

ISSN 1300-5251

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

Cilt 22 | Sayı 3 | Aralık 2014



Perinatal Tıp Vakfı
Türk Perinatoloji Derneği
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği
Yayın Organıdır

deomed®



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

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

Tanım

Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinatoloji Derneği ve Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği'nin bilimsel yayın organı olan Perinatoloji Dergisi, söz konusu kurumların çevrimiçi (*online*) yayımladığı ve hakemli bilimsel yayın organı olan Perinatal Journal'da (e-ISSN 1305-3124) yer alan makalelerin Türkçe sürümlerinin, eşzamanlı olarak hem basılı (p-ISSN:1300-5251) hem de çevrimiçi (e-ISSN:1305-3132) yayımlandığı bir bilimsel platformdur. Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere 4 ayda bir yayımlanır.

Başlıca özgün klinik ve deneysel araştırma makaleleri, olgu sunumları, derlemeler, editör ve görüş yazıları ile mektuplar içeren Perinatoloji Dergisi'nin okuyucu kitlesi perinatoloji uzmanları, kadın hastalıkları ve doğum uzmanları, radyologlar, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, ebeler, ultrasonografi ve diğer ilgili dalların uzmanlarından oluşmaktadır.

Amaç ve Hedef

Perinatoloji Dergisi'nin amaç ve hedefi, perinatoloji ile ilgili konularda disiplinlerarası bir bilimsel tartışma zemini oluşturmak ve içerdiği birikimi uluslararası bilimsel paylaşımına sunmaktır.

Telif Hakları

Perinatoloji Dergisi, bünyesinde yayınlanan yazıların fikirlerine resmen katılmaz, basılı ve çevrimiçi sürümlerinde yayınladığı hiçbir ürün veya servis reklamı için güvence vermez. Yayınlanan yazıların bilimsel ve yasal sorumlulukları yazarlarına aittir. Yazılarla birlikte gönderilen resim, şekil, tablo vb. unsurların özgün olması ya da daha önce yayınlanmış iseler derginin hem basılı hem de elektronik sürümünde yayınlanabilmesi için telif hakkı sahibinin yazılı onayının bulunması gerekir.

Perinatoloji Dergisi'nde yayımlanan makalelere ilişkin telif hakları dergiye ait olur. Bu amaçla makale gönderme sırasında dergi tarafından tüm yazarlarca onaylanan "Telif Hakları Devir Mektubu" talep edilmektedir. Telif Hakları Devir Formu'na derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevrimiçi (*online*) sürümünde PDF dokümanı olarak erişilebilir. Dergide yayınlanması uygun görülen yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Yazılar için telif ya da başka adlar altında hiçbir ücret ödenmez ve baskı masrafı alınmaz; ancak ayrı baskı talepleri ücret karşılığı yerine getirilir.

Perinatoloji Dergisi, yazarlardan devraldığı ve çevrimiçi (*online*) sürümünde yayımladığı içerikle ilgili telif haklarından, bilimsel içeriğe

evrensel "açık erişimin (*open access*) desteklenmesi ve geliştirilmesi-ne katkıda bulunmak amacıyla, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan tüm kullanım (çevrimiçi bağlantı verme, kopyalama, bas-kı alma, herhangi bir fiziksel ortamda çoğaltma ve dağıtma vb.) haklarını (ilgili içerikte tersi belirtilmediği sürece) CC BY-NC-ND 3.0 License (www.creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0) aracılığıyla bedelsiz kullanıma sunmaktadır. İçeriğin ticari amaçlı kullanımı için yayınevinden izin alınması gereklidir.

Çıkar Çakışması

Yazarlar, 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 konuları yayının 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"na derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevrimiçi (*online*) sürümünde PDF dokümanı olarak erişilebilir.

Yayın Künyesi

İmtiyaz Sahibi: Perinatal Tıp Vakfı adına Prof. Dr. Cihat Şen

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Murat Yayla

Yönetim Yeri: Cumhuriyet Cad. 30/5 Elmadağ, Taksim
34367 İstanbul

26 Haziran 2004 tarih ve 5187 sayılı Basın Kanunu gereğince yaygın süreli yayın türünde sınıflanan Perinatoloji Dergisi, Perinatal Tıp Vakfı adına Deomed Yayıncılık tarafından yayımlanmaktadır (Telif Hakkı © 2014, Perinatal Tıp Vakfı).

Yayın Koordinatörü: İlknur Demirel

İngilizce Editörü: Fikret Yeşilyurt

Grafik Tasarım: Tolga Erbay

Sayfa Düzeni: Nurgül Özcan

Baskı ve Cilt: Birmat Matbaacılık, Yüzyıl Mahallesi MASSIT 1.
Cad. No: 131 Bağcılar, İstanbul, Tel: (0212) 629 05 59-60

Asit içermeyen kağıda basılmıştır (Ekim 2014).

Deomed Yayıncılık

Gür Sok. No: 7/B

Kadıköy 34720 İstanbul

Telefon: +90 216 414 83 43 (Pbx) Faks: +90 216 414 83 42

e-posta: medya@deomed.com • www.deomed.com

deomed®



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com
www.perinataltjournal.com

Cilt 22 | Sayı 3 | Aralık 2014

Editör

Cihat Şen
İstanbul, Türkiye

Yardımcı Editörler

Murat Yayla
İstanbul, Türkiye

Oluş Apı

İstanbul, Türkiye

Danışma Kurulu

Abdallah Adra, *Beyrut, Lübnan*
Arif Akşit, *Eskişehir, Türkiye*
Aris Antsaklis, *Atina, Yunanistan*
Saadet Arsan, *Ankara, Türkiye*
Abdel-Latif Ashmaig, *Hartum, Sudan*
Alev Atış-Aydın, *İstanbul, Türkiye*
Ahmet Baschat, *Baltimore, MD, ABD*
Ahmet Başaran, *Konya, Türkiye*
Yeşim Baytur, *Manisa, Türkiye*
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*
Bülent Çakmak, *Tokat, Türkiye*
Filiz Çayan, *Mersin, Türkiye*
Ebru Çelik, *Malatya, Türkiye*
Vincenzo D'Addario, *Bari, İtalya*
Nur Danışmend, *İstanbul, Türkiye*
Cansun Demir, *Adana, Türkiye*
Jan Deprest, *Leuven, Belçika*
Ebru Dikensoy, *Gaziantep, Türkiye*
Gian Carlo DiRenzo, *Perugia, İtalya*
Tony Duan, *Shanghai, Çin*
Joachim Dudenhausen, *Berlin, Almanya*
Alaa Ebrashy, *Kahire, Mısır*
Elif Gül Yapar Eyi, *Ankara, Türkiye*
Ali Gedikbaşı, *İstanbul, Türkiye*
Ulrich Gembruch, *Bonn, Almanya*
Anne Greenough, *Londra, İngiltere*
Gökhan Göynümer, *İstanbul, Türkiye*
Arif Güngören, *Hatay, Türkiye*
Melih A.Güven, *İstanbul, Türkiye*
Joseph Haddad, *Paris, Fransa*
Davor Jurkovic, *Londra, İngiltere*
Oliver Kagan, *Tübingen, Almanya*
Ömer Kandemir, *Ankara, Türkiye*
Burçin Kavak, *Elazığ, Türkiye*
İschiro Kawabata, *Osaka, Japonya*
Selahattin Kumru, *Düzce, Türkiye*

Asim Kurjak, *Zagreb, Hırvatistan*
Nilgün Kültürsay, *İzmir, Türkiye*
Malcome Levene, *Leeds, İngiltere*
Narendra Malhotra, *Agra, UP, 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 Nicolaidis, *Londra, İngiltere*
Lütfü Önderoğlu, *Ankara, Türkiye*
Soner Recai Öner, *İzmir, Türkiye*
Okan Özkaya, *Isparta, Türkiye*
Alexander Papitashvili, *Tiflis, Gürcistan*
İbrahim Polat, *İstanbul, Türkiye*
Ritsuko Pooh, *Osaka, Japonya*
Ruben Quintero, *Tampa, FL, ABD*
Nebojsa Radunovic, *Belgrad, Sırbistan*
Guiseppe Rizzo, *Roma, İtalya*
Roberto Romero, *Detroit, MI, ABD*
Levent Saltık, *İstanbul, Türkiye*
Haluk Sayman, *İstanbul, Türkiye*
Mekin Sezik, *Isparta, Türkiye*
Yunus Söylet, *İstanbul, Türkiye*
Milan Stanojevic, *Zagreb, Hırvatistan*
Florin Stomatian, *Cluj, Romanya*
Jiri Sonek, *Dayton, OH, ABD*
Turgay Şener, *Eskişehir, Türkiye*
Stephen Robson, *Newcastle, İngiltere*
Alper Tanrıverdi, *Aydın, Türkiye*
Ebru Tarım, *Adana, Türkiye*
Neslihan Tekin, *Eskişehir, Türkiye*
İlan Timor-Tritsch, *New York, NY, ABD*
Seyfettin Uludağ, *İstanbul, Türkiye*
Liliana Voto, *Buenos Aires, Arjantin*
Miroslaw Wielgos, *Varşova, Polonya*
Simcha Yagel, *Tel Aviv, İsrail*
Ahmet Yalınkaya, *Diyarbakır, Türkiye*
Ivica Zalud, *Honolulu, HI, ABD*

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) 225 23 22 • **e-posta:** editor@perinataldergi.com
Perinatoloji Dergisi elektronik sürümü (e-ISSN: 1305-3132) www.perinataldergi.com



PERINATOLOJİ 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
- Düzeltilme

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 Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney 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, Deney 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 konuları yayının 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 yayımlandığında 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 bölünmesi 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 değerlendirmesine 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 anlaşılabilirliği 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

- İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) olgularında maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi** 123
Analysis of maternal and perinatal outcomes in cases with twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)
Serdar Başaranoğlu, Senem Yaman Tunç, Abdulkadir Turgut, Elif Ağaçayak, Nurullah Peker, Mehmet Sait İçen, Ahmet Yalınkaya
- Erken ve geç preeklampside birinci trimester inflamasyon belirteçlerinin yeri** 128
The role of the first trimester inflammation markers at early and late preeclampsia
Cenk Gezer, Atalay Ekin, Mehmet Özeren, Cüneyt Eftal Taner, Muhittin Eftal Avcı, Aşkın Doğan
- Erken membran rüptürü tanısında vajinal yıkama sıvısında beta-insan koryonik gonadotropin, kreatinin ve ürenin yeri** 133
The roles of beta-human chorionic gonadotropin, creatinine and urea in vaginal washing fluid in the diagnosis of premature rupture of membranes
Alihan Tıgılı, Sefa Kurt, Aycan Kopuz
- Amniyosentez ve kordosentez yapılan 1429 olgunun retrospektif analizi** 138
Retrospective analysis of 1429 cases who underwent amniocentesis and cordocentesis
Şener Taşdemir, Mehmet Yılmaz, İbrahim Şahin, Haktan Bağış Erdem, Ragıp Atakan Al, Metin Ingeç, Abdulgani Tatar
- İlk trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişki** 142
The association between low PAPP-A levels at first trimester and poor pregnancy outcomes
Atalay Ekin, Cenk Gezer, Cüneyt Eftal Taner, Mehmet Özeren
- Metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerin erken gebelik komplikasyonları ve perinatal sonuçlarının karşılaştırılması** 147
The comparison of early gestational complications and perinatal outcomes of the pregnant women who used metoclopramide and dimenhydrinate
Şafak Özdemirci, Melek Bilge, Funda Özdemirci, Deniz Esinler, Ertuğrul Karahanoğlu, İnci Kahyaoğlu
- İkiz gebeliklerde ilk trimester maternal serum PAPP-A ve serbest β -hCG ile SGA ilişkisi** 152
Prediction of small for gestational age neonates in twin pregnancies by first trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG
Dilek Beker Şanlı, Kazım Kartkaya, Fezan Şahin Mutlu
- Tekil gebeliklerde ense kalınlığı değerlerinin dağılımı ve ortalamalarının saptanması** 156
Analysis of the distribution and the mean values of nuchal translucency in singleton pregnancies
Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala, Yıldız Uyar, Yeşim Bülbül Baytur, Faik Mümtaz Koyuncu
- İkiz gebeliklerde koryon ve amniyon tiplerinin dağılımı** 161
The distribution of chorion and amnion types in twin pregnancies
Rahime Nida Ergin, Murat Yayla

Derleme

- Erken term doğumlar: 37-39. haftalarda yaklaşım prensipleri** 167
Early term labors: approach principles at 37-39 weeks of gestation
Mekin Sezik

Olgu Sunumu

- Gebelikte koledokolitiazis nedeniyle ERCP uygulamasının sonuçları ve güvenilirliği: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi** 174
The results and reliability of ERCP due to choledocholithiasis at pregnancy: a case report and literature review
Betül Yorgunlar, Suna Özdemir, Derya Uyan, Lebriz Hale Aktün Tamer

Editöre Mektup

- Gebelikte saç boyası kullanımı güvenli midir? Durum güncellemesi** 178
Is it safe to use hair dyes during pregnancy? An update
Oluş Api, Cihat Şen
- Gebe hastada abdominal kurşun yaralanması: Olgu sunumuna farklı bir bakış** 182
Abdominal gunshot wound in a pregnant woman: a different view to a case report
K. Emre Kardeşahin

Dizin

184

İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) olgularında maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi

Serdar Başaranoğlu¹, Senem Yaman Tunç², Abdulkadir Turgut², Elif Ağaçayak², Nurullah Peker², Mehmet Sait İcen², Ahmet Yalınkaya²

¹İdil Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şırnak

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

Özet

Amaç: Monokoryonik diamniotik gebelerde gelişen ve karmaşık bir fizyopatolojiye sahip ikizden ikize transfüzyon sendromlu (TTTS) gebelerin maternal ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Temmuz 2008 ile Aralık 2013 tarihleri arasında doğumu gerçekleşen 330 çoğul gebelik geriye yönelik olarak incelendi. Olgulara ait demografik veriler, obstetrik öykü, ultrasonografik ile gestasyonel haftalar, koryonisit ve amnionisit durumları, tedavi ve doğum şekilleri ile yenidoğan bilgileri hastane arşiv kayıtlarından ve elektronik veri tabanından elde edildi. Quintero ve ark. (1999) tarafından bildirilen kriterlere göre TTTS evrelemesi yapıldı.

Bulgular: Belirtilen sürede kliniğimizde 13.368 doğum gerçekleştiği ve bunların 307'sinin ikiz gebelik olduğu saptandı. İkiz gebeliklerin 196'sını (%63.8) dikoryonik diamniotik, 99'unu (%32.2) monokoryonik diamniotik ve 12'sini (%3.9) ise monokoryonik monoamniotik oluşturmakta idi. Spontan gebelik 256 kadında (%83.4) ve yardımcı üreme teknikleri sonrası gebelik 51 kadında (%16.6) kaydedildi. Monokoryonik diamniotik gebelerin 31'i (%31.3) TTTS ile komplike idi. Yenidoğanlarda sınıflama yapılrken alıcı (polihidroamnioslu fetüsler) Fetüs-A, donör (oligohidroamnioslu fetüs veya *stuck-twin* görünümü olan) ise Fetüs-B olarak gruplandırıldı. Postpartum yenidoğanların ağırlığı Fetüs-A grubunda 2089±639 gram, Fetüs-B grubunda ise 1262±489 gram idi ($p<0.001$).

Sonuç: Monokoryonik ikiz gebelerin koryonisit ve amnionisit tayini erken haftalarda yapılmalı ve hastalar antenatal takiplere daha sık çağrılmalıdır. Antenatal takiplerde fetal gelişim farklılıkları, amnion sıvı uyumsuzluğu veya Doppler profillerinde şüphe durumunda gelişebilecek komplikasyonları yönetebilecek tecrübeye sahip merkezlere yönlendirilmesi önerilmelidir. İkizden ikize transfüzyon sendromu gelişen hastalarda evrelemenin önemi bilinmeli ve erken evre (evre I-II) TTTS'li yenidoğanlarda tedavi sonrası yüz güldürücü sonuçların elde edildiği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: Çoğul gebelik, ikiz gebelik, transfüzyon, maternal ve fetal sonuçlar.

Abstract: Analysis of maternal and perinatal outcomes in cases with twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)

Objective: Our aim was to analyze maternal and perinatal outcomes of the pregnant women with twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) having a complex physiopathology and developed in monochorionic diamniotic pregnancy.

Methods: In this study, 330 multiple pregnancies who gave birth at our university clinic between July 2008 and December 2013 were reviewed retrospectively. The demographic data, obstetric history, gestational weeks by ultrasonography, chorionicity and amnionicity conditions, treatment and delivery methods and newborn information were obtained from archive records and electronic database of the hospital. TTTS syndrome staging was carried out according to the criteria reported by Quintero et al. (1999).

Results: It was found that 13,368 deliveries were carried out in our clinic and 307 of them were twin pregnancies during the period stated. While 196 (63.8%) of the twin pregnancies were dichorionic diamniotic, 99 (32.2%) of them were monochorionic diamniotic and 12 (3.9%) of them were monochorionic monoamniotic. Spontaneous pregnancy was observed in 256 (83.4%) women and pregnancy after assisted reproduction techniques was observed in 51 (16.6%) women. Thirty-one (31.3%) of monochorionic diamniotic pregnancies were complicated with TTTS. When classifying the newborns, receiver fetuses (fetuses with polyhydramnios) were grouped as Fetus-A and donor ones (fetuses with oligohydramnios or those in stuck-twin appearance) were grouped as Fetus-B. The weight of postpartum newborns was 2089±639 g in Fetus-A group, and 1262±489 g in Fetus-B group ($p<0.001$).

Conclusion: Chorionicity and amnionicity determination of monochorionic twin pregnancies should be done at early weeks and patients should be called for their antenatal follow-ups more frequently. During their antenatal follow-ups, they should be recommended to refer to the centers having the experience to manage complications which may develop in case of fetal development differences, amniotic fluid inconsistencies or doubt in their Doppler profiles. The importance of staging in patients developing twin-to-twin transfusion syndrome should be acknowledged and it should be remembered that pleasing results are achieved after the treatment in newborns with early stage (stage I-II) TTTS.

Keywords: Multiple pregnancy, twin pregnancy, transfusion, maternal and fetal outcomes.

Yazışma adresi: Dr. Serdar Başaranoğlu, İdil Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şırnak.

e-posta: drsbasaran@gmail.com

Geliş tarihi: Mart 7, 2014; **Kabul tarihi:** Nisan 17, 2014

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20140223002

doi:10.2399/prn.14.0223002

Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Çoğul gebelik, gebe uterusunun iki veya daha fazla fetüs içermesidir. Tüm doğumların %1-2'sini oluşturmaktadır. Spontan oluşan ikiz gebelik insidansı 1/90; üçüz gebelik insidansı 1/8000; dördüz gebelik insidansı ise 1/700.000 olarak bildirilmektedir.^[1] Günümüzde bu oranlar yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı ile artmıştır. Monozigotik ikiz gebelikler, fertilize ovumun preimplantasyon aşamasında farklı zamanlarda bölünmesi ve farklılaşmasıyla ortaya çıkarlar.^[2] Bölünme zamanındaki farklılıklara bağlı olarak monozigotik ikiz gebeliklerin, %29'unu dikoryonik diamiyotik (DKDA), %70'ini monokoryonik diamiyotik (MKDA) ve %1'ini ise monokoryonik monoamiyotikler (MKMA) oluşturmaktadır.^[3]

İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS); MKDA ikiz gebeliklerin % 9'unda görülen ve gebeliği etkileyen ciddi bir komplikasyondur.^[4] TTTS sıklıkla ikinci trimesterde görülmesine rağmen, gebeliğin herhangi bir döneminde de görülebilir.^[5] Ultrasonografik (USG) değerlendirme sonucu MKDA gebelik varlığı ve gebelik keselerinden birinde oligohidroamnios (tek cepte maksimum vertikal ölçüm 2 cm'den az ise) ve diğer kesede polihidroamnios (tek cepte maksimum vertikal ölçüm 8 cm'den fazla ise) izlenmesi tanı konulmasında önemlidir.^[6]

Hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, plasental yataktaki vasküler anastomozların rol aldığı düşünülmektedir. Monokoryonik plasentalarda üç tip vasküler anastomoz bulunmaktadır. Bunlar içerisinde en sık gözlenen arteriovenöz (AV) anastomozlardır ve bunlar arasındaki iletişim, derin plasental kılcak seviyelerinde ikizlerden birinin arteriyel beslenmesi, diğerinin venöz drenajı şeklindedir. Arteriovenöz anastomozların aksine, arterioarteriyel (AA) ve venovenöz (VV) anastomozlar yüzeysel plasenta seviyesindedir ve fetüsler arasında kan akım hacmi ve yönü sirkülasyonlar arasındaki basınç farklarına bağlıdır. İkizden ikize transfüzyon sendromunda anastomoz paterni karmaşıktır ve AV anastomozlardaki predominansa bağlı alıcı fetüste donörden net kan akımının üstünlüğü ile sonuçlanır.^[7] İkizden ikize transfüzyon sendromu ile komplike olmuş monokoryonik ikiz gebeliklerde erken doğum, intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR), fetal ölüm, nörolojik defisit gibi ciddi komplikasyonların olması prenatal tanı, takip ve tedavinin önemini arttırmaktadır.^[8]

Bu çalışmada perinatal dönemde kliniğimizde TTTS tanısı konulup, takip ve tedavilerinden sonra doğumu gerçekleştirilen hasta ve yenidoğanlara ait sonuçların güncel literatür bilgisiyle tartışılması amaçlandı.

Yöntem

Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Temmuz 2008-Aralık 2013 tarihleri arasında doğumu gerçekleşen 330 çoğul gebelik retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi yerel Etik Kurulu onayı alındı. Hastaların yaş, gravida, parite, obstetrik öyküleri, gestasyonel haftalar, koryonite ve amniyonite durumları, başvuru esnasında uygulanan tedavi şekilleri, doğum şekilleri, yenidoğanlara ait veriler hastane arşiv dosyalarından elde edildi. Monokoryonik diamiyotik gebelik tanısı antenatal takiplerde 12. gebelik haftasından önce USG'de tek placentaya ile iki amniyon kesesi ve yolk kesesinin gözlenmesiyle, 12. gebelik haftasından sonra ise USG'de tek placentanın varlığı, T-sign ayırıcı membranın görülmesi ve aynı fetal cinsiyetin tespiti ile konuldu. İkizden ikize transfüzyon sendromunun ayırıcı tanısında monokoryonik gebelik teşhis edildikten sonra fetüsler arasında %20 ağırlık farkı olması, alıcı fetüste polihidroamnios, donör fetüste oligohidroamnios izlenmesi ve/veya amniyon zarının büzüşmesine bağlı 'stuck twin' varlığı kriter kabul edildi. Perinatal sonuçlarda yenidoğan ağırlık, boy ve 1.-5. dakika Apgar skorları ile intrauterin ölüm ve erken neonatal ölüm ele alındı. Yenidoğanlarda sınıflama yapılırken alıcı (polihidroamnioslu fetüsler) Fetüs-A, donör (oligohidroamnioslu fetüs veya stuck-twin görünümlü olan) ise Fetüs-B olarak gruplandırıldı. Fetal evreleme Quintero ve ark. tarafından bildirilen kriterlere göre yapıldı.^[9]

İstatistik analiz için veriler Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ve Excel programlarında değerlendirildi. Nümerik verilerin Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıp dağılmadığına bakıldı ve yüzde, ortalama artı/eksi ve standart sapma olarak sunuldu. Elde edilen sonuçlar %95 güven aralığında ve p<0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Belirtilen sürede kliniğimizde 13.368 doğum gerçekleştiği ve bunların 307'sinin ikiz gebelik olduğu belirlendi. İkiz gebeliklerin 196'sını (%63.8) DKDA'ler, 99'unu

(%32.2) MKDA'ler ve 12'sini (%3.9) ise MKMA'ler oluşturmaktadırlar. Gebeliklerin 256'sının (%83.4) spontan ve 51'inin (%16.6) ise yardımcı üreme teknikleri sonrası olduğu tespit edildi. Monokoryonik diamiyotik gebelerden 31'inin (%31.3) TTTS ile komplike olduğu gözlemlendi. Otuz hastaya amniyodrenaj ve bunların sekizine de eş zamanlı septostomi uygulandığı belirlendi. Bir hastamız onsekizinci gestasyonel haftada lazer ile fotokoagülasyon tedavisi uygulanmak üzere dış merkeze sevk edildi. Takiplerde tekrar kliniğimize referans edilen hastanın fotokoagülasyondan iki hafta sonra bakılan USG'sinde ikizlerden birinin ölü olduğu saptandı.

