipes equinovarus) saptanmıştır. Ailenin isteği doğrultusunda iç organlara yönelik fetal otopsi yapılmamıştır. Olgunun fetal karyotipleme sonucu ise 46-XY olarak rapor edilmiştir.

Tartışma

Multipl pterijium sendromlarından ölümcül olan LMPS, intrauterin gelişme kısıtlılığı, multipl pterijiumlar ve şiddetli eklem sertliği (artrogripoz), fetal akineziye yol açan fleksiyon kontraktürleri ile seyreden otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın şiddetli olduğu olgularda cilt altı ödem, kistik higroma



Şekil 1. Ailenin soyağacı analizinde, tekrarlayan multipl pterijium sendromu otozomal resesif kalıtım göstermektedir.



Şekil 2. (a) Üst ekstremitelerde bileklerde fleksiyon deformitesi (ok) ve (b) ayakta talipes deformitesi (ok). (c) Postmortem incelemede saptanan mikrognati, küçük ağız, burun kökünde yassılaşıma, hipertelorizm, epikantal katlantılar, skalp ödemi, düşük yerleşimli kulaklar ve kısa boyun bulguları ile ekstremitelerdeki fleksiyon deformitesi (oklar). (d) Ön kolda eklem kontraktürleriyle ilişkili subkutanöz pterijium (perde) oluşumu (ok). [Bu şekil, derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevrimiçi sürümünde renkli görülebilir]

ve akciğer hipoplazisi ile birliktelik gösteren fetal hidropsa yol açabilir.^[3,5] Bu genetik bozukluk fetal hareket kaybıyla başlayan ve sonrasında eklemlerde kontraktür gelişmesi ve multiple anomaliler ile sonuçlanan bir gidişat izler. Bu durum hidrops fetalisle sonuçlanan lenfatik obstrüksiyon sekansıyla da birliktelik gösterebilir.^[6] Bu sendrom intrauterin veya doğumdan hemen sonra ölümlerle sonuçlanabilir.^[7] MPS, kalıtsal olarak X kromozomuna bağlı aktarılabilmekle beraber; çoğu olguda otozomal resesif geçiş izlenmektedir. Dolayısıyla LMPS' de kesin tanı konulması mevcut ve sonraki gebelikler için büyük önem taşır. LMPS' de sıklıkla rastlanılan USG bulguları fetal ekstremiteler hareketlerinin olmayışı, ekstremiteler eğilmeleri (fleksürleri), hidrops fetalis ve kistik higromadır. Bunlara ek olarak IUGR, akciğer ve kardiyak hipoplazi, diafragmatik herni, hidronefroz, serebral anomaliler, polihidroamniyoz, hipertelorizm ve düşük yerleşimli kulakların eşlik ettiği anormal yüz görünümü, intestinal anomaliler ve iskelet anomalileri de birlikte bulunabilir.^[8] Kistik higroma LMPS' nin önemli ve bir erken dönem bulgusudur.^[9] Literatürde bildirilmiş olan vaka sunumlarının çoğu iki

veya üçüncü trimester olgular olup,^[6,8,10] özellikle rekürrens gözlenen hastalarda ilk trimesterde yapılacak dikkatli inceleme ile tanı konulması mümkündür.^[11] Fetüsün bu sendroma yakalanma riski kalıtım paternine göre değişiklik göstermektedir. Dolayısıyla bu olgularda kapsamlı bir genetik çalışma yapılması mutlaka gerekmektedir.

Michalk ve ark. fetal asetilkolin reseptörlerinde ortaya çıkan aşırı veya tam bir bozukluğun LMPS'ye neden olabileceğini ortaya koymuşlardır (1). Embriyonel asetilkolin G reseptör subuniti (CHRNA1) resesif mutasyonları, hem letal hem de non-letal LMPS'ye neden olabilmektedir.^[3,12] Vogt ve ark. 15 olguluk LMPS olgusunda yaptıkları araştırmada CHRNA1, CHRNB1 veya CHRND mutasyonlarına rastlamamış, ancak letal fetal akinezi sekansı saptanan bir ailede homozigot RAPSIN çerçeve kayma mutasyonu bildirmişlerdir.^[3] Bu bilgi LMPS' nin patogenezinin anlaşılmasında ve daha erken tanı konulmasında hatta implantasyon öncesinde bile genetik tanı konulması için bazı yöntemlerin geliştirilmesinde büyük olanaklar sağlayabilir. Olgular