Hastalara ait yaş, gravida, parite ve doğum esnasındaki ikizlere ait gestasyonel haftalar **Tablo 1**'de verilmiştir. Hastaların 7'si (%22.6) normal vaginal yol ile, 24'ü (%77.4) ise sezaryen ile doğum yapmıştı. Postpartum dönemde yenidoğan ağırlığı, boy, 1.-5. dakika Apgar skorları gibi veriler **Tablo 2**'de özetlenmiştir. Doğumda birinci grup yenidoğanların ağırlığı 2089±639 gram, ikinci grup yenidoğanların ağırlığı 1262±489 gram idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Perinatal mortalite oranı, Fetüs-A grubunda %9.7 (n=3) ve Fetüs-B grubunda %25.8 (n=8) idi.

Tartışma

Monozigotik çoğul gebelikler, tüm ikiz gebeliklerin 1/3'ünü oluştururlar ve tek bir ovumun tek bir sperm tarafından döllenmesi sonucu meydana gelirler. İkiz gebelikler popülasyondaki tüm gebeliklerin %1-2'sini oluşturmasına rağmen perinatal mortalitenin %12.6'sından sorumludur.^[10] Son yıllarda ileri yaş gebeliklerdeki artış ve yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşması sonucu çoğul gebelik insidansında belirgin yükselme olmuştur. Özellikle in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında monozigotik ikiz gebelik insidansının 2-12 kat arttığı bildirilmiştir.^[11,12] Çalışmamızda yer alan ikiz gebeliklerin 230'unun (%83.3) spontan, 46'sının (%16.7) ise yardımcı üreme teknikleri sonrası olduğu tespit edildi. Monokoryonik diamiyotik ikiz gebeliklerde artmış fetal morbiditeye ek olarak hastaların %9'unda görülen ve gebeliği ciddi şekilde komplike eden bir diğer neden ise TTTS'dir. Çalışmamızda MKDA ikiz gebelerin %31.3'ünde TTTS geliştiği ve bu oranın literatürde bildirilen oranlardan yüksek olduğu saptandı.^[4] Bunda hastanemizin üçüncü basamak hizmet veren bir sağlık kuruluşu olması, seçilmiş olguların kliniğimize yönlendirilmesi, bu konuda sahada çalışan

Tablo 1. Hastalara ait klinik karakteristikler.

	N	Ortalama±SS	Min.-Maks.
Yaş	31	28.6±6.9	14-47
Gravida	31	3.8±0.6	1-12
Parite	31	2.3±0.5	0-10
İkizlerin gestasyonel haftaları	Fetüs-A	31	32.7±3.4
	Fetüs-B	31	27.2±2.8

SS: Standart sapma

Tablo 2. Yenidoğanlara ait ağırlık, boy, 1. ve 5. dakika APGAR skorları.

	Fetüs-A (Ortalama±SS)	Fetüs-B (Ortalama±SS)
Ağırlık	2089.5±639.5	1261.6±488.7
Boy	44.8±5.3	38.1±5.6
1. dk Apgar	4.8±2.3	3.4±2.3
5. dk Apgar	6.6±2.6	4.8±3.3

SS: Standart sapma

deneyimli hekim sayısının az olması önemli rol almaktadır. İkizden ikize transfüzyon sendromu sıklıkla ikinci trimesterde görülmesine rağmen gebeliğin herhangi bir döneminde de gelişebilir. Çalışmamızda yer alan 23 (%74.2) hastada gebeliğin ikinci trimesterinde TTTS geliştiği ve bu oranın literatürle uyumlu olduğu görüldü. Geçmiş yıllarda, TTTS tanısı fetüslerin doğum kiloları arasında %15-20 veya neonatal hemoglobin konsantrasyonları arasında 5 g/dl fark bulunması ile konurdu.^[13,14] Günümüzde ise tanı USG değerlendirme sonucu MKDA gebelik varlığı (ideali ilk trimesterde T-sign varlığının görüntülenmesi) ve ikiz eşlerinde poli-oligo-hidroamnios veya 'stuck-twin' varlığı ile konmaktadır. Çalışmamızda yer alan hastaların tanıları detaylı obstetrik anamnezleri alındıktan sonra yapılan USG değerlendirmeleri ve ek kriter olarak yenidoğan ağırlıklarına bakıldıktan sonra konuldu.

Günümüzde TTTS'li hastaların evrelendirilmesinde henüz tam bir fikir birliği olmamasına rağmen, 1999 yılında Quintero ve ark. tarafından geliştirilen sistem yaygın olarak kullanılmaktadır.^[9] Fetal terapi uygulayan merkezlerde yapılan çalışmalarda TTTS'li hastaların %11-15'i evre I, %20-40'ı evre II, %38-60'ı evre III, %6-7'si evre IV ve %2'si evre V olarak saptanmıştır.^[15,16] Bu çalışmalarda bazı merkezler gözardı edilebilecek düzeydeki evre I, TTTS'li hastaları değerlendirmeye almamışlardır. Çalışmamızda yer alan hastaların 22'sini

(%71) evre I, 3'ünü (%9.7) evre II, 3'ünü (%9.7) evre III, 1'ini (%3.2) evre IV, ve 2'sini (%6.5) evre V grupları oluşturmakta idi. Oranlar arasında farklılıkların, çalışmalara dahil edilen merkezlerdeki verilerin aktarımına bağlı problemlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İkizden ikize transfüzyon sendromu gelişen hastalarda tedavi seçenekleri konservatif gözlemsel yaklaşımdan, amnioredüksiyon, membranlara yapılan septostomi, plasantal anastomozlara fetoskopik lazer fotokoagülasyon ve selektif fetoredüksiyon gibi invazif yaklaşımlara kadar çeşitlilik göstermektedir.^[5] İleri evre hastalarda (evre≥III) lazer fotokoagülasyon uygun bir tedavi olarak kabul edilmesine rağmen erken evrelerin yönetimi tartışmalıdır. Çok merkezli evre I hastaların değerlendirildiği bir çalışmada lazer tedavisi olanlar ile amnioredüksiyon uygulananlar karşılaştırıldığında neonatal yaşam süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.^[17] Literatürde; evre I hastalarda Stirnemann ve ark. tarafından yapılan çalışmada lazer fotokoagülasyon uygulamasının amnioredüksiyona göre neonatal yaşam süresi üzerinde daha fazla artış gösterdiği bildirilmesine rağmen (%93.1'e karşılık %85.7), Wagner ve Huber tarafından yapılan çalışmalarda ise tedavi seçeneklerinin neonatal yaşam süresi üzerine herhangi bir etki oluşturmadığı belirtilmiştir.^[18-20] Lazer fotokoagülasyon, sıklıkla 16.-26. gebelik haftaları arasında başvuran erken başlangıçlı şiddetli TTTS'li hastalarda tercih edilmektedir. Eurofetus çalışma grubu 3 yıllık sürede 6 farklı ülkeden 15-26. gebelik haftaları arasında şiddetli TTTS gelişimi nedeniyle başvuran, lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen (72 kadın) ve amnioredüksiyon uygulanan (70 kadın) 142 kadını randomize etmiştir. En az bir fetüsün hayatta kalma oranı lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen grupta amnioredüksiyon grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%76'ya karşılık %56, p=0.009). Aynı zamanda doğum esnasındaki ortalama gebelik haftaları lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilen grupta daha yüksek bulunmuştur (33 hafta-29 hafta, p=0.004).^[21] Hastanemizde lazer fotokoagülasyon merkezi bulunmadığı için erken evre tanı konulan veya semptomatik hastalara amnioredüksiyon ve/veya septostomi uygulanmaktadır. Sadece bir hastamız erken gebelik haftası nedeniyle dış merkezde lazer fotokoagülasyon yaptırmış olup 36. gebelik haftasında doğumunu yapmıştır.

İkizden ikize transfüzyon sendromu gelişiminin ikiz gebelerdeki toplam perinatal ölümlerin %17'sini ve MKDA ikizlerdeki perinatal ölümlerin ise yaklaşık yarısını oluşturduğu tahmin edilmektedir.^[22,23] Neonatal sağ kalım ise hastalığın evresi ile doğrudan ilişkilidir. İkiz-

den ikize transfüzyon sendromu çoğu zaman tahmin edilebilir bir şekilde ilerlememektedir ve özellikle evre I hastaların dörtte üçü herhangi bir tedavi uygulanmadan gerileyebilmektedir.^[23-25] Ancak 26. gebelik haftasından önce gelişmiş ileri evre (evre≥III) TTTS'li hastalarda perinatal kayıp oranları %70-100 arasındadır.^[26,27] Çalışmamızda yer alan evre I iki yeni doğanda (2/22) post-partum ölüm gözlemlendi ve neonatal sağ kalım oranı %91 olarak tespit edildi. Bu da, amnioredüksiyon uygulanan hastalardaki neonatal sağkalım oranı ile benzerdi. İleri evre (evre≥III) TTTS gelişen 6 hastamızın 12 yenidoğanın 8'inin (%66.7) post-partum ölü olduğu, 4 yenidoğanın ise yoğun bakım takibi gerektiği saptandı.

Sonuç

Sonuç olarak; monokoryonik ikizlerin erken gebelik haftalarında koryoniste ve amniyoniste tayini yapılmalı ve hastalar rutin antenatal takiplerine daha sık çağrılmalıdır. Bu hastaların değerlendirilmesi detaylı USG ve Doppler tecrübesine sahip, gelişebilecek komplikasyonları yönetebilecek uzmanlar tarafından yapılmalıdır. Antenatal takiplerde anormal veya uyumsuz amniyon sıvısı, intrauterin gelişme farklılığı veya Doppler profillerinde şüphe durumunda tanı ve tedavinin yapılacağı merkezlere erken sevk edilmesi önerilmelidir. Özellikle TTTS gelişen kadınlarda evrelemenin önemi iyi kavranmalı ve erken evre (evre I-II) TTTS gelişen fetüslerde tedavi sonrası yüz güldürücü sonuçlar alınabileceği unutulmamalıdır. Bu konuda uygulanan tedavi metotları hala suboptimal olup, ülkemizde çok merkezli çalışmalar yapılarak optimal tedavi seçeneği hakkında fikir birliği oluşabileceği ve hastane bazlı çalışmalar yerine toplum kökenli çalışmalar yapılarak gerçek insidansın belirlenebileceği kanaatindeyiz. Ayrıca TTTS'li yenidoğanların ileri dönemlerde değerlendirilerek hastalığın prognoz üzerine olan etkisi daha iyi anlaşılacaktır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Kazandı M, Turan V. Çoğul gebelikler ve komplikasyonları. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi 2011;8:21-4.
2. Pijnenborg JM, Oei SG. The monoamniotic twin: a riskfull event. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;86:51-3.
3. Yıldırım G, Güngördük K, Aslan H, Gül A, Ceylan Y. Monoamniyotik ikiz gebelik: 16 olgunun retrospektif analizi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2008;18:10-6.

4. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Doné E, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 511.e1-7.
5. Mosquera C, Miller RS, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Semin Perinatol* 2012;36:182-9.
6. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. In: Copel JA, ed. *Obstetric imaging*. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 173-83.
7. WAPM Consensus Group on Twin-to-Twin Transfusion; Baschat A, Chmait RH, Deprest J, Gratacós E, Hecher K, Kontopoulos E, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *J Perinat Med* 2011;39:107-12.
8. Lee YM, Wylie BJ, Simpson LL, D'Alton ME. Twin chorionicity and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2008;111: 301-8.
9. Quintero R, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19; (8 Pt 1):550-5.
10. Powers WF, Kielly JL. The risk confronting twins: a national perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:456-61.
11. Blickstein I. Estimation of iatrogenic monozygotic twinning rate following assisted reproduction: pitfalls and caveats. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:365-86.
12. Aston KI, Peterson CM, Carrell DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction* 2008;172:377-86.
13. Rausen AR, Seki M, Strauss L. Twin transfusion syndrome. A review of 19 cases studied at one institution. *J Pediatr* 1965;66:613-28.
14. Wenstrom KD, Tessen JA, Zlatnik FJ, Sipes SL. Frequency, distribution, and theoretical mechanisms of hematologic and weight discordance in monochorionic twins. *Obstet Gynecol* 1992;80:257-61.
15. Gandhi M, Papanna R, Teach M, Johnson A, Moise KJ Jr. Suspected twin-twin transfusion syndrome: how often is the diagnosis correct and referral timely? *J Ultrasound Med* 2012;31:941-5.
16. Rossi AC, D'Addario V. The efficacy of Quintero staging system to assess severity of twin-twin transfusion syndrome treated with laser therapy: a systematic review with meta-analysis. *Am J Perinatol* 2009;26:537-44.
17. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermúdez C, Cincotta R, et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 1333-40.
18. Stirnemann JJ, Mougeot M, Proulx F, Nasr B, Essaoui M, Fouron JC, et al. Profiling fetal cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35: 19-27.
19. Wagner MM, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Vandebussche FP, Middeldorp JM. Short and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:286, e1-6.
20. Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Stage-related outcome in twintwin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol* 2006; 108:333-7.
21. Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44.
22. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 514.e1-8.
23. Steinberg LH, Hurley VA, Desmedt E, Beischer NA. Acute polyhydramnios in twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30:196-200.
24. Bebbington MW, Tiblad E, Huesler-Charles M, Wilson RD, Mann SE, Johnson MP. Outcomes in a cohort of patients with stage I twinto- twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:48-51.
25. Rossi C, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome in stage I: a systematic review of the literature. *Am J Perinatol* 2013;30:5-10.
26. Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med* 2001;46:480-4.
27. Gul A, Aslan H, Polat I, Cebeci A, Bulut H, Sahin O, et al. Natural history of 11 cases of twin-twin transfusion syndrome without intervention. *Twin Res* 2003;6:263-6.

Erken ve geç preeklampside birinci trimester inflamasyon belirteçlerinin yeri

Cenk Gezer, Atalay Ekin, Mehmet Özeren, Cüneyt Eftal Taner, Muhittin Eftal Avcı, Aşkın Doğan

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Çalışmamızda gebeliğinde erken başlangıçlı veya geç başlangıçlı preeklampsi gelişen hastaların birinci trimester nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyleri arasındaki farkın karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Kliniğimizde preeklampsi tanısı almış 118 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi olarak iki gruba ayrıldı. Birinci trimester laboratuvar verileri toplandı ve iki grup inflamasyon belirteçleri açısından incelendi.

Bulgular: Her iki grup arasında inflamasyon belirteçleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Erken preeklampsi grubunda doğum haftası, ortalama doğum kilosu ve ortalama yenidoğan persantil değerleri (sırasıyla 33.12±3.05 hafta, 1703±640 gram ve 11.15±15.54 persantil) geç preeklampsi grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla 37.42±1.50 hafta, 2760±580 gram ve 29.16±30.36 persantil; p<0.001, p<0.001, p=0.002). Erken preeklampsi grubunda sezaryen ile doğum oranı ve gelişme geriliği olan bebek sıklığı ise (sırasıyla %100 ve %64) geç preeklampsi grubuna göre anlamlı derecede fazla bulundu (sırasıyla %86 ve %37; p=0.024, p=0.018).

Sonuç: Erken preeklampside gelişme geriliği sıklığının daha fazla olması plasental bir patolojinin bu grupta daha ön planda olduğunu düşündürmektedir. Biz bu patolojinin sistemik yansımaları erken gebelik haftalarındaki inflamasyon belirteçleri açısından değerlendirdiğimizde herhangi bir fark saptayamadık.

Anahtar sözcükler: İnflamasyon, preeklampsi, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı.

Abstract: The role of the first trimester inflammation markers at early and late preeclampsia

Objective: Our aim was to compare the difference between the levels of first trimester neutrophil/lymphocyte rate (NLR), platelet/lymphocyte rate (PLR), red blood distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV) in patients developing early-onset or late-onset preeclampsia during their pregnancies.

Methods: In our clinic, 118 patients diagnosed as preeclampsia were evaluated retrospectively. The patients were separated into two groups as early-onset and late-onset preeclampsia. First trimester laboratory data were collected and the two groups were evaluated in terms of inflammation markers.

Results: No significant difference was found among two groups in terms of inflammation markers. Birth week, mean birth weight and mean newborn percentile values (33.12±3.05 weeks, 1703±640 g and 11.15±15.54 percentile, respectively) of early preeclampsia group were found to be significantly lower than the late preeclampsia group (37.42±1.50 weeks, 2760±580 g and 29.16±30.36 percentile, respectively; p<0.001, p<0.001, p=0.002). The rate for delivery by cesarean section and the incidence for baby with growth retardation in the early preeclampsia group (100% and 64%, respectively) was significantly higher than the late preeclampsia group (86% and 37%, respectively; p=0.024, p=0.018).

Conclusion: High rate of growth retardation in early preeclampsia brings to mind that a placental pathology has a significant role in this group. We found no difference when we evaluate the systemic reflection of this pathology in terms of the inflammation markers in early weeks of gestation.

Keywords: Inflammation, preeclampsia, platelet, neutrophil/lymphocyte rate, platelet/lymphocyte rate.

Giriş

Preeklampsi (PE), daha önce normotansif olduğu bilinen bir gebede 20. gebelik haftasından sonra ortaya çı-

kan hipertansiyon (HT) ve eşlik eden proteinüri ile karakterize bir hastalıktır.^[1] Gebeliklerin %3-5'inde görülen bu hastalık, dünya çapında görülen maternal mortalitenin



%12'sinden sorumlu tutulmaktadır.^[1,2] Hastalık bulgularının 34. gebelik haftasından önce ortaya çıkması erken başlangıçlı PE olarak adlandırılırken, 34. haftadan sonra tespit edilmesi geç başlangıçlı PE olarak tanımlanır.^[3]

Preeklampsiyi açıklamak için birçok patolojik mekanizma öne sürülmüştür. Literatürde birinci trimesterdeki defektif trofoblastik invazyonun PE'ye yol açtığı bildirilmiştir.^[4] Öne sürülen bir diğer mekanizma ise, gebenin bağışıklık sistemindeki değişikliklerin artmış inflamatuvar yanıtı neden olarak hatalı plasentasyona yol açması ve bunun sonucunda kapiller permeabilitede artış, mikrovasküler tromboz ve artmış vasküler tonusun meydana gelmesidir.^[4,5] Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada gebeliğin 14. gününde düşük tek doz endotoksin verilen farelerden sadece gebe olanlarda HT ve proteinüri meydana gelmiştir.^[6] Bu durum bize implantasyon ve plasentasyon sırasında meydana gelen bir inflamatuvar reaksiyonun ileriki dönemde PE ile sonuçlanabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

İnflamasyon, gebe olmayan hastalarda görülen HT patogenezinde, kardiyovasküler sistem hastalıklarının (KVH) başlangıcı ve progresyonunda da rol oynar.^[7-9] Gestasyonel proteinürik HT olarak da tanımlanan PE'nin gebe olmayan hastalarda ortaya çıkan KVH ile benzer yanlarının olması bize her iki hastalığın artmış sistemik inflamasyona dayalı ortak bir patolojik süreçte sahip olabileceğini düşündürmektedir.^[10] Pratikte bu hastalıklardaki sistemik inflamasyonun düzeyi, bazı kan parametreleri ya da formüller kullanılarak kolay bir şekilde değerlendirilebilir.

Son zamanlarda periferik kandaki nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) gibi sistemik inflamasyonu gösteren ve basit bir tam kan sayımı (hemogram) tetkiki ile kolayca elde edilen belirteçler ile yapılan çalışmalar ilgi çekmektedir. Bu çalışmalarda yüksek NLR'nin artmış kardiyovasküler risk ve bazı malignensilerde de artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[7,11] Artmış trombosit aktivasyonunun göstergesi olan ortalama trombosit hacmi (MPV) ve PLR de aterosklerozun başlangıcı ve progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.^[7,11] RDW ise gebe olmayan hastalardaki HT şiddeti ve varlığı ile ve ayrıca da non-dipper HT ile ilişkili bulunmuştur.^[12,13] Literatürde, sistemik inflamasyonun göstergesi kabul edilen ve klinik olarak kullanımı yaygınlaşmaya başlayan NLR, PLR ve RDW'nin, PE hastalarındaki birinci trimester düzeyini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda erken ve geç PE tanısı alan gebelerin 1.

trimester NLR, PLR, MPV ve RDW düzeyleri arasındaki farkın karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2010 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinataloji Kliniği'nde PE tanısı konulan 118 hasta dahil edildi. Preeklampsi tanısı 'American College of Obstetrics and Gynecology' kriterlerine göre konuldu.^[14] Tanı konulan tüm PE hastaları 22-40 hafta arasında olup, 34 hafta öncesinde tanı alan hastalar erken PE, 34 hafta ve sonrasında tanı alan hastalar ise geç PE olarak gruplandırıldı. Tüm hastaların birinci trimester (7-14 hafta) hemogram değerleri tarandı ve birden fazla hemogram sonucu olması durumunda 7. haftaya en yakın olan değerler kabul edildi. Doksan iki hastanın doğum verilerine ulaşılırken, 26 hastanın doğum verilerine çeşitli nedenlerle dış merkezde doğum yapmaları sebebiyle ulaşılamadı.

Herhangi bir sistemik rahatsızlığı, akut ya da kronik inflamatuvar hastalığı olan, daha önceden herhangi bir hematopoetik sistem hastalığı öyküsü, malignensi öyküsü ya da kan tablosunu etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların demografik bilgileri, birinci trimester hemogram değerleri, tanı aldığı hafta, doğum şekli, cinsiyet, doğum kilosu ve yenidoğan persantil bilgileri hasta kayıtları geriye yönelik incelenerek elde edildi.

Tam kan sayımı merkezimiz laboratuvarında Coulter LH 750 cihazı (Beckman Coulter, Brea, CA, ABD) ile çalışıldı. Nötrofil/lenfosit oranı, mutlak nötrofil sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek, PLR ise mutlak trombosit sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek hesaplandı. Fetal persantil değerleri Hadlock formülü kullanılarak hesaplandı, 5 persantil altındaki değerler gebelik haftası için küçük (SGA) olarak kabul edildi.^[15]

Çalışma grubu erken ve geç PE grupları arasındaki birinci trimester inflamasyon belirteçleri açısından değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve χ^2 testleri kullanıldı. Bütün testler için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 118 PE hastasından 43 hasta erken PE, 75 hasta ise geç PE olarak tanı aldı. Her iki

Tablo 1. Çalışma grubunun genel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Erken PE grubu (n=43)	Geç PE grubu (n=75)	p değeri
Maternal yaş (y)*	28.7±6.37	28.6±5.76	0.868
Gebelik sayısı *	2.34±1.41	2.51±1.49	0.595
Tanı aldığı hafta (h)*	29.57±2.62	36.69±1.55	<0.001
Tanı ile doğum arası süre (g)	14.05±20.07	3.43±6.98	<0.001
Doğum haftası (h)*	33.12±3.05	37.42±1.50	<0.001
Doğum kilosu (gram)	1703±640	2760±580	<0.001
Persantil*	11.15±15.54	29.16±30.36	0.002
SGA sıklığı	22/34 (0.64)	22/58 (0.37)	0.018
Sezaryen oranı (%)	100	86	0.024
Kız erkek oranı	16/18 (0.88)	22/36 (0.61)	0.511

*Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. **y:** Yıl; **h:** Hafta; **g:** Gün.

grubun genel özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Erken PE grubunun ortalama yaş değeri 28.7 (dağılım: 18-41) saptanırken geç PE grubunda 28.6 (dağılım: 17-43) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş, gebelik sayısı ve bebek cinsiyeti açısından fark saptanmadı (sırasıyla p=0.868, p=0.595 ve p=0.511). Erken ve geç PE grubunun tanı aldıkları haftalar sırasıyla 29.57±2.62 ve 36.69±1.55 olarak saptandı. Erken PE grubunda doğum haftası, ortalama doğum kilosu ve ortalama yenidoğan persantil değerleri (sırasıyla 33.12±3.05 hafta, 1703±640 gram ve 11.15±15.54 persantil) geç PE grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla 37.42±1.50 hafta, 2760±580 gram ve 29.16±30.36 persantil; p<0.001, p<0.001, p=0.002). Erken PE grubunda sezaryen ile doğum oranı ve SGA bebek sıklığı ise (sırasıyla %100 ve %64) geç PE grubuna göre anlamlı derecede daha fazlaydı (sırasıyla %86 ve %37; p=0.024, p=0.018). Tanı konulması ile doğumun gerçekleşmesi arasındaki süre açısından değerlendirme yapıldığında erken PE grubunda hastaların daha uzun süre takip edildi-

ği, geç PE grubunda ise bu sürenin anlamlı derecede kısa olduğu izlendi (sırasıyla 14.05±20.07 gün ve 3.43±6.98 gün; p<0.001).

Hastalar birinci trimester inflamasyon belirteçleri açısından değerlendirildiğinde ortalama beyaz küre sayısı (WBC), MPV, nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri erken PE grubunda daha yüksek olmakla birlikte geç PE grubuna göre anlamlı derecede fark saptanmadı (sırasıyla p=0.792, p=0.678, p=0.954, p=0.689, p=0.896). Diğer inflamasyon belirteçlerinden NLR, PLR ve RDW ise erken PE grubunda daha düşük olmakla birlikte geç PE grubuna göre yine anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p=0.608, p=0.637, p=0.498). Her iki grubun inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması **Tablo 2**'de gösterilmektedir.

Tartışma

Erken ve geç başlangıçlı PE'nin klinik sonuçları bakımından birbiri ile bazı noktalarda farklılıklar gösterdiği

Tablo 2. Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi gruplarında inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması.

Belirteç*	Erken PE grubu (n=43)	Geç PE grubu (n=75)	p değeri
WBC (10 ³ /mm ³)	10.07±2.62	9.94±2.27	0.792
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	7.01±2.40	6.99±1.81	0.954
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2.22±0.58	2.17±0.67	0.689
Trombosit (10 ³ /mm ³)	258.28±62.34	256.77±58.34	0.896
RDW (%)	14.11±1.86	14.47±3.15	0.498
MPV (fL)	8.44±0.97	8.35±1.20	0.678
NLR	3.31±1.22	3.42±1.04	0.608
PLR	123.19±39.38	126.91±41.91	0.637

*Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

görülmektedir. Erken PE'de yenidoğanların daha kısa ve zayıf olduğu, geç PE'de ise yenidoğanların zayıf olabileceği gibi, fazla kilolu da olabileceği bildirilmiştir.^[16] Aynı hastalığın fetal gelişim açısından iki farklı tablo çizmesi, erken PE'nin görünürde plasental yetmezliğe daha fazla neden olması, implantasyon ve plasentasyon sürecinde bir takım farklılıkların olabileceğini düşündürmektedir.

Gebelerde plasentasyon ve implantasyon aşamasında meydana gelen bazı patolojilerin maternal periferik kan değerlerinde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. Tzur ve ark. yaptıkları çalışmada PE hastalarda yüksek birinci trimester trombosit düzeyleri saptamışlardır.^[17] Bu durum plasental hipoksinin, eritropoetin salgısını artırarak kemik iliğini stimule etmesi, megakaryosit ve trombositlerde artışa neden olmasına bağlı olabilir.^[18] Ayrıca PE olan ve olmayan hastalar erken gebelik döneminde trombosit aktivasyonu açısından karşılaştırıldığında da iki grup arasında fark olduğu görülmüştür.^[19] Klinik olarak PE tablosu başlamadan önce trombositlerin aktif halde oldukları gösterilmiş ve trombosit aktivasyonu PE için erken bir belirteç olarak tanımlanmıştır.^[19-21] Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi de tam kan sayımındaki MPV değeridir.^[22] Ortalama trombosit hacmi aynı zamanda inflamasyonu da yansıtmakta olup kronik inflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilmiştir.^[22] Ayrıca yüksek MPV değerleri HT ve miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü, KVH için ise kötü prognoz belirteçidir.^[23,24] Ortalama trombosit hacminin PE'yi öngörmedeki değerini araştıran çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur.^[22] Altınbaş ve ark. yaptıkları çalışmada MPV'nin PE gelişimini ve şiddetini öngörmede yetersiz olduğunu ifade etmişlerdir, yine benzer bir çalışmada ise PE grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek MPV değerleri saptanmıştır.^[22,25]

Sistemik inflamasyonu yansıttığı düşünülen NLR ve PLR değerleri ise birçok hastalıkta çalışılmıştır. Yüksek NLR ve PLR değerlerinin artmış inflamasyonu gösterdiği, diyabetik hastalarda kötüleşen renal fonksiyonlarla, malignensi hastalarında artmış mortaliteyle ve KVH hastalarında kötü prognoz ile ilişkili oldukları bildirilmiştir.^[7,11,26,27] Yüksek NLR değerindeki artmış nötrofil sayısı artmış inflamasyona, düşük lenfosit sayısı ise genel sağlık durumundaki bozukluğa, fizyolojik stres nedeniyle artan kortizol seviyelerine ve artmış apoptoza bağlıdır.^[17,28] End organ hasarı ve kardiyovasküler mortalite ile birlikte görülen non-dipper hipertansiyonda da yüksek NLR ve PLR değerleri saptanmıştır.^[29] Non-dipper HT'deki organ hasarı, PE'de olduğu gibi HT'nin endotelial hasara

yol açmasına bağlıdır.^[29] Preeklampside ise NLR ve PLR ile ilgili az sayıdaki çalışma olup sonuçları çelişkilidir. Kurt ve ark. NLR'yi PE ve kontrol grubunda, ayrıca hafif ve ağır PE gruplarında karşılaştırmış ancak anlamlı fark bulmamışlardır, ancak bu konuda Oylumlu ve ark.'nın yaptığı son çalışmada, PE grubunda NLR, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.^[25,30]

Klinikte kullanılan bir diğer belirteç olan RDW ise hemogram tetkiklerinde eritrosit hacminin dağılımını gösteren bir parametredir. Defektif eritropoez, artmış inflamasyon ya da hemoliz sonucunda RDW değerleri artar.^[30,31] Eritrosit dağılım genişliğinin anemi dışında klinikte ilişkili olduğu birçok durum vardır. Artmış RDW değerleri HT varlığı ve şiddeti, non-dipper HT ile ilişkilidir.^[12,13] Ayrıca kalp hastalıklarında, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsünde kötü prognoz ile de ilişkisi vardır ve bu ilişkinin kronik inflamasyon ve artmış inflamatuvar aktivite ile alakalı olduğu düşünülmektedir.^[30,32] Gebelerde ise RDW 16-34 haftaları arasında çok fazla değişmez ve sabit kalır.^[32] Preeklampside RDW düzeyinin incelendiği nadir yayınlardan biri olan Kurt ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, yazarlar RDW'yi preeklampitik gebelerde ve özellikle ağır preeklampitik gebelerde daha yüksek olarak saptamışlar ve bu durumun artmış inflamasyona bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir.^[30]

Hastalardan elde ettiğimiz verileri karşılaştırdığımızda, SGA yenidoğan sıklığının erken PE grubunda daha fazla olduğunu saptadık. Literatürle de uyumlu bu durum bize erken PE grubundaki patolojinin plasental hasara daha fazla neden olduğunu düşündürmektedir. Erken ve geç PE'yi birinci trimester NLR, PLR, RDW ve MPV açısından değerlendirdiğimizde ise iki grup arasında anlamlı fark elde etmedik. Bu durum literatürle çelişiyor gibi görünmekle birlikte diğer çalışmalarda hastaların birinci trimester değerlerinden çok PE tanısının alındığı haftadaki değerlerin incelenmiş olması bu farkı açıklayabilir. Sonuçlarımız iki grup arasında birinci trimesterde sistemik inflamasyon açısından fark olmadığını göstermekteyse de aynı zamanda bir limitasyonumuz da olan normotansif kontrol grubunun çalışmaya alınmamış olması, genel olarak PE'de birinci trimesterde inflamasyon artışının olmadığını göstermemektedir. Bu konuyu aydınlatmak için daha çok randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Erken PE'de SGA sıklığının fazla olması plasental bir patolojinin bu grupta daha ön planda olduğunu göstermektedir. Söz konusu patolojinin sistemik yansı-

masını erken gebelik haftalarındaki inflamasyon belirteçlerinde görmememiz ise kan değerlerine yansımaya bir takım başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:53-6.
2. World Health Organization Collaboration. The world health report: make every mother and child count. 2005. Department of Reproductive Health and Research, WHO. www.who.int/whr/2005/en/index.html (accessed Aug 2006).
3. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143-8.
4. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397-413.
5. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28:192-209.
6. Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, Visscher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:158-64.
7. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
8. Turak O, Ozcan F, Tok D, İşleyen A, Sökmen E, Taşoğlu I, et al. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2013;15:7-13.
9. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
10. Belo L, Santos-Silva A, Quintanilha A, Rebelo I. Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? *Curr Med Chem* 2008;15:2223-9.
11. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictor of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:177-90.
12. Tanindi A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press* 2012;21:177-81.
13. Gunebakmaz O, Kaya MG, Duran M, Akpek M, Elcik D, Eryol NK. Red blood cell distribution width in 'non-dippers' versus 'dippers'. *Cardiology* 2012;123:154-9.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67.
15. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129-33.
16. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:575-83.
17. Tzur T, Sheiner E. Is there an association between platelet count during the first trimester and preeclampsia or other obstetric complications later in pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2013;32:74-82.
18. Troeger C, Holzgreve W, Ladewig A, Zhong XY, Hahn S. Examination of maternal plasma erythropoietin and activin A concentrations with regard to circulatory erythroblast levels in normal and preeclamptic pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:156-60.
19. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblast invasion of human decidua from 8-18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980;1:3-19.
20. Zemel MB, Zemel PC, Berry S, Norman G, Kowalczyk C, Sokol RJ, et al. Altered platelet calcium metabolism as an early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. *N Engl J Med* 1990;323:434-8.
21. Felfernig-Boehm D, Salat A, Vogl S, Murabito M, Felfernig M, Schmidt D, et al. Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability. *Thromb Res* 2000;98:139-46.
22. Altınbas S, Toğrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2012;26:403-6.
23. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of CVD. *Stroke* 2004;35:622-6.
24. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factors: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
25. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens* 2014 Jan 16. [Epub ahead of print]
26. Azab B, Daoud J, Naem FB, Nasr R, Ross J, Ghimire P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail* 2012;34:571-6.
27. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-STelevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326-34.
28. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
29. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014;36:217-21.
30. Keskin Kurt R, Aras Z, Silfeler DB, Kunt C, Islımye M, Kosar O, et al. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013 May 31. [Epub ahead of print]
31. Means RT Jr. Free and easy? Red cell distribution width (RDW) and prognosis in cardiac disease. *J Card Fail* 2011;17:299-300
32. Ozcan F, Turak O, Durak A, İşleyen A, Uçar F, Giniş Z, et al. Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood Press* 2013;22:80-5.

Erken membran rüptürü tanısında vajinal yıkama sıvısında beta-insan koryonik gonadotropin, kreatinin ve ürenin yeri

Alihan Tıgılı¹, Sefa Kurt², Aycan Kopuz²

¹Rize Devlet Hastanesi Kadın Doğum Kliniği, Rize

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Bu çalışmada, amniyon oluşumunda fetüs idrarının önemli bir yeri bulunması, fetüs idrarında da üre ve kreatinin konsantrasyonunun yüksek olması ve amniyon sıvısında beta-insan koryonik gonadotropin (beta-HCG) konsantrasyonlarının yüksekliğini göz önüne alarak, bu parametrelerin erken membran rüptürü (EMR) tanısındaki yeri ve güvenilirliğini test etmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran 150 gebe üzerinden yapıldı. Membran rüptürü tanısı kesinleştirilen, amniyotik sıvının belirgin olarak geldiği, 27-42. haftalar arasında 75 gebe çalışma grubunu oluşturdu. Su gelmesi ve vajinal akıntı şikâyeti olmayan, membran rüptürü ekarte edilmiş, 27-42. haftalar arasındaki 75 gebe ise kontrol grubumuzu oluşturdu. Posterior fornixte steril enjektör ile 10 cc %0.9 NaCl verilmesini takiben toplam 6 cc yıkama sıvısı toplandı. Toplanan sıvılardan aynı gün üre, kreatinin, insan koryonik gonadotropin çalışılmış olup her iki grubun istatistiksel karşılaştırması yapıldı.

Bulgular: Erken membran rüptürlü olguların vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG, üre ve kreatinin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$). Vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG *cut-off* değerini 50 mIU/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla, %85.33, %93.33, %92.75, % 86.41 olarak bulduk.

Sonuç: Çalışmamızda EMR tanısında en değerli verileri vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG değerleri ile tespit ettik. Günümüzde kullanılan diğer EMR tanı testleri olan vajinal sıvıda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1), plental alfa mikroglobulin-1, prolaktin ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu testlerle karşılaştırıldığında, vajinal sıvıda beta-HCG ölçümünün daha ucuz ve kolay uygulanabilir olması, bu testin kullanılabilirliğini arttırmaktadır.

Anahtar sözcükler: Erken membran rüptürü, insan koryonik gonadotropini.

Abstract: The roles of beta-human chorionic gonadotropin, creatine and urea in vaginal washing fluid in the diagnosis of premature rupture of membranes

Objective: In this study, we aimed to test the roles and safety of urea, creatinine and beta-human chorionic gonadotropin for the diagnosis of premature rupture of membranes (PROM) by considering that fetus urine is significant for amnion formation, urea and creatinine concentrations being high in fetus urine and beta-human chorionic gonadotropin (beta-HCG) concentrations are high in amniotic fluid.

Methods: This study was conducted on 150 pregnant women who referred to the obstetrics and gynecology clinic. The study group consisted of 75 pregnant women between 27 and 42 weeks of gestation whose diagnosis of membrane rupture was confirmed and amniotic fluid came apparently. The control group consisted of 75 pregnant women between 27 and 42 weeks of gestation who did not have complaints of water break and vaginal discharge, and whose membrane rupture was ruled out. After administering 10 cc 0.9% NaCl to posterior fornix by sterile injector, a total of 6 cc washing fluid was collected. Urea, creatine and human chorionic gonadotropin were examined on the same day on collected fluid and both groups were compared statistically.

Results: Beta-HCG, urea and creatinine values in vaginal washing fluid of the cases with premature rupture of membranes were statistically and significantly high compared to the control group ($p<0.05$). When designating *cut-off* value of beta-HCG in vaginal bleeding fluid as 50 mIU/dL, sensitivity, specificity, and negative and positive predictive values were 85.33%, 93.33%, 92.75% and 86.41%, respectively.

Conclusion: In our study, we obtained the most valuable data in premature rupture of membranes (PROM) by beta-HCG values in vaginal washing fluid. Similar results were obtained by other PROM diagnosis tests currently used such as insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha microglobulin and prolactin in the vaginal fluid. When these tests are compared, it is seen that beta-HCG test in vaginal fluid is cheaper and easier, and thus it becomes more practicable

Keywords: Premature rupture of membranes, human chorionic gonadotropin.

Yazışma adresi: Dr. Aycan Kopuz. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İzmir.

e-posta: aycankopuz@hotmail.com

Geliş tarihi: Nisan 10, 2014; **Kabul tarihi:** Mayıs 30, 2014

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20140223005

doi:10.2399/prn.14.0223005

Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Erken membran rüptürü (EMR), fetal membranların doğum eylemi başlamadan yırtılması ve amniyon sıvısının akmasıdır. Eğer membrandaki açılma 37. gebelik haftasından önce olursa preterm EMR (PEMR) olarak tanımlanır. EMR, tüm gebeliklerin %10'unda görülmekle birlikte olguların %80'i term gebelikte meydana gelir.^[1] Preterm erken membran rüptürü ise tüm gebeliklerin %3-5'ini oluşturmakla beraber preterm doğumun en sık nedenidir.^[2] Erken gebelikte fetal membranlar rüptür açısından daha dayanıklıdır. Gebelik haftası büyüdükçe membranlar zayıflamaya başlar ve uterin kontraksiyonlar, fetal hareketler ve uterus gerginliğinin artması membranların rüptürünü kolaylaştırır.^[3] Ayrıca terme doğru membranlardaki kollajen miktarının azalması rüptür riskini artırır. Preterm EMR'nin en önemli komplikasyonu erken doğum ve buna bağlı prematüredir.^[4] Olası komplikasyonlar nedeniyle doğru EMR teşhisi koymak önemlidir. Aynı zamanda membran rüptürünün yanlış teşhisi de doğum induksiyonu gibi yanlış müdahalelere ve hastanede kalış sürelerinin uzamasına neden olur. Günümüzde EMR tanısını koymada non-invaziv, altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Servikal ostan sıvı gelişiminin direk olarak izlenmesi EMR'yi kesinleştirir.^[5] Vajen arka fornixte konulan nitrazin kağıdının sarıdan koyu maviye dönüşmesi, vajende amniyon varlığını %93 oranında tespit edebilirken, vajinit, kan ve semen gibi birçok faktör testin yalancı pozitifliğini artırmaktadır.^[6] Servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin tespiti son derece yüksek spesifite fakat düşük sensitivite ile membran rüptürü olmasa dahi doğum eyleminin habercisi olarak yorumlanmıştır.^[7] Diğer bir tanı yöntemi ise protein-1'e bağlanan insülin benzeri büyüme faktörünün (IGFBP-1) ve plasental alfa mikroglobulin-1 proteininin servikovajinal sıvılarda tespitidir.^[8,9] Yapılan bir çalışmada EMR tanısında IGFBP-1'in vajinal sekresyonlarda tespiti için kullanılan immunokromatografik dipstik yönteminin sensitivite ve spesifitesi %97 olarak bulunmuştur.^[10] Diğer bir immunokromatografik yöntem olan plasental alfa mikroglobulin-1 proteininin servikovajinal sıvılarda tespitini içeren bir çalışmada spesifite %98.9, sensitivite %100 olarak bulunmuştur.^[11]

Beta-insan karyonik gonadotropin (HCG) maternal kanda ve idrarda olduğu gibi amniyotik sıvıda da bulunur. Üçüncü trimesterde EMR tanısında vajinal sıvıda beta-HCG seviyesinin ölçümü ile yapılan bir çalışmada sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerler sıra-

sıyla %100, %96.5, %88.9, %100 olarak bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada beta-HCG'nin 2.-3. trimesterlerde EMR vakalarında güvenilir bir test olduğunu vurgulanmıştır.^[12] Üre ve kreatininin böbreklerden atılan iki madde-dir. Amniyon sıvısının büyük bölümünün fetüs idrarından oluştuğunu düşünerek, vajinal yıkama sıvısında üre ve kreatinin düzeyinin EMR tanısındaki yerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada kreatinin ve üre *cut-off* değerleri sırasıyla 0.6 ve 12 olarak alındığında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerin hepsi %100 olarak bulunmuştur.^[13]

Bu çalışmada, amniyon oluşumunda fetüs idrarının önemli bir yeri bulunması, fetüs idrarında da üre ve kreatinin konsantrasyonunun yüksek olması ve amniyon sıvısında beta-HCG konsantrasyonlarının yüksekliğini göz önüne alarak, bu parametrelerin EMR tanısındaki yeri ve güvenilirliğini test etmeyi amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma Nisan 2009 ve Ekim 2009 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 165 gebe üzerinden yapıldı. On beş hasta vajinal kanama, vajinit, mekonyumlu amniyon sıvısı ve maternal idrarın amniyon sıvısı ile karışması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Membran rüptürü tanısı vajinal sıvıda IGFBP-1 ölçümü, nitrazin testi ve ultrasonografi ile kesinleşen, amniyotik sıvının belirgin olarak geldiği, 27-42. haftalar arasında 75 hasta çalışma grubunu (Grup 1), su gelmesi ve vajinal akıntı şikayeti olmayan, membran rüptürü ekarte edilmiş, 27-42. haftalar arasındaki 75 hasta ise kontrol grubunu (Grup 2) oluşturdu. Tüm hastalara anamnezi takiben steril spekulum ile vajinal muayene yapıldı. Örnekler posterior fornixte steril enjektör ile 10 cc %0.9 NaCl verilmesini takiben toplam 6 cc yıkama sıvısı şeklinde toplandı ve aynı gün çalışıldı. Örneklerin alınması ve ultrasonografi gözlemciler arası farkı ortadan kaldırmak amacıyla aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri örnek alınması öncesi kaydedildi. İstatistik değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 17.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Gruplararası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip verilerin analizinde parametrik testlerden independent samples t test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG, üre ve kreatinin değerleri.

	Grup 1 (n=75) Ort±SS (min-maks)	Grup 2 (n=75) Ort±SS (min-maks)	p değeri
Yaş (yıl)	29.38±5.6 (19-42)	29.81± 4.7 (21-40)	0.614
Parite	1.61±0.99 (1-6)	1.49±0.77 (1-5)	0.413
Gebelik haftası	37.1±3.35 (27-42)	37.26±2.9 (27-42)	0.755
Beta-HCG (IU)	214.68±134.49 (12-521)	23.93±17.49(2-105)	<0.001
Üre (mg/dL)	8.67±7.3 (1.6-27.3)	2.57±1.71 (0.3-7.1)	0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.58±0.59 (0.1-2.8)	0.25±0.20 (0.1-1.2)	<0.001

Bulgular

Çalışmamıza 150 olgu dahil edilmiş olup yaşları 19 ile 42 arasında değişmekteydi. Her iki grup yaş, parite ve gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı (**Tablo 1**).

Grup 1 olguların vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG değerleri Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıktı (**Tablo 1**). Beta-HCG *cut-off* değerini 50 mIU/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %85.33, %93.33, %92.75, % 86.41 olarak bulduk (**Tablo 2**).

Grup 1'deki olguların vajinal yıkama sıvısındaki üre ve kreatinin değerleri Grup 2'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek çıktı (**Tablo 1**). Üre *cut-off* değerini 10 mg/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %26.66, %100, %100, %57,69 olarak, kreatinin *cut-off* değerini 0.3 mg/dL olarak belirlediğimizde de sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %46.66, %94.66, %89.74, %63.96 olarak bulduk (**Tablo 3 ve 4**).

Tartışma

Preterm erken membran rüptürü fetal morbidite ve mortalitenin en sık sebeplerindendir. Bu nedenle PEMR'de doğru tanı koymak, oluşabilecek komplikasyonları engellemek ve yanlış tanıda hastanede yatışı süresini azaltmak adına önemlidir. Vajinal akıntı şikayeti ile hastaneye başvuran hastaların büyük bir çoğunluğunda spekulum muayenesinde servikal ostan sıvı drenajı izlenmektedir. Geri kalan hasta grubu, yani muayene anında sıvı gelişti izlenmeyen hastalar EMR tanısında asıl zorluğu oluşturan gruptur. Erken membran

rüptürü tanısında günümüze kadar sıklıkla kullanılan nitrazin (pH) testi, fern testi gibi benzer metodlar yeterli güvenilirliğe sahip olmamaları ve hala non-invaziv altın standart bir metodun bulunmaması nedeniyle insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1), alfa-fetoprotein, prolaktin, fibronektin, beta-HCG, plesental alfa mikroglobulin-1 gibi yeni testlerin araştırılmasına sebep olmuştur. Bu testlere ek olarak amniyon sıvısında varlıkları ispatlanmış olan üre, kreatinin, AST ve ALT'nin vajinal yıkama sıvısındaki mevcudiyetleri EMR tanısında yeni araştırmalara konu

Tablo 2. B-HCG seviyesi 50 IU alındığında hastaların gruplara dağılımı.