Şekil 3. (a) Hidrops fetalisle uyumlu belirgin skalp ödemi. (b) Transvers görüntüde subkutanöz ödem varlığı. (c,d) Pulmoner hipoplazi ve sağ pleval efüzyon.

muza ailenin daha ileri değerlendirme talebinin olmaması ve genetik laboratuvar imkanlarımızın kısıtlılığı nedenleriyle tariflenen genetik mutasyonların gösterilmesi mümkün olmamıştır. Bizim olgumuzun soyağacı analizinde (Şekil 1) otozomal resesif bir kalıtım gösterilmiştir ve bu sayede anne ve babanın sessiz taşıyıcı oldukları belirlenmiştir. Soyağacı incelemesi sayesinde hekimin aileye daha iyi bir genetik danışmanlık vermesi sağlanabilir. MPS, kalıtım paterninden bağımsız olarak genetik bir hastalık olduğundan, yakalanma ihtimalini engelleyebilecek bir yöntem en azından şimdilik bulunmamaktadır. Sperm bağışi yöntemi ailelere tavsiye edilebilecek bir yöntem olmasına karşın, birçok aile için kabullenilemeyecek bir uygulama olarak gözükmektedir.

Sonuç

Genetik bilimindeki gelişmeler, gelecekte bazı girişimsel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde umut ve-

rici olsa da, bugün için multiple pterijum sendromlarının prenatal tanısında obstetrik ultrasonografi altın standart değerini korumaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Michalk A, Stricker S, Becker J, Rupps R, Pantzar T, Mieretus J, et al. Acetylcholine receptor pathway mutations explain various fetal akinesia deformation sequence disorders. *Am J Hum Genet* 2008;82:464-76.
2. Parlakgümüş HA, Tarım E. Fetal akinezi / hipokinezi deformasyon sekansı (FADS): iki ve üç boyutlu ultrason bulguları. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18:336-9.
3. Vogt J, Harrison BJ, Spearman H, Cossins J, Vermeer S, ten Cate LN, et al. Mutation analysis of *CHRNA1*, *CHRN1*, *CHRN2*, and *RAPSN* genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 222-7.
4. Lockwood C, Irons M, Troiani J, Kawada C, Chaudhury A, Cetrulo C. The prenatal sonographic diagnosis of lethal

- multiple pterygium syndrome: a heritable cause of recurrent abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:474-6.
5. Türkmen M, Süleymanova D. Multipl pterijium sendromu: bir olgu sunumu. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1999;24:24-6.
 6. Moerman P, Fryns JP, Cornelis A, Bergmans G, Vandenberghe K, Lauweryns JM. Pathogenesis of the lethal multiple pterygium syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35:415-21.
 7. Martin NJ, Hill JB, Cooper DH, O'Brien GD, Masel JP. Lethal multiple pterygium syndrome: three consecutive cases in one family. *Am J Med Genet* 1986;24:295-304.
 8. Hertzberg BS, Kliewer MA, Paulyson-Nunez K. Lethal multiple pterygium syndrome: antenatal ultrasonographic diagnosis. *J Ultrasound Med.* 2000;19:657-60.
 9. Witters I, Moerman PH, Van Assche FA, Fryns JP. Cystic hygroma colli as the first echographic sign of the fetal akinesia sequence. *Genet Couns* 2001;12:91-4.
 10. Gundogan M, Fong K, Keating S, Pierre-Louis J, Chitayat D. First trimester ultrasound diagnosis of lethal multiple pterygium syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:466-470.
 11. Bhargava N, Upreti L, Bhargava SK, Jain L. Case report: antenatal ultrasound diagnosis of multiple pterygium syndrome. *Ind J Radiol Imag* 2002;12:555-8.
 12. Morgan NV, Brueton LA, Cox P, Greally MT, Tolmie J, Pasha S, et al. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNG) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;79:390-5.



Akardiyak ikizlikle komplike olmuş spontan monokoryonik ikiz gebelikte ardışık tedavi başarısızlığı

Ömer Yavuz Şimşek¹, Önder Çelik¹, Ercan Yılmaz¹, Ebru Çelik¹, Senem Arda Düz¹,
Serdar Ceylaner², Şevki Çelen³, Nuri Danişman³

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

²İntergen Genetik Tanı Merkezi, Ankara

³Dr. Zekai Tabir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Özet

Amaç: Akardiyak ikizlik ya da ikiz ters arteriyel perfüzyon (TRAP), monokoryonik çoğul gebeliklerin nadir bir komplikasyonudur ve monokoryonik ikizlerin birini etkiler. Bu yazıda sırasıyla lazer ablasyon ve intrafetal alkol enjeksiyonu uygulanan bir akardiyak ikiz gebelik sunulmuştur.