Beta-HCG	Grup 1 (EMR+) n (%) (n=75)	Grup 2 (EMR-) n (%) (n=75)
≥50	64 (85.3)	5 (6.7)
<50 IU	11 (14.7)	70 (93.3)

Tablo 3. Üre seviyesi 10 mg/dL alındığında hastaların gruplara dağılımı.

Üre	Grup 1 (EMR+) n (%) (n=75)	Grup 2 (EMR-) n (%) (n=75)
≥10 mg/dL	20 (26.7)	0 (-)
<10 mg/dL	55 (73.3)	75 (100)

Tablo 4. Kreatinin seviyesi 0.3 mg/dL alındığında hastaların gruplara dağılımı.

Kreatinin	Grup 1 (EMR+) n (%) (n=75)	Grup 2 (EMR-) n (%) (n=75)
≥0.3 mg/dL	35 (46.7)	4 (5.3)
<0.3 mg/dL	40 (53.3)	71 (94.7)

olmuştur. Biz de çalışmamızda vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG, üre ve kreatinin değerlerinin EMR tanısındaki yerini araştırdık.

İkinci ve üçüncü trimesterde amniyon sıvısının büyük bir bölümünü fetal idrar oluşturmaktadır. Fetal böbreklerden süzülen üre ve kreatinin, idrar yoluyla amniyon sıvısına geçmektedir. Beta-HCG de trofoblastik doku tarafından üretilen maternal kanda, idrarda ve amniyon sıvısında değişik konsantrasyonda bulunan ve saptanması kolay bir maddedir.^[14] Bu üç maddenin vajinal sekresyonlarda düşük konsantrasyonlarda bulunması ve EMR'de amniyon drenajı sonrası vajendeki konsantrasyonun artması EMR tanısında bu maddelerin kullanımının uygun olabileceği anlamına gelmektedir. Çalışmamızda Grup 1'de bakılan vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG değerleri, Grup 2'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0.001$). Aynı şekilde Grup 1'in vajinal yıkama sıvısındaki üre ve kreatinin değerleri de Grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$).

Cooper ve ark.'nın yaptığı çalışmada EMR tanısı için vajinal yıkama sıvısında beta-HCG cut off değeri 50 mIU/mL olarak belirlendiğinde sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerler sırasıyla, %96, %79, %95, %84 olarak tespit edilmiştir.^[14] Çalışmamızda vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG cut-off değerini 50 mIU/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla, %85.33, %93.33, %92.75, % 86.41 olarak bulduk.

Kafalı ve Öksüzler'in yaptığı çalışmada vajinal yıkama sıvısında üre cut-off değerini 12 mg/dL, kreatinin cut-off değerini 0.6 mg/dL olarak belirlediklerinde sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerlerin tamamı %100 bulunmuştur.^[13] Biz ise çalışmamızda tamamen farklı sonuçlar elde ettik. Vajinal yıkama sıvısında üre cut-off değerini 10 mg/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %26.66, %100, %100, %57.69 bulduk. Kreatinin cut-off değerini 0.3 mg/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %46.66, %94.66, %89.74, %63.96 olarak bulduk.

Sonuç

Çalışmamızda EMR tanısında en değerli verileri vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG değerleri ile tespit

ettik. Beta-HCG cut-off değerini 50 mIU/dL olarak belirlediğimizde EMR tanısında kullanılabileceğini saptadık. Ayrıca günümüzde kullanılan diğer EMR tanı testleri olan vajinal sıvıda IGFBP-1, plesental alfa mikroglobulin-1, prolaktin ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir.^[15-17] Bu testlerle karşılaştırıldığında, vajinal sıvıda beta-HCG ölçümünün daha ucuz ve kolay uygulanabilir olması, bu testin kullanılabilirliğini arttırmaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
2. Aagaard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, Ramin KD. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. *Am J Perinatol* 2005;22:287-97.
3. Garite TJ. Management of premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001;28:837-47.
4. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:562-7.
5. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I. Erken Membran Ruptürü. *Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji*. 10. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010: p. 186-976.
6. Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:715-22.
7. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:122.e1-6.
8. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:159-63.
9. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007;109:634-40.
10. Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:622-6.
11. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoas-

- say versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2005;22:317-20.
12. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89:261-4.
 13. Kafali H, Oksüzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:157-60.
 14. Cooper AL, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionicgonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:593-7
 15. Abdelazim IA, Makhlof HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure® test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:985-9.
 16. Tagore S, Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. *J Perinat Med* 2010;38:609-12.
 17. Kariman N, Hedayati M, Alavi Majd Sh. The diagnostic power of cervico-vaginal fluid prolactin in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14:541-8.

Amniyosentez ve kordosentez yapılan 1429 olgunun retrospektif analizi

Şener Taşdemir¹, Mehmet Yılmaz², İbrahim Şahin¹, Haktan Bağış Erdem¹,
Ragıp Atakan Al², Metin İngeç², Abdulgani Tatar¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Amaç: Kliniğimizde prenatal tanı amacıyla amniyosentez ve kordosentez uygulanan 1429 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Yöntem: 2008-2014 tarihleri arasında amniyosentez ve kordosentez uygulanan 1429 hastada hücre kültür başarıları, prenatal tanı endikasyonları, tespit edilen kromozom anomalileri ve yaşlara göre kromozom anomalilerinin dağılımı retrospektif olarak incelendi. Veriler SPSS 20.0 programı ile değerlendirildi.

Bulgular: Tüm olgularda elde ettiğimiz kültür başarıları %95 idi. Çalışmamızda ileri anne yaşı (n=577, %40.4) ve anne serum taramalarında artmış risk (n=556, %38.9) en sık görülen iki endikasyonu oluşturdu. En sık görülen kromozom anomalisi trizomi 21 (n=39, %62.9) idi. Herhangi bir endikasyonla prenatal tanı yapılan 35 yaş altı kadınlar ile 35 yaş üstü kadınlar arasında kromozom anomalisi sıklığı açısından bir fark bulunamadı (p=1.0).

Sonuç: Çalışmamızda kromozomal anomali oranı %4.3 olarak bulundu. Bu çalışmada, en sık prenatal tanı endikasyonu izole ileri anne yaşı idi. Herhangi bir endikasyonla prenatal tanı yapılan 35 yaş altı grubu ile 35 yaş üzeri izole ileri anne yaşı grubunda kromozomal anomali sıklığının aynı çıktığı görüldü.

Anahtar sözcükler: Amniyosentez, kordosentez, kromozom anomalisi.

Abstract: Retrospective analysis of 1429 cases who underwent amniocentesis and cordocentesis

Objective: In our clinic, 1429 patients who underwent amniocentesis and cordocentesis for prenatal diagnosis were evaluated retrospectively.

Methods: The cell culture success, prenatal diagnosis indications, detected chromosomal anomalies and the distribution of chromosomal anomalies according to age were studied in 1429 patients who underwent amniocentesis and cordocentesis between 2008 and 2014 retrospectively. Data were analyzed by SPSS 20.0 software.

Results: Overall culture success rate was 95%. In our study, advanced maternal age (n = 577, 40.4%) and increased risk of maternal serum screening (n=556, 38.9%) were the most common two indications. The most common chromosomal anomaly was trisomy 21 (n=39, 62.9%). There was no difference in the frequency of chromosomal anomalies between women under the age of 35 and women over the age of 35 (p= 1.0).

Conclusion: Chromosomal anomaly rate was found to be 4.3% in our study. In this study, it was shown that maternal advanced age is the most common indication of prenatal diagnosis. However, there was no difference in the frequency of chromosomal anomalies between women under the age of 35 and women over the age of 35.

Keywords: Amniocentesis, cordocentesis, chromosome anomaly.

Giriş

Canlı doğan bebeklerde majör konjenital anomalilerin oranı %2-4 arasındadır. Bu anomalili bebeklerin %10'unda sebep kromozom anomalileridir.^[1] Prenatal

tanı, gebeliğin erken döneminde bazıları kalıtsal geçiş gösteren bu hastalıkların tanınmasını kapsar. Prenatal tanının amaçlarından biri, gebeliğin etik açıdan terminasyona uygun olduğu dönem içinde, risk altındaki fe-



tüste, genetik hastalığın bulunup bulunmadığını ortaya koymaktır.^[2] Günümüzde prenatal tanı amacıyla kullanılan ultrasonografinin etkinliğine rağmen invaziv testlere olan ihtiyaç halen devam etmektedir. Amniyosentez (AS) ve kordosentez (KS) günümüz tıbbında prenatal tanı amaçlı sıkça kullanılan iki yöntemdir.

Günümüzde yapılan sık ultrasonografik değerlendirmeler ve biyokimyasal bazı testler bu iki yönetime olan ihtiyacı daha da artırmaktadır. Amniyosentez sonrası fetal kayıp 1/300-1/500 arasında, kordosentez sonrası fetal kayıp %1.4 olarak gösterilmiştir.^[3,4] Yaptığımız bu geriye dönük çalışmada, son altı yılda üniversite hastanemizde prenatal tanı amaçlı yapılan ikinci trimester amniyosentez ve kordosentez işlemleri ve bunların sonuçlarının bildirilmesini amaçladık.

Yöntem

Hastanemiz gebe polikliniğine Ocak 2008-Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran ve herhangi bir endikasyonla amniyosentez ya da kordosentez yapılan toplam 1429 gebe çalışmaya dahil edildi. Hasta bilgilerine hasta dosyalarından ulaşıldı. Tüm gebeler ve eşler, girişim öncesi işlem hakkında ve olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirildi, risk değerlendirmesi yapıldı ve girişimi kabul eden tüm çiftlerden yazılı onay formuna imzaları alındı. Bütün gebeler işlem öncesi Rh uyumsuzluğu açısından değerlendirildi ve işlem sonrası gereken gebelere anti D-immunoglobülin yapıldı. İşlem öncesi tüm gebelere ayrıntılı ultrasonografi değerlendirilmesi uygulandı. Yine işlem öncesi ultrasonografi ile plasentanın yerleşimi ve fetüsün pozisyonu değerlendirilip amniyosentez ya da kordosentez için en uygun yer planlandı. Amniyosentezde transplasental geçişten kaçınıldı. İşleme başlanmadan önce kullanılacak olan steril gazlı bez, amniyosentez için iki adet 10 ml ve bir adet 2.5 ml'lik steril tek kullanımlık enjektör, kordosentez için bir adet 2.5 ml'lik steril tek kullanımlık enjektör ve her iki işlem için 22 gauge spinal iğne steril bir örtü üzerinde hazırlandı. Amniyosentez 16-20. gebelik haftaları arasında, kordosentez 20-26. gebelik haftaları arasında bilinen kurallarına uygun bir şekilde ultrasonografi eşliğinde uygulandı. Amniyosentez işleminde, maternal kontaminasyon riskini azaltmak için ilk 2 ml amniyon ayrı bir enjektöre aspire edilerek atıldı. Kordosentez, plasentanın lokalizasyonuna bağlı olarak kordonun plasentaya giriş noktasından veya serbest kordondan 0.5 cc heparin içeren enjektöre 2 cc fetal

kan alınarak yapıldı. Tüm gebelere, işlem sonrası bebek kalp atışları gösterildi.

Karyotip analizi için alınan örnekler, örneğe uygun yöntemlerle kordosentez için 3 gün, amniyosentez için ortalama 15-20 gün kültüre edildi ve kültür çıkarımları yapıldı. Giemsa bantlama tekniği kullanıldı. Tüm olgularda 25 metafaz plağı yapısal düzensizlikler, 50 metafaz plağı sayısal düzensizlikler için değerlendirildi. Karyotip analizinde bilgisayarlı analiz sistemi kullanıldı.

İstatistik

Veriler ortalama ve yüzde olarak verildi. İki yüzdenin anlamlılığı ki kare testi ile değerlendirildi. Veriler SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programına girildi. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Altı yıllık bu zaman içinde 1429 hastaya amniyosentez ve kordosentez yapıldı. Hastaların 252'sine (%17.6) kordosentez, 1177'sine (%82.4) amniyosentez yapıldı. Hastalarımızın yaşları 16 ila 51 arasında olup ortalama yaş 32.5 idi. Beş yüz yetmiş yedi (%40.3) hasta 35 yaş ve üzerinde idi. Amniyosentez hastalarımızda ortalama gebelik haftası 17 hafta 4 gün iken, kordosentez hastalarımızda ortalama gebelik haftası 21 hafta 6 gün idi. Hücre kültürü başarı oranımız %95 (1358/1429) bulundu.

Prenatal tanı için endikasyon grupları izole ileri anne yaşı (35 yaş ve üstü), anne serum taramalarında artmış risk (ikili ve üçlü testte eşik değer: 1/270 üzeri), patolojik ultrasonografi bulgu, kötü obstetrik öykü ve diğerleri (anomalili çocuk doğurma öyküsü, IUGR, anne anksiyetesi, kromozom anomalili bebek doğurma öyküsü, intrauterin trasfüzyon, Rh uygunsuzluğu) olarak belirlendi. En sık endikasyonumuz ilerlemiş anne yaşıydı (%40.4), bunu anne serum taramalarında artmış risk takip etti (%38.9) (Tablo 1).

Tablo 1. Prenatal tanı endikasyonlarımız.

Prenatal tanı endikasyonu	n	%
İzole ileri anne yaşı	577	40.4
Anne serum taramalarında artmış risk	556	38.9
Patolojik ultrasonografi bulguları	247	17.3
Kötü obstetrik öykü	28	1.9
Diğer	21	1.5
Toplam	1429	100

Toplam 62 (%4.3) hastada kromozom anomalisi saptandı. En sık saptanan kromozom anomalisi trizomi 21 (n=39, %62.9) idi (Tablo 2). Toplam 46 (%3.2) hastada normal varyantlar tespit edildi.

Yaş gruplarına göre, 16-25 yaş arasındaki 10 (%16.1) hastada, 26-34 yaş arası 27 (%43.6) hastada, 35-40 yaş arası 15 (%24.2) hastada ve 41 ve üzeri yaşlarda 10 (%16.1) hastada kromozom anomalisi saptandı. Çalışmamızda prenatal tanı yapılan 35 yaş altı grubu ile 35 yaş üzeri izole ileri anne yaşı grubu arasında kromozom anomalili bebek oranları benzer olarak bulundu (p=1.0) (Tablo 3).

Tartışma

Prenatal tanıya günümüz obstetri pratiğinde sıkça başvurulmaktadır. Prenatal tanı amaçlı en sık başvuru olan yöntemler amniyosentez ve kordosentezdir. Prenatal tanı amaçlı uygulanan bu yöntemlerde kültür başarı oranları laboratuvarlar arasında farklılıklar arz etmektedir. Saatçi ve ark. AS için %97, KS için %93.6; Kaplan ve ark. AS için %98.23, Cengizoglu ve ark. AS için %99 olarak bildirmiştir.^[6-8] Çalışmamızda hücre kültür başarı oranımız %95.03 olarak tespit edildi. Hastalarımızın %17.6'sına kordosentez yapıldı. Hastaların prenatal teşhis amaçlı çevre illerden hastanemize sevk gelmesi ve yine hastaların gebelik takipleri için erken dönemde hastanemize başvurmamaları sebebiyle kordosentez sayımız fazla idi.

Prenatal tanı amaçlı yapılan AS ve KS çalışmalarının çoğunda en sık endikasyon ileri anne yaşı ve anne serum taramalarında artmış risk olarak görülmüştür. Bu iki endikasyonu Saatçi ve ark. sırasıyla %36 ve %21, Kaplan ve ark. sırasıyla %53.4 ve %22.4, bir büyük popülasyonlu çalışmada Han ve ark. sırasıyla %18.4 ve %69.5 olarak bildirilmiştir.^[6,7,9] Çalışmamızda, bu oranları ileri anne yaşı için %40.37, anne serum taramalarında artmış risk için %38.91 olarak bulduk. Rakamlar arasındaki bu farklılıkları, ileri anne yaşı olup anne serum taraması yapılan bazı hastaların ileri yaş olarak değil de anne serum taramasında artmış risk olarak gösterilmesine bağladık. Çalışmamızı ileri anne yaşı olan hastaları çıkardıktan sonra anne serum taraması yüksek olan hastaları bu gruba alarak planladık. Diğer tüm çalışmalarda olduğu gibi, çalışmamızda da bu iki endikasyonu anormal ultrasonografi bulguları takip etmekteydi. Prenatal teşhis amaçlı yapılan AS ve KS çalışmalarında %1.2 ila %10 arasında kromozom anomalisi insidansları bildirilmiştir.^[10,11] Çalışma-

Tablo 2. Tespit edilen kromozom anomalileri.

Karyotip*	AS	KS	Toplam
47, XY, +21 veya 47, XX, +21	36	1	37
47, XY, +18 veya 47, XX, +18	4	2	6
47, XY, +13 veya 47, XX, +13	2	3	5
47, XY, +mar veya 47, XX, +mar	3		3
45,XY,der(13;21)(q10;q10) veya 45,XX,der(13;21)(q10;q10)	1	1	2
46, XY, der(15;21)(q10;q10), +21, inv (9)(p11;q12)	1		1
46, XY, der(21;22)(q10;q10),+21		1	1
45, XY, der(13;14)(q10;q10)		1	1
46, XX, del(8)(p12->pter)	1		1
46, XY, t(6;22)(p21.3;q13.3)	1		1
46, XY, t(1,5)	1		1
45, X[75] / 46, XY[25]	1		1
46, XY[60] / 46,XX[40]		1	1
46, XX, inv (12)(p11q14)	1		1
	52	10	62
Normal varyantlar	AS	KS	Toplam
46, XY, inv (9)(p11;q12) veya 46, XX, inv (9)(p11;q12)	5		5
46, XY, 1qh+ veya 46, XX, 1qh+	10	2	12
46, XY, 16qh+ veya 46, XX, 16qh+	19		19
46, XY, 16qh+, 1qh+	1		1
46, XX, 14ps (+)	1		1
46, XY, 15ps+ veya 46,XX, 15ps+	4	1	5
46, XX, 15ps+, 16qh+	1		1
46, XY, 21ps+	1		1
46, XX, 22 ps+	1		1
	43	3	46
Toplam	95	13	108

*Normal fakat farklı karyotipler "uluslararası sitogenetik sınıflama sistemine (ISCN)" göre belirlenmiştir.^[5]

mızda kromozom anomalisi insidansını %4.34 olarak tespit ettik. Canlı doğan bebekler arasında en sık görülen kromozom anomalisi trizomi 21'dir. Trizomi 21'in insidansı ikinci trimesterde, canlı doğan bebeklerden daha fazladır. Çünkü bu bebeklerin bir kısmı ikinci trimester-

Tablo 3. Yaşlara göre kromozom anomalilerinin oranları ve yüzdeleri.

Hastanın yaşı	Hasta sayısı	Kromozom anomalisi sayısı / yüzdesi
16-25	272	10 / %3.7
26-34	569	27 / %4.8
35-40	372	15 / %4
≥41	216	10 / %4.6
16-34	841	37 / %4.4
≥35	588	25 / %4.3

den itibaren çeşitli sebeplerle intrauterin kaybedilebilmektedir.^[12] Prenatal teşhis ile tespit edilen kromozom anomalileri arasında en sık görülen kromozom anomalisi olan trizomi 21'in oranlarını Zhang ve ark. %35.6, Han ve ark. %36.9 ve Ocak ve ark. %60.2 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu oran, Ocak ve ark.'ninkine benzer oranda %62.90 olarak bulundu.^[9,12,13] Kromozom anomalilerinin yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Sjögren ve ark., kromozom anomalisi oranını 35 yaşın üzerindeki annelerde %2.2, 40 yaşın üzerindeki annelerde %5.3 olarak tespit etmiştir.^[14] Türkiye'den yapılan bir tez çalışmasında, 16-34 yaş arasında olanlar ile 35 yaş ve üzerinde olanları kromozom anomalileri yönünden karşılaştırıldığında riskin 2.08 kat arttığı izlenmiştir.^[15] Çalışmamızda, 35 yaş üzerinde izole ileri anne yaşı riski endikasyonu ile prenatal tanı girişimi uygulanan hastaların %4.3'ünde, 35 yaş altında ileri yaş dışı diğer endikasyonlarla prenatal tanı testleri yapılan hastaların %4.4'ünde kromozom anomalisi izlendi.

Sonuç

Çalışmamızda, prenatal tanı testlerine en sık ilerlemiş anne yaşı ve anne serum taramalarında artmış risk sebebiyle başvurulmuş ve sonuç verilen gebelerin %4.3'ünde kromozom anomalisi saptanmıştır. Bu oran, genetik taramaların önemini göstermektedir. Kromozom anomalileri içinde en sık trizomi 21 tespit edilmiştir. Çalışmamıza herhangi bir endikasyonla prenatal tanı girişimi uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalar içinde 35 yaş üzeri izole ileri anne yaşı grubu ile 35 yaş altı diğer endikasyonlarla işlem uygulanan hasta grubu arasında kromozom anomalisi açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Harry Ostrer, Louise Wilkins-Haug, Vanessa A Barss. Genetic and environmental causes of birth defects. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. UpToDate Literature review current through: Dec 2013. This topic last updated: Nov 6, 2013. <http://www.uptodate.com/contents/search>
2. Oğur G. Genetik hastalıklarda prenatal tanı. In: Saraçoğlu F (Ed). Fetal tanı ve tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi; 1998: p. 15-43.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007;110: 1459-67.
4. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1339-44.
5. ISCN (2013): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (Eds). Basel: S. Karger; 2013: p. 53.
6. Saatçi Ç, Özkul Y, Taşdemir Ş, Kiraz A, Müderris İ, Taşcıoğlu N ve ark. İnvazif prenatal tanı yöntemleri uygulanan 2295 olgunun retrospektif analizi. *Perinatoloji Dergisi* 2007;15:120-6.
7. Kaplan Ö, Güney M, Yüksel M. 2. Trimester genetik tarama amniyosentez: 1586 olgunun değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;19:144-7.
8. Cengizoglu B, Karageyim Y, Kars B, Altundağ M, Turan C, Ünal O. Üç yıllık dönemdeki amniyosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2002;10:14-7.
9. Han SH, An JW, Jeong GY, Yoon HR, Lee A, Yang YH, et al. Clinical and cytogenetic findings on 31,615 mid-trimester amniocenteses. *Korean J Lab Med* 2008;28:378-85.
10. Simpson NE, Dallaire L, Miller JR, Siminovich L, Hamerton JL, Miller J, et al. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: report of a collaborative study. *Can Med Assoc J* 1976;115:739-48.
11. Pala HG, Artunç Ülkümen B, Eskicioğlu F, Uluçay S, Çam S, Bülbül Baytur Y ve ark. Manisa ili üçüncü basamak 2012 yılı amniyosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2014;22:23-7.
12. Zhang YP, Wu JP, Li XT, Lei CX, Xu JZ, Yin M. Karyotype analysis of amniotic fluid cells and comparison of chromosomal abnormality rate during second trimester. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2011;46:644-8.
13. Ocak Z, Özlü T, Yazıcıoğlu HF, Özyurt O, Aygün M. Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: Report of 6124 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:139-46.
14. Sjögren B, Uddenberg N. Decision making during prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interview study of 211 women participating in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1989;8:263-73.
15. Ersin Sürmeliler. Prenatal tanı amaçlı, kromozom analizi gerektiren amniyosentez endikasyonları ve sonuçlarının değerlendirilmesi. Yayınlanmış uzmanlık tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2005.

İlk trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişki

Atalay Ekin, Cenk Gezer, Cüneyt Eftal Taner, Mehmet Özeren

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bölümü, İzmir

Özet

Amaç: Gebeliğe özgü plazma proteini-A (PAPP-A) kötü gebelik sonuçları açısından riskli bulunan hastaları gebeliğin erken döneminde belirlemek için önerilen markerlardan biridir. Bu çalışmada amacımız ilk trimester düşük PAPP-A seviyelerinin gebelik komplikasyonları ile birlikteliğini incelemektir.

Yöntem: İlk trimester kromozomal anomali taraması için başvuran 11-14 hafta arasındaki gebeliklerin serum PAPP-A sonuçları retrospektif olarak incelendi. Düşük PAPP-A seviyesi olarak 0.35 MoM ve altındaki değerler ve normal PAPP-A seviyesi olarak ise 0.35 ile 2.07 MoM arasındaki değerler kabul edildi. Kötü gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi için gebelerin obstetrik geçmişlerinde intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve preterm doğum tanısı alıp almadıkları, doğum şekli, doğum ağırlığı ve fetal cinsiyetleri kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 443 gebeliğin 211'i (%47.6) düşük PAPP-A grubunu (PAPP-A \leq 0.35 MoM) ve 232'si (%52.4) de normal PAPP-A grubunu (2.07 MoM > PAPP-A > 0.35 MoM) oluşturdu. Düşük PAPP-A grubunda kontrol grubuna göre intrauterin gelişme geriliği (p=0.01), preeklampsi (p=0.019), erken başlangıçlı preeklampsi (p=0.043), preterm doğum (p=0.016), preterm erken membran rüptürü (p=0.038) ve iatrojenik preterm doğumun (p=0.040) görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı. Aynı zamanda düşük PAPP-A grubundaki gebelerin doğum ağırlığı daha düşüktü (p=0.01) ve sezaryen oranları daha yüksekti (p=0.008).

Sonuç: Bulgularımız düşük maternal serum PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu doğrulamaktadır. Bu gözlemler gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkan komplikasyonların ilk trimesterde belirlenebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Gebeliğe özgü plazma proteini-A (PAPP-A), ilk trimester, kötü gebelik sonuçları.

Abstract: The association between low PAPP-A levels at first trimester and poor pregnancy outcomes

Objective: Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) is one of the markers recommended to identify patients at early periods of pregnancy who are under risk in terms of poor pregnancy outcomes. Our aim in this study was to analyze the association between low PAPP-A levels at first trimester and pregnancy complications.

Methods: Serum PAPP-A results of pregnancies between 11 and 14 weeks of gestation who referred for first trimester chromosomal anomaly screening were analyzed retrospectively. While 0.35 MoM and higher values were considered as low PAPP-A level, the values between 0.35 and 2.07 MoM were considered as normal PAPP-A level. In order to evaluate poor pregnancy outcomes, the obstetric history of pregnant women including intrauterine growth retardation, gestational diabetes, preeclampsia, preterm labor diagnoses, delivery type, birth weight and fetal genders were recorded.

Results: The study was carried out on two groups, which are low PAPP-A group including 211 (47.6%) out of 443 pregnant women (PAPP-A \leq 0.35 MoM) and normal PAPP-A group including 232 (52.4%) out of 443 pregnant women (2.07 MoM > PAPP-A > 0.35 MoM). The prevalence rates for intrauterine growth retardation (p=0.01), preeclampsia (p=0.019), early-onset preeclampsia (p=0.043), preterm labor (p=0.016), preterm premature rupture of membrane (p=0.038) and iatrogenic preterm labor (p=0.040) were significantly high in the low PAPP-A group compared to the control group. The birth weight was also low (p=0.01) and cesarean section rate was high (p=0.008) in the low PAPP-A group.

Conclusion: Our findings confirm that there is a significant association between poor pregnancy outcomes and low maternal serum PAPP-A levels. These observations indicate that the complications appearing at the late periods of pregnancy may be detected at the first trimester.

Keywords: Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), first trimester, poor pregnancy outcomes.

Yazışma adresi: Dr. Atalay Ekin, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji İzmir.

e-posta: atalayekin@hotmail.com

Geliş tarihi: Şubat 1, 2014; **Kabul tarihi:** Mayıs 31, 2014

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20140223007

doi:10.2399/prn.14.0223007

Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Önleyici ve tedaviye yönelik girişimlerin sağlanabilmesi için gebeliğin erken dönemindeki tarama testlerinin önemi büyüktür. Kötü obstetrik sonuçlar açısından riskli bulunan hastaları gebeliğin erken döneminde belirlemek için önerilen markerlardan biri de gebeliğe özgü plazma proteini-A'dır (*pregnancy associated plasma protein-A*, PAPP-A). Sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan PAPP-A implantasyondan hemen sonra maternal serumda ortaya çıkmakta ve maksimum seviyesine termde ulaşana kadar gebelik süresince konsantrasyonu artmaktadır. PAPP-A'nın klinikte en fazla bilinen kullanımını ilk trimesterdeki kromozomal anomali tarama programlarıdır. Bunun yanında, gebeliğin 3. trimesterinde fetal iyilik halininin PAPP-A ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma bildirilmiştir.^[1]

Yüksek PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasında bir ilişki olmadığı bilinmekle birlikte gebeliğin erken dönemindeki düşük PAPP-A seviyeleri karyotip normal olsa bile kötü fetal ve maternal prognozla yakından ilgilidir.^[2-4] Gebeliğin 10-14 haftaları arasındaki düşük PAPP-A seviyelerinin preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (İUGG), preterm doğum ve fetal ölüm gibi gebelik komplikasyonları ile beraber olduğu gösterilmiştir.^[2] Bu bulgularla ilk trimesterdeki düşük PAPP-A seviyesinin implantasyon sürecindeki plasental defektin erken bir işareti olabileceği öne sürülmüştür.^[5] Ancak, düşük serum PAPP-A seviyelerinin kötü gebelik sonuçlarını öngörmek için tarama testi olarak kullanılması ve hangi sınır değerinin (*cut-off*) seçilmesi gerektiği konusundaki belirsizlikler devam etmektedir.

Bizim bu çalışmayla amacımız ilk trimesterdeki düşük (≤ 5 . persentil) PAPP-A seviyelerinin gebelik komplikasyonları ile birlikteliğini incelemektir.

Yöntem

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Eylül 2012 ve Ekim 2013 tarihleri arasında ilk trimester kromozomal anomali taraması için başvuran 11 hafta 0 gün ile 13 hafta 6 gün arasındaki gebeliklerin serum PAPP-A sonuçları retrospektif olarak incelendi. Serum PAPP-A ELISA kiti (Immulite One; BioDPC, Los Angeles, CA, ABD) kullanılarak sandwich ELISA yöntemiyle ölçüldü. Çalışmada gebeliğin 11-14 hafta arasındaki obstetrik popülasyonumuza göre hesaplanan PAPP-A medyan değerleri kullanıldı. Buna göre PAPP-A MoM değerlerinin 5 persentili 0.35 MoM ve 95 persentili 2.07 MoM olarak belirlendi. Düşük

PAPP-A seviyesi olarak 0.35 MoM ve altındaki değerler ve normal PAPP-A seviyesi olarak ise 0.35 ile 2.07 MoM arasındaki değerler kabul edildi.

Her iki gruptaki gebeliklerin örnek alınma tarihindeki maternal yaş, maternal ağırlık, gebelik yaşı, paritesi, gebelik öncesi diabetes mellitus (DM) varlığı, sigara kullanımı ve konsepsiyonun türü (spontan ya da in-vitro fertilizasyon [IVF]) ile ilgili bilgiler toplandı. Kötü gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi için gebelerin obstetrik geçmişlerinde İUGG, gestasyonel DM, preeklampsi ve preterm doğum tanısı alıp almadıkları, doğum şekli, doğum ağırlığı ve fetal cinsiyetleri kayıt edildi. Herhangi bir nedenle doğuma kadar takip edilemeyen, çoğul gebeliği olan, kromozomal veya majör yapısal anomalili fetusu bulunan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Gestasyonel yaş, nukal translusensi ölçümü sırasında baş-popo mesafesinin hesaplanmasıyla belirlendi. Tüm ölçümler obstetrik sonografi konusunda deneyimli uzmanlar tarafından yapıldı. İUGG Hadlock formülü baz alınarak gestasyonel yaşa göre beklenen doğum ağırlığının $< 10p$ olması olarak tanımlandı.^[6] Preterm doğum gebeliğin 37 hafta 0 günden önce sonlanması olarak kabul edildi. Preterm doğum spontan preterm eylem, preterm erken membran rüptürü (EMR) ve iatrojenik nedenlere göre alt gruplara ayrıldı. Preeklampsi 300 mg/24saat proteinürisi bulunan gestasyonel hipertansiyon (HT) olarak tanımlandı. Preeklampsi gebeliğin 34 hafta öncesinde tanı almışsa erken başlangıçlı, 34 hafta ve sonrasında tanı almışsa geç başlangıçlı olarak değerlendirildi. Gestasyonel DM tanısı gebeliğin 24-28 hafta arasındaki 50 g ve gerektiğinde 100 g oral glukoz tolerans test sonuçlarının değerlendirilmesine göre konuldu.

Düşük ve normal PAPP-A seviyeleri klinik özellikleri ve gebelik sonuçları açısından değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS software version 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. İki grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada belirtilen süre içerisinde hastanemizde toplam 9362 hastaya PAPP-A ölçümü yapılmıştır. Bu hastaların 471'inin PAPP-A değerleri 5 persentil ve altında ($PAPP-A \leq 0.35$ MoM), 8417'sinin PAPP-A değerleri 5-95 persentil arasında (2.07 MoM $> PAPP-A > 0.35$

MoM) ve 474'ünün PAPP-A değerleri 95 persentil ve üzerinde (PAPP-A ≥ 2.07 MoM) bulunmuştur. Düşük PAPP-A grubundan çalışma kriterlerine uyan ve verilerine tam olarak ulaşabildiğimiz 211 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların sonuçlarını karşılaştırmak için de normal PAPP-A grubundan 232 hasta randomize olarak seçilmiştir. Her iki grup arasında maternal yaş, maternal ağırlık, örnek alınma tarihindeki gebelik yaşı, nulliparite, pregestasyonel DM, sigara kullanımı ve IVF gebeliği açısından istatistiksel olarak fark yoktu (**Tablo 1**).

Düşük PAPP-A grubunda kontrol grubuna göre İUGG (p=0.01), preeklampsi (p=0.019), erken başlangıçlı preeklampsi (p=0.043), preterm doğum (p=0.016), preterm EMR (p=0.038) ve iatrojenik preterm doğumun (p=0.040) görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı (**Tablo 2**). Aynı zamanda düşük PAPP-A grubundaki gebelerin istatistiksel anlamlı olarak doğum ağırlığı daha düşüktü (p=0.01) ve sezaryen oranları daha yüksekti (p=0.008) (**Tablo 2**). Geç başlangıçlı preeklampsi (p=0.248), gestasyonel DM (p=0.892), spontan preterm doğum (p=0.914) ve fetal cinsiyetler (p=0.203) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 2**).

Tartışma

Çalışmamızda 11-14. hafta arasındaki düşük maternal serum PAPP-A değerlerinin preeklampsi, İUGG, preterm doğum, sezaryen doğum ve düşük doğum ağırlıklı gebeliklerle sonuçlandığı gösterilmiştir.

Düşük maternal serum PAPP-A seviyesinin yetersiz plasentasyon ve/veya plasental fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gebelik komplikasyonlarının gelişimiyle birlikte olması daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir.^[2,5] Spencer ve ark. 45.000'den fazla kadının tarandığı bir popülasyonda ilk trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm ve preeklampsi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.^[7-9] 34.271 gebelikten oluşan çok merkezli bir çalışmada ilk trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile preeklampsi, spontan fetal kayıp (≤ 24 hafta), 5 persentil altındaki doğum ağırlığı, gestasyonel HT ve preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.^[10] 5297 vakalık başka bir çalışmada gebelikleri abortus, İUGG ve preeklampsi ile komplike olan kadınlarda 10-14. hafta arasındaki serum PAPP-A seviyelerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir.^[11] Smith ve ark. düşük PAPP-A seviyelerinin plasental disfonksiyona bağlı fetal ölüm riskini 46 kat artırdığını bulmuşlardır.^[12]

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun PAPP-A değerlerine göre klinik özellikleri*.

	PAPP-A ≤ 0.35 MoM n=211	0.35 MoM <PAPP-A <2.07 MoM n=232	p değeri
Maternal yaş (yıl)	28.7 \pm 6.4	27.7 \pm 6.5	0.108
Maternal ağırlık (kg)	65.6 \pm 12.5	67.5 \pm 12.4	0.123
Gebelik yaşı (gün)	87.1 \pm 4.9	86.6 \pm 4.9	0.204
Nullipar	82 (%38.9)	99 (%42.5)	0.437
Pregestasyonel DM	4 (%1.9)	3 (%1.3)	0.607
Sigara kullanımı	27 (%12.8)	32 (%13.7)	0.771
IVF	2 (%0.9)	4 (%1.7)	0.483

*Veriler n (%) ya da ortalama \pm standart sapma şeklinde sunulmuştur. **DM:** Diabetes mellitus; **IVF:** In-vitro fertilizasyon; **PAPP-A:** Gebeliğe özgü plazma proteini-A

Tablo 2. Düşük ve normal PAPP-A değerlerinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisi.

	PAPP-A ≤ 0.35 MoM n (%)	0.35 MoM <PAPP-A <2.07 MoM n (%)	p değeri
İUGG	24 (%11.4)	8 (%3.4)	0.001*
Preeklampsi	17 (%8.1)	7 (%3)	0.019*
Erken	11 (%5.2)	4 (%1.7)	0.043*
Geç	6 (%2.8)	3 (%1.3)	0.248
Gestasyonel DM	4 (%1.9)	4 (%1.7)	0.892
Preterm doğum	28 (%13.3)	15 (%6.5)	0.016*
Spontan	6 (%2.8)	7 (%3)	0.914
Preterm EMR	8 (%3.8)	2 (%0.9)	0.038*
Iatrojenik	14 (%6.6)	6 (%2.6)	0.040*
Doğum şekli			0.008*
Sezaryen	54 (%25.6)	36 (%74.4)	
Vajinal	157 (%15.5)	196 (%84.5)	
Fetal cinsiyet (K/E)	100/111: 0.9	124/108: 1.15	0.203*
Doğum ağırlığı (gr, ort \pm SS)	2832 \pm 784	3076 \pm 768	0.001*

*p<0.05. **DM:** Diabetes mellitus; **E:** Erkek; **EMR:** Erken membran rüptürü; **İUGG:** İntrauterin gelişme geriliği; **K:** Kız; **PAPP-A:** Gebeliğe özgü plazma proteini-A; **SS:** Standart sapma

PAPP-A konsantrasyonu plasental hacmin ve muhtemelen trofoblastik doku miktarının bir yansımasıdır. Başta gestasyonel yaş olmak üzere bir dizi maternal ve gebelik ile ilgili faktörler PAPP-A'nın serum konsantrasyonlarını etkilemektedir. Ancak, önceki çalışmaların bir kısmında vaka popülasyonlarının klinik özellikleri göz önüne alınmamıştır.^[10,11] Bu nedenle vücut ağırlığı, sigara, IVF gebeliği, diyabet gibi test sonuçlarını etkileyebilecek maternal faktörlerin dikkate alınması bu çalışmanın en önemli avantajıdır.

Düşük PAPP-A seviyesi ile artmış preeklampsi riski arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir.^[7,13,14]

Ong ve ark. preeklampsi vakalarının %23'ünün maternal serum PAPP-A seviyelerinin 5 persentilin altında kaldığını bulmuşlardır.^[11] Poon ve ark. düşük PAPP-A seviyesinin özellikle erken başlangıçlı preeklampsi gelişimi için sensitivitesi düşük bir marker olduğunu belirtmişlerdir.^[14] Bizim çalışmamızda da erken başlangıçlı preeklampside düşük PAPP-A seviyeleri saptanmasına rağmen preeklampsi vakalarının hepsi değerlendirildiğinde ilk trimester PAPP-A seviyelerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu durumun geç başlangıçlı preeklampsi hastalarının fazlalığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Düşük PAPP-A seviyesinin geç yerine erken başlangıçlı preeklampside anlamlı olması etiyolojik farklılığa bağlanabilir. Buna göre PAPP-A konsantrasyonunu etkileyebilecek plasentasyon bozukluğu erken başlangıçlı preeklampsinin en önemli etiyolojik nedenidir.

Erken başlangıçlı preeklampsi vakalarının çoğunluğu diğer çalışmaların büyük bir kısmına benzer şekilde İUGG ile beraberdi. İUGG ve düşük PAPP-A arasında anlamlı farkın bulunmadığı iki çalışmadan birinde Johnson ve ark. sadece fertilitte tedavisi gören hastaları incelemişlerdir.^[15] Morssink ve ark.'nın yaptığı diğer yayında ise çalışma grubuna katılan hastaların sayısı diğer bildirilenlere göre oldukça düşüktür.^[16]

Preeklampsi ve İUGG'ye sekonder maternal veya fetal endikasyonların da etkisiyle düşük PAPP-A seviyeleri ile preterm doğum gelişimi açısından anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Johnson ve ark.^[15] ve Pedersen et al.^[17] düşük PAPP-A seviyeleri ile spontan preterm eylem arasında zayıf da olsa bir bağlantının var olduğunu göstermişlerdir. İntraamniyotik enfeksiyonun preterm eyleme giden sürecin en önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, preterm eylem patogenezinde plasentasyon sırasındaki vasküler gelişimsel defektlerin de rol oynayabileceği öne sürülmüştür.^[18] She ve ark. hem preterm EMR hem de membranların intakt olduğu preterm eylemde ilk trimester PAPP-A seviyelerinin term gebeliklere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir.^[19] Bu ilişki çalışmamızda preterm EMR grubunda gösterilmesine rağmen spontan preterm doğumlu olguların ilk trimester PAPP-A seviyelerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu farklılığın olası nedeni plasental vaskulopatinin preterm EMR grubunda spontan preterm eylem grubuna göre daha şiddetli seyretmesi olabilir.

Çalışmamızda düşük PAPP-A seviyelerinin sezaryen oranlarında artış ve düşük doğum ağırlığıyla beraber olduğu görülmektedir. Bu bulgular İUGG, preeklampsi ve preterm EMR ile komplike olmuş gebeliklerin beklendi-

ği gibi erken sonlandırılmasından kaynaklanmaktadır. Pedersen ve ark. 93 gebelikte 8-14. hafta arasında maternal serumdan PAPP-A değerlerini ölçmüşler ve bu değerlerin gebeliğin süresiyle ters ancak doğum ağırlığıyla doğru orantılı bir ilişkisi olduğunu bulmuşlardır.^[17] Buna karşın Morssink ve ark. 5. persentilin altında doğum ağırlığı olan bebeklerle normal doğum ağırlığı olanları karşılaştırmış ve her iki grup arasında PAPP-A seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır.^[16]

Birinci trimesterde maternal kanda dolaşan tüm trofoblast kaynaklı proteinlerin ölçümü kötü gebelik prognozunu belirleyememektedir. Serbest beta-HCG de sınıtyotrofoblastlar tarafından sentezlenen başka bir protein olmasına rağmen düşük seviyeleri PAPP-A gibi kötü obstetrik sonuçları öngörmeye yetersiz kalmaktadır.^[2] Kavak ve ark. ilk trimester maternal serbest beta-HCG değerlerinin sonradan gelişebilecek düşük doğum ağırlığı, gestasyonel DM ve hipertansif bozuklukları öngörmek için kullanılamayacağını göstermişlerdir.^[20] PAPP-A sadece sınıtyotrofoblastların hacmini ya da sağlığını gösteren bir marker değil aynı zamanda trofoblastın fonksiyon görmesine yardımcı bir regülatördür. PAPP-A insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4'e (IGFBP-4) karşı afinitesi olan bir proteazdır.^[21] Kandaki PAPP-A seviyesinin düşmesi IGFBP konsantrasyonunu artırarak serbest IGF miktarını azaltır. IGF'ler trofoblastlara olan glukoz ve aminoasit transportunu kontrol ederek fetal ve plasental büyümede rol oynarlar. IGF'lerin trofoblastların desidüayı invazyonları sırasında gerekli olan otokrin ve parakrin kontrolün içerisinde yer aldığı düşünülmektedir.^[22]

Bazı yazarlar, PAPP-A'nın gebeliğin perinatal komplikasyonlarını belirlemede tarama testi olarak tek başına kullanılacak kadar yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığını düşünmektedirler.^[10,14,20,23] Çalışmamızın retrospektif olarak planlanması düşük PAPP-A'nın prediktivitesi hakkında yorum yapmamızı güçleştirmektedir. Smith ve ark. 1. persentilin altındaki PAPP-A değerlerinin İUGG'yi belirlemede yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğunu belirtmişlerdir.^[12] Bundan dolayı, PAPP-A için daha düşük bir eşik değerinin öngörü gücü daha fazla olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, bulgularımız düşük maternal serum PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu doğrulamaktadır. Bu gözlemler gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkan

komplasyonların ilk trimesterde belirlenebileceğine ve IGF sisteminin erken gebelikteki kontrolünün normal plasental gelişim için kritik öneme sahip olduğuna işaret etmektedir. Ancak, PAPP-A'nın izole bir belirteç olarak popülasyonun genelini taramada kullanılması için yeterli güvenilirliğe sahip değildir. Bundan dolayı, gebelik problemlerinin tekrarlayabileceği yüksek riskli hasta popülasyonunda PAPP-A'nın diğer biyokimyasal ve sonografik belirteçlerle birlikte kullanılması klinik yararın artmasını sağlayacaktır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Klopper A. Fetal monitoring. *Biochemical methods*. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1987;1:1-16.
- Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-7.
- Hurley PA, Ward RH, Teisner B, Iles RK, Lucas M, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A measurements in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1993; 13:903-8.
- Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapçılar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? *Gynecol Endocrinol* 2013;29:137-40.
- Dugoff L; Society for Maternal-Fetal Medicine. First and second trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115:1052-61.
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements - a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:333-7.
- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:7-10.
- Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:147-52.
- Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:15-9.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotrophin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51.
- Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107: 1265-70.
- Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004;292:2249-54.
- Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22:778-82.
- Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:23-33.
- Johnson MR, Riddle AF, Grudzinskas JG, Sharma V, Collins WP, Nicolaides KH. Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labor and low birthweight. *Hum Reprod* 1993;8: 1942-7.
- 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.
- Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:505-8.
- Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1137-42.
- She BQ, Chen SC, Lee FK, Cheong ML, Tsai MS. Low maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester are associated with subsequent preterm delivery with preterm premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46:242-7.
- Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2006;34:145-8.
- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3149-53.
- Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and aminoacid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *J Reprod Med* 1994;39: 249-56.
- Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012;39: 225-8.

Metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerin erken gebelik komplikasyonları ve perinatal sonuçlarının karşılaştırılması

Şafak Özdemirci¹, Melek Bilge², Funda Özdemirci³, Deniz Esinler⁴,
Ertuğrul Karahanoğlu⁴, İnci Kahyaoğlu¹

¹Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfertilite Bölümü, Ankara

²Dr. Faruk Sükan Kadın Hastalıkları Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara

⁴Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bölümü, Ankara

Özet

Amaç: İlk trimesterde, bulantı-kusma ve hiperemesis gravidarumun tedavisinde metoklopramid ve dimenhidrinat yaygın olarak kullanılmaktadır. Metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerin erken gebelik komplikasyonları ve perinatal sonuçlarının karşılaştırılması planlandı.

Yöntem: Bu retrospektif çalışma 4 Temmuz 2005 – 27 Mayıs 2009 tarihleri arasında Simav Devlet Hastanesi (Simav/Kütahya) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ilk trimesterde hiperemesis gravidarum tanısı alan 233 gebeden oluştu. Gebeler tedavide metoklopramid veya dimenhidrinat kullanımına göre gruplara ayrıldı. Çalışmaya alınan gebeler, sağlıklı anne ve tekil gebeliği olan gebelerden seçildi.

Bulgular: Yüz on üç gebeye metoklopramid, 120 gebeye dimenhidrinat ile tedavi edildi. Grupların demografik verileri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Spontan düşük oranı, metoklopramid kullanan gebelerde %6.2, dimenhidrinat ile tedavi edilen gebelerde %4.2, ölü doğum oranları %1.8 ve %0.8 olarak bulundu. Düşük doğum ağırlığı oranları, metoklopramid kullanan grupta %8.0, dimenhidrinat kullanan gebeye grubunda %5.8, preterm doğum oranları ise %5.3 ve %5.0 olarak hesaplandı.