Olgu: Kliniğimize gebeliğin 18. gebelik haftasında başvuran 26 yaşında bir hasta tartışıldı. Ultrasonografide bir canlı verici fetus ve akardiyak ikiz eşi olan monokoryonik ikiz gebelik saptandı. Bir aylık ara ile lazer ablasyon ve intraumbilikal alkol enjeksiyonu uygulanmasına ve akardiyak fetusun kan akımı durdurulmasına karşın ilerleyen haftalarda verici ikiz kaybedildi.

Sonuç: Akardiyak fetusun kan akımının oklüzyonunda alkol enjeksiyonu basit bir yöntem olmasına rağmen bu yöntem alkol transfüzyonunun yapısal olarak normal ikiz eşine geçmesi riski nedeniyle ilk cerrahi müdahale tercihi olarak seçilmemelidir.

Anahtar sözcükler: Monokoryonik ikiz gebelik, fetal tedavi, akardiyak.

Sequential therapy failure in a naturally conceived twin pregnancy complicated by reversed arterial perfusion

Objective: Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence is a rare complication of monochorionic multifetal gestation, and affects 1 of monochorionic twins. Here we present a case of acardiac twinning sequentially treated by laser umbilical insertion ablation and intrafetal alcohol injection.

Case: A 26-year-old woman admitted to our clinic in the 18th week of her pregnancy was presented. Ultrasonography showed a monochorionic twinning with a live pump fetus and an acardiac cotwin. Although laser ablation and intraumbilical alcohol injection therapies were commenced with onemonth interval and blood flow of acardiac fetus was ceased, late demise of the pump twin was developed.

Conclusion: Although alcohol injection is a simple method in blood flow occlusion of acardiac fetus, this method should not be preferred as the first surgical intervention option due to risk of alcohol transfusion structurally passing to normal other twin.

Key words: Monochorionic twins pregnancy, fetal therapy, acardiac.

Giriş

Akardia ya da ikiz ters arteriyel perfüzyon (TRAP) monozygotik ikiz, üçüz, hatta beşiz gebeliklerde ortalama 35,000 doğumda bir görülen nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Akardiyak ikizlik sadece monokoryo-

nik gebeliklerde oluşur ve monokoryonik ikiz gebeliklerin yaklaşık %1'ini komplike eder. Akardiyak ikiz gebelikte genellikle kalp yetmezliği gelişen bir verici ikiz ve akardiyak, verici ikiz eşinden gelen vasküler (genellikle arterial-arterial ve venöz-venöz) anastomozlardan per-

Yazışma adresi: Dr. Ömer Yavuz Şimşek, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya.
e-posta: dryavuzsimsek@yahoo.co.uk

Geliş tarihi: Eylül 21, 2011; **Kabul tarihi:** Aralık 20, 2011

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120201005
doi:10.2399/prn.12.0201005
Karekod (Quick Response) Code:

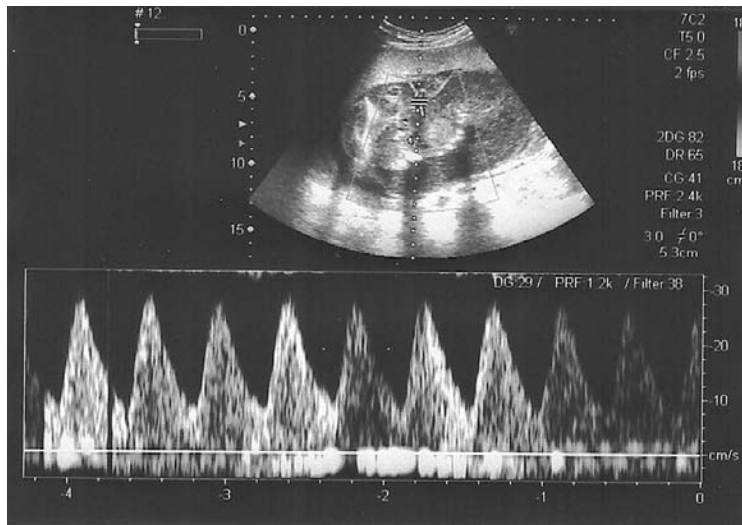


füze olan alıcı ikiz eşi bulunmaktadır.^[1,2] Bu deoksijenize arterial kan alıcı ikize umbilikal arterleriyle ulaşır ve tercihen iliak damarlara gider. Böylelikle sadece alt gövde perfüze olur ve genellikle zayıf olan ya da hiç olmayan kalp ve üst gövde gelişimi ile ilişkilidir. Antenatal tanı ultrason ile akardiyak fetüs ve eşlik eden normal ikiz eşinin görülmesi ile konulabilir. Anomalili ikiz eşi şekilsiz bir kitle olarak görülür. Alt ekstremiteler ve alt gövde tipik olarak tamamen gelişmişken üst gövdede ise ciddi anormallikler izlenir. Kalp genellikle yoktur ya da rudimenterdir ve olguların yaklaşık yarısında tek umbilikal arter vardır. Umbilikal arter yapılan Doppler çalışmalarında fetal perfüzyonun retrograd paterni gösterilebilir.^[3,4] Tedavi edilmezse verici ikiz eşi olguların %50 ila %75'inde esas olarak polihidramnios, preterm doğum ve konjestif kalp yetmezliğinden ölür.^[5,6] İkizler arasındaki vasküler bağlantının engellenmesi verici ikizin perinatal sonucunu iyileştirir. Buna karşın akardiyak ikiz gebelikte belirlenmiş bir tedavi uygulama şeması bulunmamaktadır. Bu yazıda bir aylık aralıklarla ardışık olarak cerrahi müdahale uygulanması sonrası geç dönemde verici ikizin ölümü ile sonuçlanan akardiyak ikiz gebelik ve takibi sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yirmialtı yaşında, gravida 4, parite 3 olan hasta 18. gebelik haftasında yüksek riskli gebelik departmanımıza akardiyak ikiz gebelik tanısı ile kabul edildi. Hasta-

nın medikal ve obstetrik hikayesi önemsizdi. Ultrason ile 18 haftalık canlı verici ikiz eşi fetüs, akardiyak ikiz eşi ve polihidramnios izlendi (akardiyak asefalik tip) (Resim 1). İki gestasyonel kese arasında ince ve komplet bir membran mevcuttu. Verici ikiz eşi makat prezentasyonda idi, fetal anotomisi normaldi. Akardiyak ikiz eşinde ise bariz anatomik anomaliler mevcuttu. Toraks şekilsizdi, tanımlanamayan kalp yapıları ve toraksın üzerinde fetal kafatası tanımlanamadı. Verici ikiz eşinin tahmini fetal ağırlığı 226 g ve alıcı ikiz eşinin tahmini fetal ağırlığı 200 g idi. Doppler incelemede akardiyak ikizin umbilikal arterlerindeki kan akımının yönü ters istikametteydi ancak verici ikiz eşinin hemodinamisi normaldi. Tanının doğrulanmasının ardından hasta gebeliğin zayıf prognozu konusunda bilgilendirildi. Hasta ile görüşme sonrasında hasta verici ikiz eşi ile alıcı ikiz eşi arasındaki bağlantıyı sağlayan damarlara lazer ablasyon uygulanması için tersiyer perinatal merkeze refere edildi. Ablasyon prosedürü gebeliğin 22. haftasında uygulandı. Ancak akardiyak fetüsün dolaşımının durmadığı ve başarısız ablasyon tanısı kondu. Aile bu konu hakkında bilgilendirildi ve intra-fetal alkol enjeksiyonu için her iki ebeveynenden yazılı aydınlatılmış onam alındı. Prosedür devamlı ultrason kontrolü altında yapıldı. Akardiyak ikiz eşinin abdomenine giriş yapan ana damarı ayırt edebilmek için renkli Doppler kullanıldı, hedef damara 20 Gauge spinal iğne ile girildi. Karyotip için kan örnekleme sonrasında akardiyak ikizin tek umbilikal arterinin intraabdominal seg-



Resim 1. 18. gebelik haftasında akardiyak ikizin Doppler ultrasonografi ile gösterilen kan akımı.