Sonuç: Metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerin erken dönem komplikasyonları ve perinatal sonuçları arasında fark olmadığını bulduk.

Anahtar sözcükler: Bulantı, kusma, gebelik, ilk trimester.

Abstract: The comparison of early gestational complications and perinatal outcomes of the pregnant women who used metoclopramide and dimenhydrinate

Objective: Metoclopramide and dimenhydrinate are used commonly in the treatment of nausea-emesis and hyperemesis gravidarum during the first trimester.

Methods: This retrospective study included 233 pregnant women who were diagnosed as hyperemesis gravidarum during first trimester between July 4, 2005 and May 27, 2009 at the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Simav State Hospital (Simav, Kütahya, Turkey). The pregnant women were separated into groups according to their metoclopramide or dimenhydrinate use. The pregnant women included in the study were chosen from the pregnant women who were healthy and had singleton pregnancy.

Results: While 113 pregnant women were treated by metoclopramide and 120 pregnant women by dimenhydrinate. Spontaneous abortion was found as 6.2% in the pregnant women who used metoclopramide and as 4.2% who used dimenhydrinate, and stillbirth rate was 1.8 and 0.8%, respectively. Low birth weight rates were 8.0% in metoclopramide group and 5.8% in dimenhydrinate group, and preterm labor rates were 5.3% and 5.0%, respectively.

Conclusion: We have found that there was no difference between the pregnant women who used metoclopramide and dimenhydrinate in terms of early period complications and perinatal outcomes.

Keywords: Nausea, emesis, pregnancy, first trimester.



Giriş

Bulantı ve kusma erken gebelikte sık görülen bir şikayettir. Gebelerin yaklaşık %80'inde görülür.^[1] Hiperemesis gravidarum (HG) gebelikte şiddetli bulantı ve kusma olarak tanımlanır. Ketozis, dehidratasyon, kilo kaybıyla sonuçlanan ciddi ve dirençli kusmalar olması nedeniyle normal gebelikteki bulantı ve kusmadan ayrılır.^[2,3] Hiperemesis gravidarum sıklığı gebelerin %0.3 ile %10'u arasındadır.^[4,5]

Eğer tedavi edilmezse şiddetli kusma sonucu anne-de; sıvı kaybı, elektrolit dengesi bozukluğu, önemli kilo kaybı, Wernicke ensefalopatisi, renal yetmezlik, hepatik fonksiyon bozukluğu ve sekonder depresyonlar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.^[3,4,6]

Gebelikteki hafif, orta ve şiddetli bulantı ve kusmalarda doksilamine, piridoksin, antihistaminikler, H1 reseptör blokörleri ve fenotiazinlerin tamamı güvenli kabul edilebilen, etkili ilaçlardır.^[4,7] Avustralya'da ise hiperemesis gravidarum tedavisinde ilk tercih metoklopramid olup, gebelerin % 86'sına metoklopramid reçete edilmektedir.^[8] Hiperemesis gravidarum tedavisinde antiemetiklerle (doksilamin, metoklopramid ve klorpromazin) birlikte intravenöz rehidratasyon ve tiamin gerekebilir.^[4,9]

Çalışmamızda ilk trimesterde metoklopramid ve dimenhidrinatla tedavi edilen gebelerin erken dönem komplikasyonları ve perinatal sonuçları arasında farklılık olup olmadığını araştırdık.

Yöntem

Çalışma grubu, 4 Temmuz 2005 – 27 Mayıs 2009 tarihleri arasında Simav Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine bulantı ve kusması olan, oral yoldan beslenemeyen ve idrar tahlilinde keton pozitifliği bulunan, metoklopramid ve dimenhidrinat ile tedavi edilen 233 gebenin dosyaları geriye dönük kontrol edildi. Çalışma grupları metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerden oluştu.

Çalışmaya 6-12. gebelik haftasında bulantı ve kusması olan, tekil, intrauterin gebeliği ve medikal tedaviye ihtiyacı olan gebeler alındı. Fetal ve maternal sonuçları etkileyeceği için; akraba evliği olan gebeler, habitual abortuslu, servikal yetmezlikli, isteğe bağlı abortus yapılan gebeler, çoğul, molar gebelikler, önceki gebeliğinde fetal anomalili doğum öyküsü bulunan, preek-

lampsi, spontan preterm eylem riski taşıyan, hipertiroidizm, gastroenterit, hepatit, idrar yolu enfeksiyonu tanısı konan, psikiyatrik tedavi alan, alta yatan medikal hastalığı olan ve evli olmayan gebeler çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya alınan gebelerin sigara, alkol veya uyuşturucu madde kullanım öyküsü yoktu.

Hastaneye yatan tüm gebelere rutin olarak hemogram, biyokimyasal testler, idrar tahlili, Hepatit B virüsü yüzey antijeni, serbest T4, TSH ve ultrasonografik inceleme yapıldı. Ultrason incelemesinde; tekil gebeliği, fetal kardiyak aktivitesi pozitif ve CRL'si 6 ile 12 gebelik haftalarında izlendi. Ayrıca 20-22 haftalarda gebelere majör anomali taraması için genel obstetrik ultrasonografisi yapıldı.

Abortus,^[10] 20 haftanın altında veya 500 gramın altında olan fetüslerin düşükle sonuçlanması, intrauterin ölü doğum^[11] ise 20. haftadan sonra veya 500 gramın üzerinde olup fetal kardiyak aktivitesi intrauterin dönemde olmayan doğumlar için tanımlandı. Düşük doğum ağırlığı,^[12] 2500 gramın altındaki doğumlar için, 37 haftadan önce olan doğumlar prematüre^[13] doğum olarak tanımlandı. Yirminci gebelik haftasında arteriyel kan basıncı140/90 mg ve üzeri olan gebeler gebeliğin indüklediği hipertansif hastalık olarak tanımlandı.^[14]

Tedavi Protokolü

Servise gebelik bulantı-kusması ve HG tanısıyla yatış yapılan gebelere %0.9'luk NaCl ve %10'luk dekstroz solüsyonu ile rehidratasyon yapıldı.^[3,5,6,9] Günde bir defa intravenöz (İV) yoldan vitamin kompleksi (Bemiks-C) uygulandı. Dimenhidrinat ve metoklopramid adlı ilaçlar gebelikte bulantı ve kusma tedavisinde yaygın kullanılması,^[1,3] güvenilebilir,^[2,4] etkili^[7] ve maliyetlerinin düşük ve kolay bulunabilir olması nedeniyle tedavide kullanıldı. Dimenhidrinat^[15,16] 50 mg günde 2 defa İV, metoklopramid^[2,17,18] 5 mg ampul şeklinde günde 4 defa İV verildi.

Gebeler, 7-10 günlük tedavisini evde alacak şekilde, parenteral olarak verilen ilaçların oral tabletleri reçete edilerek hastaneden taburcu edildi.^[2]

İstatistik Analiz

İstatistik analizde, her iki grubun karşılaştırılmasında tanımlayıcı, Student-t, ki kare ve Fisher'in kesin testleri kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İlk trimesterde gebelik bulantı-kusması veya HG tedavisinde metoklopramid ve dimenhidrinat ile tedavi edilen 233 gebenin kayıtları geriye dönük incelendi. Yüz on üç gebede metoklopramid, 120 gebede dimenhidrinat kullanıldığı tespit edildi. Her iki gruptaki gebelerin yaş ve bebeklerin doğum ağırlıkları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 1**). Spontan abortus oranını metoklopramid ile tedavi edilen grupta %6.2 (n=7), dimenhidrinat ile tedavi edilen grupta %4.2 (n=5) olarak bulduk (p=0.484). Her iki grupta, spontan abotuslar 8 haftadan sonra meydana geldi. İntrauterin ölü doğum (IUFD) oranını metoklopramid kullanan gebelerde %1.8 (n=2), dimenhidrinat ile tedavi edilen gebelerde %0.8 (n=1) olarak bulduk (p=0.62). Düşük doğum ağırlığı, metoklopramid kullanan gebelerde %8 (n=9), dimenhidrinat ile tedavi edilenlerde %5.8 (n=7) olarak bulduk (p=0.52). Preterm doğum oranı, metoklopramid ile tedavi edilenlerde %5.3 (n=6), dimenhidrinat ile tedavi edilenlerde %5.0 (n=6) bulundu (p=0.58). Fetal anomali oranı metoklopramid grubunda %2.7 (n=3), dimenhidrinat ile tedavi edilen grupta %2.5 (n=3) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.91).

Her iki grup için, erken dönem gebelik komplikasyonları ve perinatal gebelik sonuçları arasında istatistiksel fark yoktu (**Tablo 2**).

Tartışma

Bulantı ve kusması olan ya da HG teşhisi konan gebelerden oluşan ve metoklopramid veya dimenhidrinat ile tedavi edilen her iki grubun erken dönem komplikasyonları ve perinatal sonuçlarını karşılaştırdık. Abortus, intrauterin ölüm, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal anomali ve gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkların oranları arasında istatistiksel olarak fark olmadığını bulduk.

Tüm gebelerde 8. haftadan sonra abortus oranı %3.2 ila %6 arasında değişmektedir.^[10,19,20] Metoklopramid ve dimenhidrinat tedavi edilen gebelerin abortus oranları (%6.2 ve %4.2) arasında istatistiksel fark olmadığını bulduk. Aynı zamanda genel gebelik popülasyonunda da benzer oranlarda abortus oranlarının olması her iki ilağın abortus üzerine etkisinin olmadığı sonucunu düşündürmektedir.

Literatürde, HG ile IUFD arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur.^[21-23] Yapılan iki çalışmada da

Tablo 1. Anne yaşı ve doğum ağırlıklarının dağılımı.

	Metoklopramid n=113	Dimenhidrinat n=120	p değeri
Anne yaşı (yıl)	26.00±5.36	26.25±4.57	0.16*
	n=106	n=115	
Doğum ağırlığı (g)	3105.44±470.11	3137.13±581.61	0.332*

*Student t testi

Tablo 2. Anne yaşı ve doğum ağırlıklarının dağılımı.

	Metoklopramid n (%)	Dimenhidrinat n (%)	p değeri
Abortus	7 (6.2)	5 (4.2)	0.484*
Anomali	3 (2.7)	3 (2.5)	0.91*
IUFD	2 (1.8)	1 (0.8)	0.62†
LBW	9 (8.0)	7 (5.8)	0.52†
Preterm doğum	6(5.3)	6 (5.0)	0.58†
Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalık	2 (1.8)	2 (1.7)	1†

IUFD: İntrauterin ölü doğum, **LBW:** Düşük doğum ağırlığı. *Fisher'in kesin testi, †Ki kare testi

metoklopramid ile tedavi edilen gebelerde de IUFD riskinde artma olmadığı yayınlanmıştır.^[18,22] Matok ve ark.'nın 2009'da yayınladıkları çalışmada, 3458 gebede ilk trimesterde metoklopramid kullanılmış, metoklopramid kullananlarda %1.5, kontrol grubunda %2.2 perinatal ölüm oranları bulunmuştur. Metoklopramidin perinatal ölüm oranında artışa neden olmadığı bildirilmiştir.^[18] Çalışmamızda, metoklopramid ile tedavi edilen grupta IUFD oranını %1.8, dimenhidrinat ile tedavisi yapılan grupta ise %0.8 bulduk. Çalışmamızdaki bulgular diğer yayınlarla paralellik göstermekte olup, her iki ilağın IUFD oranında farklılık oluşturmadığını tespit ettik.

Düşük doğum ağırlığı oranını, metoklopramid ve dimenhidrinat gruplarında %8.0 ve %5.8 olarak bulduk. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulduk. Literatürdeki, antiemetik tedavisi alan gebelerle düşük doğum ağırlığı arasında farklı bulguların olduğu yayınlar vardır.^[24,25] Bazı çalışmalarda antiemetiklerin düşük doğum ağırlığına yol açabileceği bildirilmiştir.^[2,21,26] Başka bir çalışmada ise antiemetiklerle düşük doğum ağırlığı riskinde artma olmadığı yayınlanmıştır.^[27] İki çalışmada, ilk trimesterde metoklopramidle tedavi edilen gebeler ile ilaç kullanmayan kontrol gebe gruplarının düşük doğum ağırlıkları ile ilişkisi karşılaştırılmıştır. Metoklopramid kullanan gebelerde düşük doğum ağırlığı

ğı riskinde artma olmadığını tespit edilmiştir.^[17,18] Ancak Mullin ve ark., Dodds ve ark. ve Bailit ve ark.'nın çalışmalarında ise, HG'nin düşük doğum ağırlığına neden olduğu bildirilmiştir.^[6,23,28] Mullin ve ark.'nın yaptığı çalışmada, gebelerin bulantı ve kusmaları gebeliğin 27. haftasından sonra da devam etmiştir.^[6] Dodds ve ark. ise bulantı ve kusmaları 24. gebelik haftasına kadar devam eden gebeleri çalışma grubuna almışlardır.^[23] Çalışmalarında, gebeliği boyunca toplam 7 kg'dan az kilo alan HG'li gebelerde düşük doğum ağırlığının arttığını yayınlamışlardır.^[23] Çalışma grubumuzda gebelerin bulantı ve kusması 14. gebelik haftasından sonra devam etmemiştir. Literatürdeki verilerde^[6,27] emezis süresi ve kilo alımı bizim çalışmamızdakinden farklıdır. Literatürdeki başka çalışmalarda ise HG'nin düşük doğum ağırlığına neden olmadığını bildirilmiştir.^[25,28,29] Çalışmamızda gruplar arasında düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların oranlarında da fark olmadığını bulduk.

Preterm doğum oranı metoklopramid ile tedavi edilen grupta %5.3, dimenhidrinat tedavisi alan grupta ise %5.0 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Literatürde preterm doğum ve HG rolü üzerine farklı veriler bulunmaktadır.^[27] Czeizel ve Puho^[25] ile Klebanoff ve ark.,^[29] yaptıkları çalışmalarda preterm doğum riskinin azaldığını bulmuşlardır. Hallak ve ark.^[22] ile Depue ve ark.'nın^[30] çalışmalarında ise HG'nin prematüre doğum üzerine etkisi olmadığını bildirilmiştir. Dodds ve ark.'nın 2006 yılında yayınladıkları HG ile ilgili çalışmasında, gebelik boyunca 7 kg'dan az kilo alan gebelerde preterm eylem riskinin arttığı, kilo alımının 7 kg'dan fazla olduğu gebelerde ise preterm riskinin artmadığı rapor edilmiştir.^[23] İlk trimesterde HG tedavisinde metoklopramid kullanan gebelerde prematüre doğum oranı %5.8, ilaç kullanmayan kontrol gebe grubunda ise %6.0 olarak bulunmuştur.^[15] Matok ve ark. ise prematüre doğum oranını metoklopramid grubunda %6.3, kontrol grubunda %5.9 bulmuşlardır.^[18] Prematüre doğum üzerine metoklopramidin etkisinin olmadığını bildirilmiştir.^[15,17,18] Diğer yayınlarda da prematüre doğum riskinin artmadığı yayınlanmıştır.^[29,30] Çalışma grubumuzda sigara, alkol ve madde bağımlılığı olan gebeler mevcut değildi. Ayrıca gebelik kontrollerinin düzenli yapıldığı belirlendi. Her iki grup arasında preterm doğum oranında fark olmamakla beraber bu konuda literatürdeki diğer yayınlarla benzer oranlar tespit ettik.^[15,17,18,29,30]

Antihistaminikler, vestibüler sistemde bulunan bulantı merkezindeki reseptörü bloke eder. Histamin 1 re-

septörünün bloke edilmesi sonucunda bulantı merkezinin uyarılması azalır.^[31] Kuzey Amerika'da dimenhidrinat gebelerde yaygın olarak kullanılmaktadır.^[31] Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada dimenhidrinatın insan fetüsleri için teratojenik etkisinin olmadığını görmüştür.^[24] Antihistaminik ile yapılan hayvan deneylerinde teratojenik olduğu görülmüş ancak 1950'den itibaren 200.000'den fazla gebede tedavi amacıyla kullanılmış ve insan fetüslerinde teratojenik olmadığını bildirilmiştir. Aynı çalışmada antihistaminik kullanan gebelerin bebeklerinde %1-3 oranında anomali izlenmiştir.^[31] Yine Czeizel ve Vargha, yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında gebeliği süresince dimenhidrinat ile tedavi edilen gebelerin fetüslerinde doğumsal anomalilerde artma olmadığını bildirmişlerdir.^[16] 2000-2004 yılları arasında yapılan çok geniş çaplı bir araştırmada, gebelikte bulantı ve kusma tedavisinde antihistaminik kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir.^[32] Metoklopramid ise gebelikte güvenlik kategorisi olarak A grubunda yer alır.^[2] Sorensen ve ark., ilk trimesterde 309 hiperemesizli gebeyi metoklopramid ile tedavi etmişlerdir. Tedavi edilen gebelerin %5.8'inde, kontrol grubunun ise %5.2'sinde fetal anomali saptamışlar ve metoklopramidin fetal anomaliye neden olmadığını bildirmişlerdir.^[17] Matok ve ark.'nın yaptıkları araştırmada da, kontrol grubu ile metoklopramid kullanan gebeler arasında fetal anomali açısından fark olmadığını bulunmuştur.^[18]

Metoklopramid ve dimenhidrinat ile tedavi gören gebe grupları arasında gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkların oranları açısından fark olmadığını bulduk. Kuru ve ark.'nın çalışmasında da HG ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon hastalıkları arasında ilişki olmadığını bildirilmiştir.^[27] Başka bir çalışmada ise ilk trimesterde görülen hiperemesiz gravidarumun hafif düzeyde preeklampsi riskini artırdığı, ancak ikinci trimesterde görülen HG'nin plasental disfonksiyon hastalıklarıyla güçlü ilişkisinin olduğunu bildirilmiştir.^[33]

Sonuç

Şiddetli HG'nin tedavi edilmediği durumlarda anne-ciddi komplikasyonlar ortaya çıktığı bilinmektedir. Annede oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için antiemetik kullanımı gebelerde yaygındır. İlk trimesterde metoklopramid ve dimenhidrinatın kullanımı arasında gebelik sonuçları açısından fark bulunmamaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Macle L, Varlet MN, Cathébras P. A rare but potentially severe complication of the first trimester of pregnancy. *Rev Prat* 2010;60:759-64.
- Seehan P. Hyperemesis gravidarum--assessment and management. *Aust Fam Physician* 2007;36:698-701.
- Spiegel DR, Webb K. A case of treatment refractory hyperemesis gravidarum in a patient with comorbid anxiety, treated successfully with adjunctive gabapentin: a review and the potential role of neurogastroenterology in understanding its pathogenesis and treatment. *Innov Clin Neurosci* 2012;9:31-8.
- Bsat FA, Hoffman DE, Seubert BA E. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol* 2003;23:531-5.
- Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynecol* 2004;24:530-3.
- Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:632-6.
- Magee LA, Mazzotto P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-61.
- Raymond SH. A survey of prescribing for the management of nausea and vomiting in pregnancy in Australasia. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2013;53:358-62.
- Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, Koren G. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001;41:842-5.
- Pasternak B, Svanström A, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013;368:814-23.
- Robalo R, Pedroso C, Amaral N, Soares C. Late stillbirth: a ten year cohort study. *Acta Med Port* 2013;26:39-42.
- Jancevska A, Tasic V, Damcevski N, Danilovski D, Jovanovska V, Gucev Z. Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi* 2012;33:47-58.
- Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2001;323(7311):476.
- Stuart JJ, Bairey Merz CN, Berga SL, Miller VM, Ouyang P, Shufelt CL, et al. Maternal recall of hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 ;22(1):37-47
- Lee J, Einarson A, Gallo M, Okotore B, Koren G. Longitudinal change in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy in Ontario. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:205-8.
- Czeizel AE, Vargha P. A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:113-8.
- Sørensen HT1, Nielsen GL, Christensen K, Tage-Jensen U, Ekblom A, Baron J. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. The Euromap study group. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:264-8.
- Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:2528-35.
- Hill LM, Guzick D, Fries J, Hixson J. Fetal loss rate after ultrasonically documented cardiac activity between 6 and 14 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound* 1991;19:221-3.
- Simpson JL, Mills JL, Holmes LB, Ober CL, Aarons J, Jovanovic L, et al. Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. *JAMA* 1987;258:2555-7.
- Weigel MM, Weigel RM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96:1304-11.
- Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski MP, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis gravidarum. Effects on fetal outcome. *J Reprod Med* 1996;41:871-4.
- Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated with hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2006;107:285-92
- Leathem AM. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Clin Pharm* 1986;5:660-8.
- Czeizel AE, Puho E. Association between severe nausea and vomiting in pregnancy and lower rate of preterm births. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:253-9.
- Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1302-13.
- Kuru O, Sen S, Akbayır O, Goksedef BP, Ozsürmeli M, Attar E, et al. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1517-21.
- Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic finding from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:811-4.
- Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:612-6.
- Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1137-41.
- Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to an antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997;14:119-24.
- Goodwin TM, Poursharif B, Korst LM, MacGibbon KW, Romero R, Fejzo MS. Secular trends in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2008;25:141-7.
- Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013;120:541-7.

İkiz gebeliklerde ilk trimester maternal serum PAPP-A ve serbest β -hCG ile SGA ilişkisi

Dilek Beker Şanlı¹, Kazım Kartkaya², Fezan Şahin Mutlu³

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

²Eskişehir Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Eskişehir

Özet

Amaç: İkiz gebeliklerde preterm doğum ve SGA gibi komplikasyonlar ile birinci trimester serum belirteçleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi.

Yöntem: Bu çalışmada 86 ikiz gebelik yer almıştır. Tüm çalışma popülasyonu üç alt gruba ayrılmıştır; ileri derece preterm gebelikler (<32 hafta), preterm gebelikler (≥ 32 ve <37 hafta) ve term gebelikler (≥ 37 hafta). Çalışma grupları arasında PAPP-A, serbest β -hCG ve doğum kilosu persentili farklılıkları istatistiksel anlamlılık yönünden test edilmiştir.

Bulgular: Doğum kilosu persentillerine göre ileri derece preterm-preterm ve ileri derece preterm-term grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Her bir grup için PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Beşinci persentilin altındaki PAPP-A düzeyleri ikiz gebeliklerde düşük doğum kilosu persentilleri ile ilişkili bulunmuştur (OR=0.968, %95 CI 0.945-0.992, $p=0.008$). Fakat SGA bakımından serbest β -hCG ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: İkiz gebeliklerde birinci trimester maternal serum PAPP-A düzeyleri SGA gibi gebelik komplikasyonlarının önceden belirlenmesinde kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Preterm, ikiz gebelik, SGA, PAPP-A, serbest β -hCG.

Abstract: Prediction of small for gestational age neonates in twin pregnancies by first trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG

Objective: To determine the association between first trimester serum markers and pregnancy complications such as SGA and preterm delivery in twin pregnancies.

Methods: The study included 86 multiple pregnancies. Total study population divided into three study groups as follows: very preterm pregnancies (<32 weeks), preterm pregnancies (≥ 32 and <37 weeks) and term pregnancies (≥ 37 weeks). PAPP-A, free β -hCG and birth weight percentile differences between study groups were tested for statistical significance.

Results: According to birth weight percentiles, there was statistically significant difference between very preterm-preterm and very preterm-term groups ($p < 0.05$). PAPP-A and free β -hCG medians for each group were not significantly different ($p > 0.05$). PAPP-A levels below 5th percentile were associated with low birth weight percentiles in twin pregnancies (OR=0.968, 95% CI for OR 0.945-0.992, $p=0.008$). However, significant association with free β -hCG was not found regarding SGA.

Conclusion: First trimester maternal serum PAPP-A can be used to predict pregnancy complications like SGA in twin pregnancies.

Keywords: Preterm, twin pregnancies, SGA, PAPP-A, free β -hCG.