mentine 23. gebelik haftasında 2.0 ml saf alkol enjekte edildi ve dolaşımın durduğu izlendi (**Resim 2**). Fetal karyotip normal 46, XY olarak saptandı. Erken postoperatif period sorunsuz geçti. Gebeliğin takibinde 27. haftada verici ikizin ani ölümü saptandı. Gebelik iki doz şeklinde toplamda 800 mcg mizoprostol ile indüksiyon ile sonlandırıldı. 625 g erkek verici ikizeşi, 325 g erkek akardiyak fetüs ve 389 g tek hidropik plasenta vajinal yolla doğurtuldu. Verici fetüste aşikar konjenital malformasyon saptanmadı. Akardiyak ikiz eşinin üst gövdesi yumuşak bir kitleden ibaretti. Baş ve üst ekstremiteler yoktu (**Resim 3**). Sağ ayakta 5 parmak ve sol ayakta 3 parmak mevcuttu. Alt spinal kolon ve alt ekstremiteler kemikleri normal görünümdeydi. Her iki fetüsten genetik analiz için örnekler alındı ve her ikisi de otopsiye gönderildi. Akardiyak ikiz eşinin otopsisinde torasik organlar yokluğu, spinaların alt kısımlarında kemiksi çıkıntılarının varlığı ve bilateral böbrekler, bilateral böbreküstü bezleri ve kalın barsakların küçük bir kısmının varlığı bildirildi. Verici ikiz eşinin otopsi fenotipik olarak normal erkek fetüs olarak bildirildi. Verici ikizin karyotipi 46, XY idi. Plasantanın histopatolojisi monokoryonik diamniotik ikiz gebelik ile uyumluydu. Hastanın postpartum takibi normal seyretti.

Tartışma

Akardiyak monokoryonik ikiz gebeliklerde tedavinin hedefi yapısal olarak normal olan verici ikizi mümkün olduğunca büyümektir. Akardiyak ikiz dolaşımını

nın verici ikiz eşinin kalbi ile sağlanması nedeniyle kardiyak yetmezlik primer problemdir. Akardiyak ikiz eşinin arterial perfüzyonunu bloke etmek için çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Bunların içinde histerotomi ile akardiyak ikiz eşinin alınması, bipolar koagülasyon, radyofrekans ablasyon, trombojenik materyallerin ultrason eşliğinde akardiyak ikiz eşinin umbilikal dolaşımına enjeksiyonu ve fetoskopi eşliğinde vasküler anastomozların oklüzyonu sayılabilir. Diğer yandan Malone ve ark. kötü prognostik faktörlerin yokluğunda (ikiz ağırlık oranı >0.70 , verici ikiz eşinin artmış ventriküler output'u, artmış kardiyotorasik oran, konjestif kalp yetmezliği, verici ikizin ağırlığında hızlı artış ve polihidramnios) seri ultrasonografik değerlendirmelerle bekleme tedavisini öne sürmüşlerdir.^[7] Bu olguda ikizlerin ağırlıkları oranı 0.88 idi ve polihidramnios antenatal tanıda tespit edilmişti. Cerrahi tedaviye hasta ile görüşülerek ve zayıf perinatal sonuçlar konusunda bilgilendirme yapılarak karar verildi. Akardiyak ikiz gebelikte verici ikiz eşi ile akardiyak/asefalik ikiz eşi arasındaki ağırlık farkı perinatal sonuçların öngörülmesinde temel unsurdur. Moore ve ark.'nın 49 olgudan oluşan vaka serisinde ikiz ağırlıklarının ortalama oranı 52 ± 24 bulunmuştur.^[4] Oran 70 'in üzerinde iken preterm doğum insidansı 90 ve konjestif kalp yetmezliği 30 oranındadır (70 'in altında iken sırasıyla 75 ve 10 bulunmuştur). Toplam perinatal mortalite 55 'tir ve primer olarak prematürite ile ilişkilidir. Ancak Sullivan ve ark., akardiyak ikiz olgularında perinatal mortaliteyi



Resim 2. Renkli Doppler ultrasonografi eşliğinde intrafetal alkol enjeksiyonu.



Resim 3. Akardiyak ikiz, verici ikiz ve monokoryonik plasentanın görünüşü. [Bu resim, derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevirimiçi sürümünde renkli görülebilir]

%10 olarak bildirmişlerdir. Sullivan ve ark. agresif cerrahi müdahaleye karşı çıkmakta ve serilerindeki olguların %40'ının akardiyak ağırlığının verici ikiz eşi ağırlığına oranı %5'den az olmasına rağmen konservatif yönetimi önermişlerdir.^[8] Akardiyak ikiz gebeliğin optimal cerrahi tedavisi sınırlı hasta sayısı ve karşılaştırılabilir çalışmaları azlığı nedeniyle halen bilinmemektedir. Fetoskopik kord ligasyonu dünyada sadece birkaç merkezde uygulanabilen, pahalı donanımlara ve tecrübeli operatörlere ihtiyaç duyan, %10 başarısızlık oranı ve beraberinde %30 preterm prematür membran rüptürü riski olan bir yöntemdir.^[9] Diğer yandan ultrason eşliğinde girişim tekniği herhangi bir merkezde yapılabilir, fetal kan örneklemesinin kolay olduğu, basit aletlerle ve düşük ücretli materyallere ihtiyaç duyan, uterus ve membranlara daha az travmatik olan bir yöntemdir. Akardiyak ikizlerin tedavisinde intrafetal alkol enjeksiyonunun kullanılması ilk olarak Holzgreve ve ark. tarafından raporlanmıştır.^[5] Ardından Sepulveda ve ark. akardiyak ikiz tedavisinde intrafetal alkol kemoklerozis konusunda en geniş seriyi sunmuşlardır.^[10] Onların serisinde prosedür ortalama 24.7 (aralık 20-32) gebelik haftasında uygulanmış ve tüm olgularda teknik olarak başarılı olunmuştur. Toplam yaşam oranı neonatal komplikasyon olmaksızın %63 olarak bulunmuştur. Ancak 3 vakada verici ikizin umbilikal damarlarında

tromboz gelişmiş ve hepsinde prosedürden sonra in utero ölüm gerçekleşmiştir (%36). Bu olguda hasta akardiyak ikiz eşinin perfüzyonunun obliterasyonu için tersiyer bir merkeze referans edilmiştir. İkiz radyofrekans ablasyonu uygulanmış ancak işlem başarısız olmuş ve akardiyak ikizin dolaşımının durmadığı takiplerinde anlaşılmıştır. Bir ay sonra saf alkol enjeksiyonu teknik zorluk olmaksızın başarı ile uygulanmıştır. Bu vakadaki verici ikiz eşinin geç ölümü alkol kemokleroz prosedürü ile ilişkilendirilmemiştir. İntrafetal alkol enjeksiyonu basit, maliyet koruyucu ve her perinatal merkezde uygulanabilecek bir prosedür olmasına rağmen teknik ile ilgili majör kaygı saf alkolün verici ikizin dolaşımına da karışabilme ihtimalidir. Bu hesaba katıldığında bu teknik kötü prognostik faktörleri olan gebeliklerde ilk tedavi seçeneği olarak dikkate alınmamalıdır.

Sonuç

Akardiyak monokoryonik ikiz gebeliklerde görülebilen ve morfolojik olarak normal olan verici ikizi riske atan nadir bir komplikasyondur. Müdahale kararı ile ilgili klinik ikilem hala çözülememiştir ve adım adım tedavi algoritması mevcut değildir. Bu yazıda öncelikle lazer ablasyon ile tedavi denenmiş ve 1 aylık ara sonrasında intrafetal alkol enjeksiyonu uygulanan akardiyak ikiz olgu-

su sunulmuştur. Bu olgudaki gibi akardiyak fetüsün kan akımının oklüzyonunda alkol enjeksiyonu basit bir yöntem olmasına rağmen bu yöntem alkol transfüzyonunun yapısal olarak normal ikiz eşine geçmesi riski nedeniyle ilk cerrahi müdahale tercihi olarak seçilmemelidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Sogaard K, Skibsted L, Brocks V. Acardiac twins: pathophysiology, diagnosis, outcome, and treatment. Six cases and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:53-9.
2. Van Allen MI, Smith DW, Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983;7:285-93.
3. Jelin E, Hirose S, Rand L, Curran P, Feldstein V, Guevara-Gallardo S, et al. Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:138-41.
4. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:907-12.
5. Holzgreve W, Tercanli S, Krings W, Schuierer G. A simpler technique for umbilical-cord blockade of an acardiac twin. *N Engl J Med* 1994;331:56-7..
6. Porreco RP, Barton SM, Haverkamp AD. Occlusion of umbilical artery in acardiac, acephalic twin. *Lancet* 1991;337:326-7.
7. Malone FD, D'Alton ME. Anomalies peculiar to multiple gestations. *Clin Perinatol* 2000; 27:1033-46.
8. 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.
9. Quintero RA, Reich H, Puder KS, Bardicef M, Evans MI, Cotton DB, et al. Brief report: umbilical-cord ligation of an acardiac twin by fetoscopy at 19 weeks of gestation. *N Engl J Med* 1994;330:469-71.
10. Sepulveda W, Corral E, Aiello H, Otaño L, Paredes R, Escobar MF, et al. Intrafetal alcohol chemosclerosis of acardiac twins: a multicenter experience. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:448-52.