Giriş

İkiz gebelik insidansı gebelik yaşının gecikmesi ve yardımcı üreme tekniklerinin kullanımına bağlı olarak

artmaktadır.^[1] Çoğul gebeliklerde perinatal komplikasyon riski tekil gebeliklere göre belirgin olarak artmıştır.^[2] İlk trimester tarama amaçlı ölçülen maternal se-



rum gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) ve serbest beta-insan koryonik gonadotropini (serbest β -hCG) düzeyleri ile fetüs kaybı, düşük doğum ağırlığı (SGA), preterm doğum ya da preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının gelişiminin ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[3]

Preterm doğum neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. 37 haftadan önce doğan bebeklerde sıklıkla respiratuar distres sendromu (RDS) gelişmekte ve genellikle düşük doğum ağırlığı (<2500 g) gözlenmektedir. Otuz yedinci haftadan önce doğan bazı bebeklerde ise ileri derecede düşük doğum ağırlığı (<1500 g) görülebilmektedir. Ulusal Sağlık İstatistikleri merkezinin verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm canlı doğumların %7.2'si düşük doğum ağırlıklı ve %1.3'ü ileri derecede düşük doğum ağırlıklıdır.^[4]

İkiz gebeliklerde, ikinci trimester serum belirteçlerine benzer şekilde birinci trimester serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri yaklaşık iki kat daha yüksektir. Normal ikiz gebeliklerde yapılan çalışmalarda ortalama ilk trimester serbest β -hCG düzeyleri 1.86 multiple of median (MoM) ve PAPP-A düzeyleri 2.10 MoM bulunmaktadır.^[5]

Literatürde yer alan birçok çalışmada prematüre doğum, SGA ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarında ilk trimester serum belirteçlerinin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir.^[6-8]

Prematüre doğum ve SGA gibi gebelik komplikasyonları sağlık harcamaları açısından önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır.^[9] Sonuç olarak gebelik komplikasyonları yönünden yüksek riskli olan hastaları gebeliğin erken döneminde belirlemeyi sağlayacak faktörlerin bilinmesi, gerekli prenatal bakımın planlanmasına da yardımcı olacaktır.^[10]

Bu çalışmada amacımız ikiz gebeliklerde ilk trimester serum belirteçleri ile SGA ve preterm doğum gibi gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

Yöntem

Bu çalışmada Eskişehir Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na ilk trimester tarama testi için 2010-2012 yılları arasında başvuran 86 ikiz gebelik yer almıştır. Serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri kemilüminesans metodu ile çalışan ve BIO-DPC firmasına ait IMMULITE 2000 (Diagnostic Product Corporation, Los

Angeles, CA, ABD) cihazında belirlenmiştir. Vakaların gebelik haftaları 11-13 (11 hafta+0 gün ve 13 hafta+6 gün) arasındadır. Çalışma popülasyonu üç çalışma grubuna ayrılmıştır: ileri derece preterm gebelikler (<32 hafta) 14 vaka, preterm gebelikler (≥ 32 ve <37 hafta) 54 vaka ve term gebelikler (≥ 37 hafta) 18 vaka.

Doğum kilosu persentilleri, daha önce kullanılan Babson ve Benda büyüme eğrilerinin yeni veriler ve yeni bir formatla düzenlenmesi ile oluşturulan Fenton TR büyüme eğrilerine göre değerlendirilmiştir.^[11] Çalışma grupları arasında PAPP-A, serbest β -hCG ve doğum kilosu persentili farklılıkları istatistiksel anlamlılık yönünden test edilmiş ve doğum kilosu persentilleri üzerinde PAPP-A ve serbest β -hCG'nin belirleyici etkisini görmek amacıyla istatistik analiz yapılmıştır. Bu çalışma Eskişehir Devlet Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistik analizlerde SPSS IBM 20.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Doğum kilosu persentili, PAPP-A ve serbest β -hCG parametreleri normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis *one way analysis of variance by ranks* uygulanmıştır. Belirtici istatistik olarak medyan değerleri verilmiştir. PAPP-A, serbest β -hCG ve SGA arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için *binary* lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. P değeri 0.05'ten küçükse ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Doğum kilosu persentillerine göre çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.015$) **Tablo 1**'de çalışma grupları doğum kilosu persentillerine göre karşılaştırılmıştır. İleri derece preterm-preterm grup ile ileri derece preterm-term grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.015$, $p=0.035$). Ancak preterm-term gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=1.000$).

Tablo 1. Bebek kilolarına ait persentillerin gruplararası karşılaştırılması.

Gruplar	N	Medyan (Quartiles)	Karşılaştırma	p değeri
1. İleri preterm	14	43 (35-65)	1-2	0.015
2. Preterm	54	24.5 (11.5-40)	1-3	0.035
3. Term	18	24.0 (2.5-42.5)	2-3	1.000

Çalışma grupları arasında PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.375$, $p=0.772$). Çalışma gruplarının PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

PAPP-A ve serbest β -hCG persentilleri arasında SGA görülme oranı binary lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmıştır. Beşinci persentilin altındaki PAPP-A düzeyleri doğum kilosu persentilinde 1.033 kat düşüğe neden olmaktadır. Düşük ilk trimester PAPP-A düzeyleri ikiz gebeliklerde SGA için güçlü bir belirleyicidir (Odds oranı [OR]=0.968, %95 CI 0.945-0.992, $p=0.008$).

Serbest β -hCG'nin doğum kilosu persentilleri ile ilişkisi farklı persentiller *cut-off* olarak alındığında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. 25. persentilin altındaki serbest β -hCG düzeyleri doğum kilosu persentilinde 1.017 kat artışa (OR=1.017, 0.975-1.061, $p=0.425$) ve 95. persentilin üzerindeki serbest β -hCG düzeyleri doğum kilosu persentilinde 1.028 kat düşüğe (OR=0.973, 0.942-1.005, $p=0.103$) neden olmaktadır.

Tartışma

Prenatal tarama testleri ile fetal kromozomal anomaliler ya da nöral tüp defektleri açısından risk taşıyan fetüsler ve 3. trimester obstetrik komplikasyonları açısından risk taşıyan gebeler belirlenebilir. Maternal serum taraması erken tanı ile fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmakta aynı zamanda uygun doğum stratejisinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır.^[12] İlk trimester taramaların yapıldığı 10-14. haftalar komplikasyon riskinin erken belirlenmesi için de uygundur.^[10]

Anormal fetal büyüme paternleri SGA, gestasyonel yaşa göre büyük yenidoğan (LGA) perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. Maternal demografik özellikleri kapsayan yeni büyüme eğrilerinin kullanımı ile SGA için belirlenme oranı artmıştır. İlk trimester PAPP-A ve doğum kilosu arasındaki pozitif ilişki tek bebek gebeliklerinde yapılan çok sayıda ça-

alışmada gösterilmiştir.^[6-8] Ancak serbest β -hCG ile doğum kilosu arasındaki ilişki net değildir.^[13] Bizim çalışmamızda çalışma grupları arasında doğum kilosu persentillerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

PAPP-A düzeylerinin 5. persentilin altında olması ile preterm doğum riskinde belirgin artış arasında ilişki olduğu Brameld ve ark.'nın çalışmasında belirtilmiştir.^[14] Laughon'un çalışmasında 25. persentilin altındaki serbest β -hCG düzeyleri, ileri derece preterm doğum ile ilişkili bulunmuş ancak preterm doğum ile ilişkili bulunmamıştır. PAPP-A ise ikiz gebeliklerde ileri derece preterm doğum riskinde artış trendi ile ilişkili bulunmuştur.^[15] Bizim çalışmamızda ikiz gebeliklerde her bir çalışma grubunda PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Farklı PAPP-A düzeylerinde komplikasyon oranları karşılaştırıldığında en düşük PAPP-A konsantrasyonlarında gelişme geriliğinin en yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.^[16] PAPP-A serbest IGF'lerin salınımını regüle eden trofoblast-spesifik bir proteindir. Erken gebelikte IGF fonksiyonunun kontrolü normal plasental perfüzyon için önemli olabilir. Prematüre doğum, SGA, preeklampsi gibi birçok gebelik komplikasyonu; serbest IGF konsantrasyonlarını ve plasental perfüzyonu etkileyen PAPP-A'nın proteaz aktivitesi ile ilişkili olabilir.^[6]

Çalışmamızda daha önce tekil gebeliklerde yapılan; SGA, prematüre doğum gibi gebelik komplikasyonlarının 1. trimesterde belirlenebileceği yönündeki çalışmalarla uyumlu olarak ikiz gebeliklerde de doğum komplikasyonlarının ilk trimesterde belirlenebileceği gösterilmiştir. Bu vakalar erken dönemde belirlenerek ileri testler önerilebilir ve gebeliğin kalan kısmında yakın takibe alınabilir. Bu çalışmada farklı PAPP-A ve serbest β -hCG persentillerinde gebelik komplikasyonlarının relatif insidansı karşılaştırılarak ilk trimester serum belirteçleri ile gebelik komplikasyonlarının insidansı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Beşinci persentilin altındaki PAPP-A düzeylerinin doğum kilosu persentilinde 1.033 kat azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İkiz gebeliklerde düşük ilk trimester PAPP-A düzeylerinin SGA için güçlü bir belirleyici olduğu düşünülmektedir (OR= 0.968, %95 CI 0.945-0.992, $p=0.008$). Ancak serbest β -hCG'nin doğum kilosu persentili ile ilişkisi farklı persentiller *cut-off* alındığında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Tablo 2. İleri derece preterm, preterm ve term gruplara ait serum PAPP-A ve serbest β -hCG medyanları.

Gruplar	İleri preterm medyan (Quartiles)	Preterm medyan (Quartiles)	Term medyan (Quartiles)	p değeri
PAPP-A	5.2 (3.7-7.7)	6.7 (4.4-9.9)	5.62 (4.03-8.7)	0.375
β -hCG	53.4 (37-84.8)	57.1 (43.3-89)	64.6 (48.1-85.1)	0.772

Sonuç

Gebelik komplikasyonlarına bağlı mortalite ve morbiditenin sağlık harcamaları yönünden önemli bir ekonomik yük olduğu bilinmektedir. İkiz gebeliklerde perinatal mortalite riskinin çok daha yüksek olması nedeni ile yakın takip ve girişimsel işlemler açısından gerçek ihtiyacın belirlenmesi ve hastaların yönlendirilmesi oldukça önemlidir. Sonuç olarak çalışmamızda; ikiz gebeliklerde maternal serum PAPP-A'nın SGA için güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir ve ikiz gebeliklerde SGA gibi doğum komplikasyonları için tarama parametresi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Sperling L, Tabor A. Twin pregnancy: the role of ultrasound in management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:287-99.
2. Lee YM, Goldman JC, D'alton ME. Multiple pregnancy. In: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ (Eds). *Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach*. 5th ed. London: Wiley-Blackwell; 2008: p. 304-15.
3. Kirkegaard I, Henriksen TB, Topping N, Uldbjerg N. PAPP-A and free β -HCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants. *Prenat Diagn* 2011;31:171-5.
4. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Clinical Chemistry of Pregnancy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006: p. 2166.
5. Malone FD, D'alton ME. Multiple gestation: clinical characteristics and management. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CL, Moore TR (Eds). *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009: p. 453-59.
6. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, preterm delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157:48-52.
7. Scott F, Coates A, McLennan A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:258-62.
8. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e43-5.
9. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:147-52.
10. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28:1029-36.
11. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13.
12. Rose NC, Mennuti MT. Maternal serum screening for neural tube defects and fetal chromosome abnormalities. *West J Med* 1993;159:312-7.
13. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalitsi V, Kassanos D. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:104-11.
14. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, Murch A, Stock R. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:529-35.
15. Laughon SK, Rebarber A, Rolnitzky L, Fink L, Saltzman DH. Decreased first-trimester maternal serum free-beta subunit human chorionic gonadotropin and preterm birth in twin gestations. *Am J Perinatol* 2009;26:491-4.
16. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007;27:264-71.

Tekil gebeliklerde ense kalınlığı değerlerinin dağılımı ve ortalamalarının saptanması

Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala, Yıldız Uyar, Yeşim Bülbül Baytur, Faik Mümtaz Koyuncu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Manisa

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Manisa ilindeki düşük riskli tekil gebeliklerde fetal ense kalınlığı (NT) değerlerinin dağılımı, ortalama ölçümlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca NT değerleri ile gebelik haftası, baş-popo mesafesi (CRL), parite ve maternal kilo arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Mart 2013 - Mayıs 2014 tarihleri arasında, 11-14. gestasyonel hafta taraması amacı ile perinatoloji polikliniğine başvuran 351 tekil gebelik çalışmaya alındı. Fetal NT, CRL ölçümleri, gebelik haftası, maternal kilo, parite özellikleri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 351 olgu, CRL ölçümüne göre 4 gruba ayrıldı: CRL 45-54 mm arasında olanlar Grup 1 (n=62), CRL 55-64 mm arasında olanlar Grup 2 (n=133), CRL 65-74 mm arasında olanlar Grup 3 (n=115) ve CRL 75-84 mm olanlar Grup 4 (n=41) olarak belirlendi. Gruplar arasında maternal yaş ve NT ortalaması açısından karşılaştırılma yapıldı.

Bulgular: Olguların ortalama yaşı 28.76 ± 5.51 , ortalama gebelik haftası 12.29 ± 0.69 , ortalama CRL değeri 63.69 ± 9.07 mm, ortalama NT değeri ise 1.23 ± 0.48 mm olarak tespit edildi. Gruplar arasında maternal yaş ve NT ölçümü açısından anlamlı fark izlenmedi (sırası ile $p=0.817$ ve 0.072). Korelasyon analizinde, NT değerinin CRL ($r=0.232$; $p=0.001$) ve gebelik haftası ($r=0.203$; $p=0.001$) ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu izlendi. Gravida, parite ve maternal kilo ile NT arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç: İlk trimester taraması prenatal tanı açısından giderek daha yaygınlaşan bir yöntemdir. Fetal NT, bu taramanın bir parçasıdır. Fetal NT ölçümü standartlara uygun bir şekilde yapılmalı ve algoritmalara göre gebeliğin yönetimi planlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: Ense kalınlığı, baş popo mesafesi, ilk trimester tarama.

Abstract: Analysis of the distribution and the mean values of nuchal translucency in singleton pregnancies

Objective: In this study, we aimed to evaluate the distribution and mean values of fetal nuchal translucency (NT) in singleton pregnancies with low risk in Manisa city. It was also aimed to evaluate relationship between NT values and week of gestation, crown-rump length (CRL), parity and maternal weight.

Methods: A total of 351 singleton pregnancy cases who admitted to our perinatology clinic in between March 2013 and June 2014 for screening at 11-14 weeks of gestation were included in the study. Fetal NT, CRL measurements, week of gestation, maternal weight and parity were evaluated. Three hundred and fifty-one cases that were included in the study were separated into four groups according to their CRL measurements: Those with CRL between 45 and 54 mm were determined as Group 1 (n=62), those with CRL between 55 and 64 mm were determined as Group 2 (n=133), those with CRL between 65 and 74 mm were determined as Group 3 (n=115), and those with CRL between 75 and 84 mm were determined as Group 4 (n=41). The groups were compared in terms of maternal age and mean NT value.

Results: Mean age of the cases was 28.76 ± 5.51 , mean week of gestation was 12.29 ± 0.69 , mean CRL value was 63.69 ± 9.07 mm, and mean NT value was 1.23 ± 0.48 mm. No significant difference was observed among the groups in terms of maternal age and NT measurement ($p=0.817$ and 0.072 , respectively). In the correlation analysis, it was seen that NT value was significantly correlated with CRL ($r=0.232$; $p=0.001$) and week of gestation ($r=0.203$; $p=0.001$) statistically. No relationship was found between NT and gravida, parity and maternal age.

Conclusion: First trimester screening is a method becoming more common in terms of prenatal diagnosis. Fetal NT is a part of this screening procedure. Fetal NT measurement should be carried out in accordance with the standards and pregnancy management should be planned according to the algorithms.

Keywords: Nuchal translucency, crown-rump length, first trimester screening.



Giriş

Fetal ense kalınlığı (*nuchal translucency*, NT); 11-14. gestasyonel haftalar arasında fetal deri ve servikal omurgalar arasında kalan alanda biriken subkütan sıvı koleksiyonunun ultrasonografik olarak tanımlanmasıdır.^[1] 11-14. hafta taramasında kromozom anomalileri ve diğer malformasyonların erken tanısı için rutin olarak kullanıma girmiştir.^[2] Kromozom anomalileri açısından görünümünden (septalı, septasız gibi) ziyade boyutu önemlidir. Fetal NT artışı, gebelik haftasına göre 95. persentilin (p) üzerinde olduğu durumlar için geçerlidir.^[2] Ancak hangi gebelik haftasında olursa olsun 3.5 mm ve üzerinde olan NT değerleri 99 p üzerindedir.^[3] Fetal NT ölçümü ideal olarak 11-14. gebelik haftaları arasında ve fetal baş-popo mesafesinin (CRL) 45-84 mm arasında olduğu zaman aralığında yapılmalıdır.^[2] Ölçüm sırasında, fetal baş ve üst toraksın ekranın en az %75'ini kaplayacak şekilde uygun büyütme yapılmalı; fetus nötral pozisyonda olmalı; fetal baş fleksiyonda (yaklaşık 0.4 mm daha az ölçülmesine neden olur) veya hiperekstansiyonda (yaklaşık 0.6 mm daha fazla ölçülmesine neden olur) olmamalıdır.^[4] Ölçüm sırasında %5 kadar olguda umbilikal kord, boyun etrafında olup yanlış yüksek sonuçlara neden olabilir. Böyle durumlarda kordonun alt ve üst kısmından ölçüm yapılmalı ve ortalamaları alınmalıdır.^[5]

Fetal NT artışının etiolojisi heterojendir; ancak her NT artışı anomali anlamına gelmemelidir.^[4] Örneğin NT 3.5-4.4 mm arasında olan 100 fetusu ele alırsak, bunların 20 tanesinde (%20) kromozom anomalisi tespit edilecektir. Kromozom yapısı normal olan diğer 80 fetüsün 2 tanesi (%2.5) ilerleyen haftalar içerisinde kaybedilecektir (fetal ölüm); 8 tanesinde (%10) minör yapısal anomali tespit edilecektir. Diğer kalan 70 fetüs ise sağlıklı canlı doğum ile sonuçlanacaktır.^[6]

Bu çalışmada, Manisa ilindeki düşük riskli tekil gebeliklerde NT değerlerinin dağılımı, ortalama ölçümlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca NT değerleri ile gebelik haftası, CRL, parite ve maternal kilo arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Mart 2013 - Mayıs 2014 tarihleri arasında, 11-14. gestasyonel hafta taraması amacı ile perinatoloji polikliniğine başvuran 351 tekil gebelik çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil olma kriterleri; (1) tekil gebelik, (2) normal fetal karyotipleme olması (ilk trimester tarama testi riski 1/250 üzerinde çıkan ve koryon villus örnekleme ile normal karyotip saptanan 12 gebe), (3) yapısal anomali

olmaması, (4) CRL ölçümünün 45-84 mm arasında olması olarak belirlendi. Tüm ölçümler Voluson 730 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, ABD) 3.5 MHz abdominal prob kullanılarak yapıldı. Ölçümler, Fetal Maternal Foundation (FMF) tarafından NT ölçümü için yeterlilik sertifikası olan 2 operatör tarafından (B.A.Ü. ya da H.G.P.) yapıldı. Fetal NT ölçümü, sagittal kesitte ve fetal baş nötral pozisyonda iken; fetal baş ve üst toraks ekranın 2/3'ünü kaplayacak şekilde magnifikasyon sağlanarak yapıldı. Fetal deri ile amniyon ayırımına dikkat edildi. Fetal NT ölçümü, en kalın alandan ve içten içe ölçülerek yapıldı. Çalışma, üniversitemiz bünyesinde yerel etik kurul tarafından onaylandı.

Çalışmaya dahil edilen 351 olgu, CRL ölçümüne göre 4 gruba ayrıldı: CRL 45-54 mm arasında olanlar Grup 1 (n=62), CRL 55-64 mm arasında olanlar Grup 2 (n=133), CRL 65-74 mm arasında olanlar Grup 3 (n=115) ve CRL 75-84 mm olanlar Grup 4 (n=41) olarak belirlendi. Gruplar arasında maternal yaş ve NT ortalaması açısından karşılaştırılma yapıldı.

Sonuçlar SPSS v.20 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile değerlendirildi. Elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri tanımlayıcı istatistik ile yapılarak ortalama, medyan ve alt-üst sınırları tespit edildi. CRL ölçümüne göre 4 ayrı grupta incelenen veriler çoklu varyans ANOVA testi ile değerlendirildi. NT ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi saptamak için korelasyon analizi yapıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı 28.76±5.51, ortalama gebelik haftası 12.29±0.69, ortalama CRL değeri 63.69± 9.07 mm, ortalama NT değeri ise 1.23±0.48 olarak tespit edildi (**Tablo 1**). Grup 1'deki olguların (n=62) ortalama

Tablo 1. 11-14 gebelik haftasında tarama yapılan hastalara ait tanımlayıcı istatistik bilgileri.

	Ortalama±SS	Medyan	Alt-üst sınır
Maternal yaş	28.76±5.51	29	16.0-43.0
Gravida	2.32±1.12	2	0-6
Parite	0.87±0.87	1	0-4
Abortus	0.46±0.79	0	0-4
CRL (mm)	63.69±9.07	63.5	46.6-83.8
NT (mm)	1.23±0.48	1.15	0.20-5.01
Gebelik haftası	12.29±0.69	12	11-14
Maternal kilo (kg)	66.44±12.35	64	45.0-116.0

CRL: Baş-popo mesafesi; NT: Ense kalınlığı; SS: Standart sapma.

Tablo 2. CRL gruplarına göre maternal yaş ve NT ortalama değerleri.

CRL aralık (mm)	Maternal yaş (ort.±SS)	CRL (ort.±SS)	NT (ort.±SS)
45-54 (Grup 1)	28.37±5.29	51.56±2.71	1.06±0.43
55-64 (Grup 2)	28.49±5.94	60.44±2.56	1.15±0.53
65-74 (Grup 3)	28.50±5.63	70.21±2.64	1.33±0.42
75-84 (Grup 4)	29.71±4.61	78.52±2.04	1.40±0.40

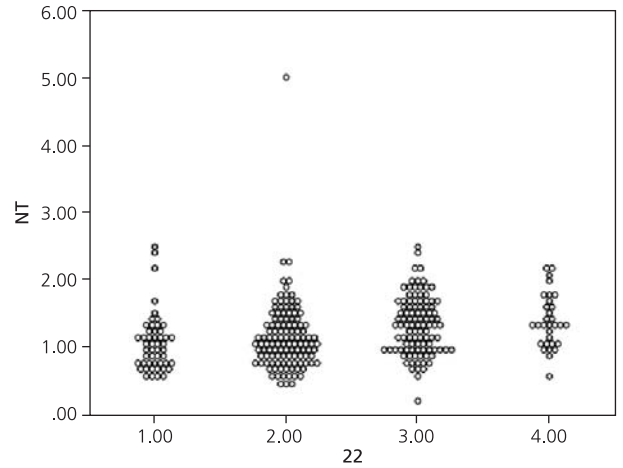
CRL: Baş-popo mesafesi; NT: Ense kalınlığı; SS: Standart sapma.

ma maternal yaşı 28.37±5.29 ve NT değeri 1.06±0.43 mm; Grup 2'deki olguların (n=133) ortalama maternal yaşı 28.49±5.94 ve NT değeri 1.15±0.53 mm; Grup 3'teki olguların (n=115) ortalama maternal yaşı 28.50±5.63 ve NT değeri 1.33±0.42 mm; Grup 4'teki olguların (n=41) ise ortalama maternal yaşı 29.71±4.61 ve NT değeri 1.40±0.40 mm olarak bulundu. Gruplar arasında maternal yaş ve NT ölçümü açısından anlamlı fark izlenmedi (sırası ile p=0.817 ve 0.072) (Tablo 2, Şekil 1). Korelasyon analizinde, NT değerinin CRL (r=0.232; p=0.001) ve gebelik haftası (r=0.203; p=0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu izlendi. Gravida, parite ve maternal kilo ile NT arasında ilişki bulunmadı (Tablo 3).

Tartışma

Fetal NT artışına neden olan fizyopatolojik mekanizmalar heterojendir.^[3,7] Genetik olarak normal olan tüm fetüsler dikkate alındığında, %5 oranında NT artışı olduğu tespit edilmektedir.^[7] Tüm gebeliklerin %1'inde ise NT 99 p'nin üzerindedir (>3.5 mm). Çalışmamızda olguların %0.85'inde (3 olgu) NT 99 p'nin üzerinde idi. Her üç olguda da karyotip analizi normal, ayrıntılı ultrason ve fetal ekokardiyografi sonuçları normaldi. Her üç olgu da canlı doğum ile sonuçlandı.

Kalp ve ana damarları etkileyen kardiyovasküler malformasyonlar, baş-boyun bölgesinde konjesyon, ekstrasellüler matriks (ECM) yapısında değişiklikler ve lenfatik drenajda bozukluk, NT artışı açısından en sık öne sürülen mekanizmalardır.^[8-11] Ekstrasellüler matriks yapısını oluşturan proteinlerin pek çoğu 13., 18. ve 21. kromozom tarafından kodlanmaktadır. Bu durum, kromozom bozukluğu olan fetüslerde NT artışını açıklamaktadır.^[7] Ayrıca ECM yapısında oluşan değişiklikler çeşitli genetik sendromlarda (örneğin akondrojenesis tip II, akondroplazi, Zellweger sendromu) eşlik eden NT artışının sebebi olabilir. Lenfatik drenajda



Şekil 1. CRL gruplarına göre NT dağılımı (1= 45-54 mm; 2= 55-64 mm; 3= 65-74 mm; 4= 75-84 mm). CRL: Baş-popo mesafesi; NT: Ense kalınlığı.

bozukluk diğer en sık altta yatan fizyopatolojik mekanizmadır. Turner sendromu, Noonan sendromu ve konjenital lenfödem, hipoplastik lenfatik kanallar eşliğinde artmış NT ile birlikte.^[7,12-14] Konjenital nöromusküler hastalıklarda – fetal akinezi deformasyon se-

Tablo 3. NT ölçümünün, CRL, gestasyonel hafta, maternal kilo ve parite ile ilişkisi (korelasyon analizi).

NT	CRL	GH	G	P	Maternal kilo
r	0.232	0.203	0.036	0.060	0.018
p	0.001*	0.001*	0.512	0.275	0.763

*İstatistiksel olarak anlamlı. CRL: Baş-popo mesafesi; G: Gravida; GH: Gestasyonel hafta; NT: Ense kalınlığı; P: Parite.

Tablo 4. Ense kalınlığı artışında patofizyolojik mekanizmalar.^[15]

Kardiyak defekt/disfonksiyon	
Baş ve boyunda venöz konjesyon	Superior mediastinal kompresyon: Diyafram hernisi, iskelet displazisi
ECM değişmiş kompozisyonu	Trizomiler, kollajen metabolizmasında değişiklik (akondrojenesis tip II), fibroblast growth faktör reseptörlerinde değişiklik (akondroplazi)
Lenfatik drenajda problem	Turner sendromu, Noonan sendromu, miyotonik distrofi, spinal müsküler atrofi, fetal akinezi deformasyon sekansı
Fetal hipoproteinemi	
Fetal enfeksiyon	

ECM: Ekstrasellüler matriks

kansı, myotonik distrofi ve spinal müsküler atrofi gibi – azalmış fetal hareketlere bağlı olarak bozulan lenfatik drenaj, artmış NT kalınlığına neden olabilir.^[15] Bunun dışında genetik fetal anemiler (α talasemi, Blackfan-Diamond anemisi, Fanconi anemisi gibi) artmış NT ile prezente olabilir.^[7] Fetal NT artışına neden olan patolojiler **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Çalışmamızda NT ölçümünün yapıldığı ortalama hafta 12.29 ± 0.69 (medyan 12 hafta) olarak bulunmuştur. İlk trimester taraması ideal olarak 11-12. haftalarda yapılmalıdır.^[7] Gestasyonel yaş ilerledikçe biyokimyasal belirteçler ile birlikte trizomi yakalama hızı düşmektedir.^[7] Diğer taraftan, fetal anatomisinin değerlendirilmesi hafta ilerledikçe daha başarılı olur; ancak 13. haftadan sonra NT ölçümü için fetüsü uygun pozisyonda yakalamak zorlaşır.^[7] 12-13. haftalarda, yaklaşık olarak %96-98 fetüs anatomik açıdan değerlendirilebilir.^[4,16] Bu veriler ile ortalama 12. hafta değerlendirme için en uygun hafta olarak görünmektedir. Ortalama NT değeri 1.23 ± 0.48 mm (medyan 1.15 mm) olarak bulundu. Tayvan'da yapılan bir çalışmada ortalama NT 1.56 mm olarak bulunmuştur.^[17] Fetal NT gestasyonel hafta dışında etnik ve irksal farklılıklar göstermektedir.

Fetal NT ölçümü, 95-99 p arasındaysa (yani 2.5-3.5 mm arasında ise), kromozomal anomali riski açısından aile bilgilendirilmeli ve karyotip analizi istendiği durumlarda yapılmalıdır. İkili test sonucunda kişi, spesifik riske göre olgu karyotip analizi açısından yönetilmelidir. Ayrıca 11-14. haftalar ve 20-24. haftalar arasında detaylı ultrasonografi planlanmalıdır. Ancak NT ölçümü, 99 p üzerindeyse (yani 3.5 mm üzerindeyse); ikili test sonucuna bakılmaksızın mutlaka karyotip önerilmelidir. Çünkü NT 3.5 mm'nin üzerindeyse biyokimyasal özelliklerin katkısı minimaldir. Dahası, NT 4 mm'nin üzerindeyse, ikili testin yönetime hiç bir ek katkısı bulunmamaktadır.^[18] Karyotip analizi normal olan fetüslerde ileriki haftalarda yaygın ödem ve hidrops bulguları gelişirse, perinatal enfeksiyon ve genetik sendromlar açısından değerlendirilmelidir. %10 kadar perinatal ölüm riski konusunda aile bilgilendirilmelidir. Ayrıca bu bebeklerde %3-5 oranında nörogelişimsel gecikme bulunmaktadır.^[19]

Sonuç

Sonuç olarak, ilk trimester taraması prenatal tanı açısından giderek daha yaygınlaşan bir yöntemdir. Fetal NT, bu taramanın bir parçasıdır. Fetal NT ölçümü

standartlara uygun bir şekilde yapılmalı ve algoritmalara göre gebeliğin yönetimi planlanmalıdır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
2. Snijders RJ, Noble P, Sebire NJ, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-6.
3. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308-15.
4. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:872-6.
5. Schaefer M, Laurichesse-Delmas H, Ville Y. The effect of nuchal cord on nuchal translucency measurement at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:271-3.
6. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
7. Nicolaides KH. The 11-13+6 week scan. London: Fetal Medicine Foundation; 2004.
8. Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM: Nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn* 2009; 29:739-48.
9. Sheppard C, Platt LD. Nuchal translucency and first trimester risk assessment: a systematic review. *Ultrasound Q* 2007;23: 107-16.
10. Haak MC, van Vugt JMG. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2003;9:175-84.
11. Chen CP. Pathophysiology of increased of fetal nuchal translucency thickness. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010;49: 133-8.
12. Chitayat D, Kalousek DK, Bamforth JS. Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *Am J Med Genet* 1989;33:352-6.
13. Alanbay İ, Çoksüer H, Ercan CM, Güler AE, Kardeşin E, Keskin U ve ark. Fetal ense kalınlığı rutin ölçüm tarihi olan 11. gebelik haftasından öncede tespit edilebilir mi? Olgu sunumu ve fetal ense kalınlığı teorileri. *Van Tıp Dergisi* 2012;19:42-5.
14. Bekker MN, Haak MC, Rekoert-Hollander M, Twisk JWR, Van Vugt JMG. Increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:239-45.
15. Valencia C, Nicolaides K. Fetal nuchal translucency. In: Nama V, Arulkumaran S (Eds). *Oxford Desk Reference*:

- Obstetrics and Gynecology. Oxford: Oxford University Press; 2011; p. 146-7.
16. Braitwaite JM, Armstrong MA, Economides DL. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:82-5.
 17. Hsu JJ, Hsieh CC, Chiang CH, Lo LM, Hsieh TT. Preliminary normal reference values of nuchal translucency in Taiwanese fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Chang Gung Med J* 2003;26:12-9.
 18. Comstock CH, Malone FD, Ball RH. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit to first trimester serum screening? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:843-7.
 19. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome of fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal prenatal and/or postnatal assessment: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:10-9.

İkiz gebeliklerde koryon ve amniyon tiplerinin dağılımı

Rahime Nida Ergin¹, Murat Yayla²

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

²International Hospital Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul

Özet

Amaç: Birinci trimester rutin taramalarında ikiz gebeliklerdeki koryon ve amniyon kesesi tiplerinin dağılımının saptanması ve bunların gebeliğin doğal veya yardımcı üreme tekniği kökenli olması ile ilgisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Rutin birinci trimester taraması sırasında incelenen ikiz gebelikler retrospektif olarak değerlendirilmeye alındı. İkizler doğal ve yardımcı üreme tekniği (YÜT) sonucu elde edilmiş olmalarına göre gruplandırıldı. YÜT-doğal gebelik olma durumları bilinmeyen ve koryon-amniyon bilgileri eksik veya şüpheli olgular değerlendirme dışı bırakıldı. Sonografik koryonite ayırımında klasik lambda ve T belirtirlerinin varlığı esas alındı. Amniyon zarının fetüsler arasında hiç gözlenmemesi monoamniyotik ikizlik olarak tanımlandı.

Bulgular: On dört yıllık süreçte toplam 286 ikiz gebelik olgusu değerlendirilmeye uygun bulundu. Ortalama anne yaşı 30.47 ± 5.07 yıl, sonografinin yapıldığı ortalama gebelik haftası 12.23 ± 0.70 hafta idi. Tüm ikizlerin %83.2'sinde çift, %16.7'sinde tek plasenta varlığı saptandı. İkiz gebeliklerin %54.5'i (n=156) YÜT gebeliği, %45.5'i ise doğal gebelikti. Doğal ikizlerin %67.7'si diamiyotik dikoryonik, %27.7'si diamiyotik monokoryonik ve %4.6'sı monoamniyotik monokoryonik iken, YÜT ikizlerinin %96.2'si diamiyotik dikoryonik, %3.2'si diamiyotik monokoryonik ve %0.6'sı monoamniyotik monokoryonik olarak belirlendi. YÜT ikizleri ile doğal ikizlerin koryonite dağılımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunduğu saptandı (p<0.05).

Sonuç: Doğal ikizlerde monokoryonik yapıya daha fazla rastlanmaktadır. Bu gebeliklerin takiplerinde erken ve doğru tanı monokoryonik plasentasyon ile ilgili sorunlara yine erken ve doğru yaklaşılmasına temel oluşturabilir.

Anahtar sözcükler: İkiz, yardımcı üreme teknikleri, koryon, amniyon, ilk trimester ultrasonografi.

Abstract: The distribution of chorion and amnion types in twin pregnancies

Objective: Our aim was to determine the distribution of chorion and amnion sac types in twin pregnancies during the routine screening procedures during the first trimester, and to investigate their relevance with pregnancy being natural or by assisted reproductive technology.

Methods: Twin pregnancies analyzed during routine first trimester screening were evaluated retrospectively. The twins were grouped according to their conception types which are natural birth and by assisted reproductive technologies (ART). The cases which have missing or suspicious information about chorion-amnion types and with unknown conditions for pregnancies whether they were by ART or naturally were excluded from the study. In the sonographic chorionicity distinction, the presence of classic lambda and T signs was considered. The unavailability of amniotic membrane among fetuses was defined as monoamniotic twin.

Results: During 14 years, 286 twin pregnancies were considered as appropriate cases to analyze. Mean maternal age was 30.47 ± 5.07 years, and mean week of gestation during sonography was 12.23 ± 0.70 . Double placentas were found in 83.2% of all pregnant women, and single placenta in 16.7% of all pregnant women. While 54.5% (n=156) of twin pregnancies were ART pregnancies, 45.5% of them were natural pregnancies. It was determined that 67.7% of natural twins were diamniotic dichorionic, 27.7% of them were diamniotic monochorionic and 4.6% of them were monoamniotic monochorionic while 96.2% of ART pregnancies were diamniotic dichorionic, 3.2% of them were diamniotic monochorionic and 0.6% of them were monoamniotic monochorionic. There was statistically significant difference between ART twins and natural twins in terms of chorionicity distributions (p<0.05).

Conclusion: Monochorionic structure is observed more frequently in natural twins. In the follow-up of these pregnancies, early and accurate diagnosis may be the basis of early and accurate approach for the issues related with monochorionic placentation.

Keywords: Twin, assisted reproductive technologies, chorion, amnion, first trimester ultrasonography.



Giriş

İkiz gebeliklerde gebeliğin erken döneminde hangi tipte koryon bulunduğu ortaya konması, gebeliğin takibi ve bazı özgün fetal risklerin koryon tipine göre artış gösteriyor olmasından dolayı önemlidir.^[1-9] Literatürdeki mevcut az sayıdaki çalışmalara göre doğal ikiz gebeliklerde koryon yapısı kabaca 2/3 dikoryonik, 1/3 monokoryonik olma eğilimindedir.^[4,5,10-13] IVF gebeliklerinin genelinde monokoryonik ikizlere rastlanma oranı daha düşük orandadır.^[4,12]

Mevcut çalışmada ikiz gebeliklerdeki koryon ve amniyon tipi dağılımlarını bulmayı ve bu dağılımın gebeliğin yardımcı üreme tekniği (YÜT) ile veya doğal yoldan elde edilmiş olmasına göre değişiklik gösterip göstermediğini saptamayı amaçladık.

Yöntem

Retrospektif olarak Mart 2000 ve Temmuz 2014 tarihleri arasında birinci trimester ultrasonografi taraması yapılmış doğal ve YÜT ikiz gebelikleri değerlendirmeye alındı. YÜT-doğal gebelik olma durumları bilinmeyen ve koryon-amniyon bilgileri eksik veya şüpheli olanlar değerlendirme dışı bırakıldı.

Koryon tipleri gebeliğin 11 ile 13. haftaları arasında yapılan ultrasonografi incelemesinde ikizler arası zar tabanına doğru uzanan koryonik dokunun varlığı ya da yokluğuna göre tespit edildi. Zarlar arasında doku varlığının gözlenmesi “lambda (λ) belirtisi veya ikiz tepe be-

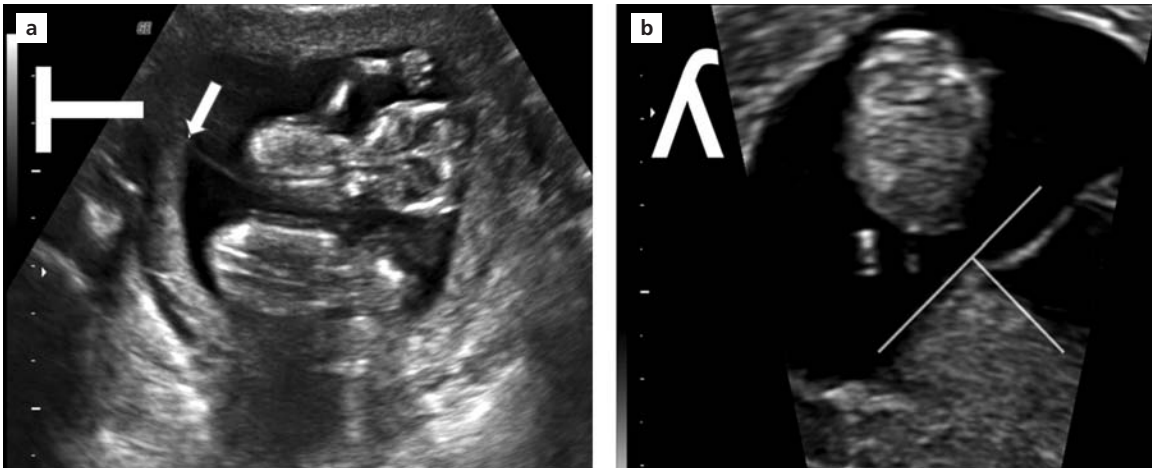
lirtisi” yani dikoryonik plasantasyon tipi, zarlar arasında doku yokluğu ise “T belirtisi” yani monokoryonik tip plasantasyon olarak nitelendirildi. Diğer bir ifade ile ikizler arası zar ile dış kenar arasındaki bileşkenin dik açı oluşturması “T belirtisini” ifade eder. Yine ikizler arası zara kama şeklinde uzanan koryon tabakasının görüntüsü nispeten kavisli bir görünüm ile lambda şeklinde görülür (**Şekil 1**).^[13,14] İkizleri ayıran bir zarın görülmemesi de monoamniyotik gebelik için bir kriterdir.

Ultrasonografi incelemeleri (Voluson 730 Expert TM; GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD ve Philips HDI 4000 ultrasound system; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) 2/5 mHz ve 7/9 mHz probalar ile transabdominal veya transvaginal olarak yapıldı.

İstatistik analizleri bir serbest yazılım olan PSPP istatistik programı (Plaff B, Darrington J. GNU PSPP. Version 0.7.8. 2011. Free Software Foundation, Boston, MA, ABD) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak tanımlandı.

Bulgular

Toplam 286 ikiz gebelik olgusu değerlendirmeye alındı. Ortalama anne yaşı 30.47 ± 5.07 yıl idi. Annelerin ortalama gebelik sayısı 1.60 ± 1.13 , ortalama parite 1.36 ± 0.80 idi. Koryon tipinin değerlendirildiği ortalama gebelik haftası 12.23 ± 0.70 hafta, ortalama CRL ölçümü 61.61 ± 10.51 mm olarak belirlendi. Dâhil edilen ikiz gebeliklerin %54.5’inde ($n=156$) YÜT uygulanmıştı. YÜT

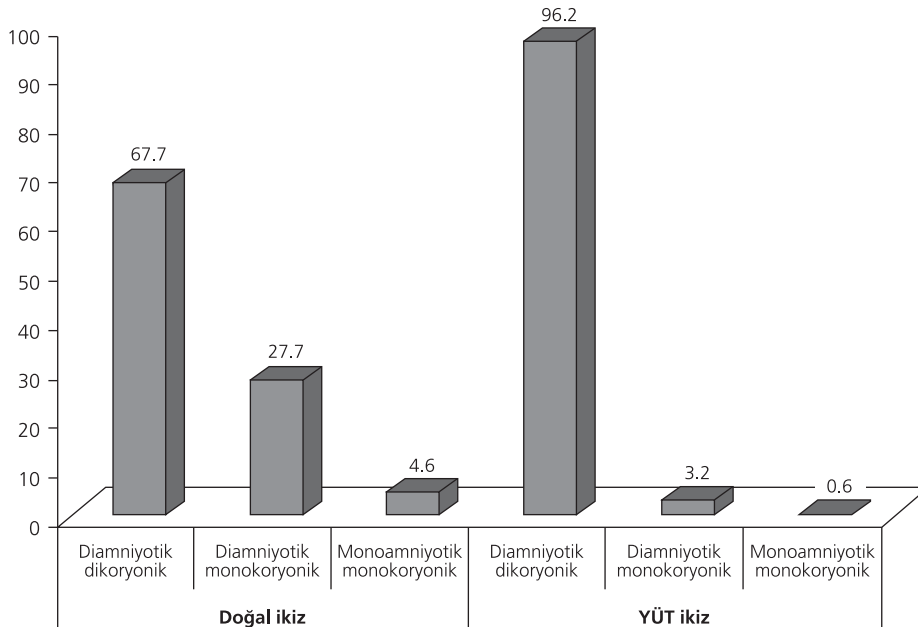


Şekil 1. (a) T belirtisi: İkizler arası zar ile dış kenar arasındaki bileşkenin dik açı oluşturması (ok). (b) Lambda belirtisi: İkizler arası membrana kama şeklinde uzanan koryonun ters lambda harfi görüntüsü.

olgularının %90.4'ünde (n=141) IVF, %9.6'sında (n=15) sadece ovülasyon indüksiyonu uygulanmıştı. Genel olarak ikiz popülasyonun %83.2'i diamniyotik dikoryyonik, %14.3'ü diamniyotik monokoryyonik ve %2.4'ü monoamniyotik monokoryyonik idi. Doğal ikizlerin %67.7'si diamniyotik dikoryyonik, %27.7'si diamniyotik monokoryyonik ve %4.6'sı monoamniyotik monokoryyonik iken YÜT ikizlerinin %96.2'si diamniyotik dikoryyonik, %3.2'si diamniyotik monokoryyonik ve %0.6'sı monoamniyotik monokoryyonik olarak belirlendi (Şekil 2). Monokoryyonik plasentasyon YÜT ikizlerinde %3.8 iken, doğal ikizlerde daha yüksek olarak (%32.3) karşımıza çıktı. Monokoryyonik plasentasyon istatistiksel anlamlı olarak doğal gebeliklerde yaklaşık 9 kat daha fazla görülmekteydi. YÜT ve doğal ikizler koryonisite yönünden değerlendirildiğinde dağılımlarının istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p<0.05$). YÜT alt gruplarına bakıldığında IVF olgularının %95.7'si diamniyotik dikoryyonik, %3.5'i diamniyotik monokoryyonik ve %0.7'si monoamniyotik monokoryyonik iken sadece ovülasyon indüksiyonu uygulanan ikizlerinin tamamı diamniyotik dikoryyonik olarak belirlendi. Koryon sayısı dağılımı YÜT alt gruplarına bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemekteydi.

Tartışma

İkiz gelişiminde amniyon ve koryon tipi zigot bölünmesinin/ayrışmanın zamanlamasına göre belirlenmektedir. Zigot bölünmesinin morula evresinde 1-3. günler arasında olması ile yani iç hücre kümesinin ve herhangi bir farklılaşmanın oluşmasından önceki bir bölünme, 2 ayrı koryon, amniyon ve plasentalı 2 embriyo (diamniyotik dikoryyonik) meydana gelir. Zigot bölünmesinin blastokist evresinde 4-8 gün arasında iç hücre kümesinin gelişmesinden sonra erken blastokist evresinde bölünme ile 1 plasenta ve 1 koryonlu ancak 2 farklı amniyonlu 2 embriyo (diamniyotik monokoryyonik) gelişir. İmplantasyon 8-13. günler arasında embriyonik disk oluşuktan sonra bölünmesi gerçekleşirse, amniyonun çoktan gelişmiş olması nedeni ile monoamniyotik monokoryyonik gebelik oluşur.^[15] Dikoryyonik ya da monokoryyonik olma mekanizmasına yönelik olmaktan çok yakın ilişkili olduğu dizigot veya monozigot olma durumlarının incelendiği çalışmalarda pek çok faktör araştırılmıştır ancak henüz mekanizma tam olarak bilinmemektedir.^[16-30] Aile çalışmalarında dizigot anne bebeklerinde dizigot olma olasılığı (1/58) babanın dizigot olması durumuna (1/116) göre 2 kat daha siktir.^[16] Bu nedenle genetik faktörlerin daha çok sorumlu olduğuna inanılan dizigot ikiz gebelik-



Şekil 2. Doğal ve YÜT ikizlerinde koryonisite dağılımı.

lerde yapılan genetik araştırmalarda, fertilitte ve over fonksiyonunda önemli olan GDF6 ve kromozom 3p25'de peroksizom proliferatör aktive reseptör geni PPRAG gibi genlerdeki mutasyonlar sorumlu tutulmuştur.^[17,18] Anne yaşı ve parite ile dizigot ikiz olma olasılığı artmaktadır.^[19-21] Birinci gebelikteki %1.3 olasılık, 4. gebelikte %2.7'ye yükselmektedir.^[19] Oral kontraseptif kullanımı ve folik asit kullanımının da dizigot ikiz oluşumunu etkilediği öne sürülmüştür.^[22] Çalışmamız YÜT ile elde edilen gebelikleri bu yönde sorgulamadığından serimizdeki dağılımı etkileyen faktörleri ayırt edemedik.

Monozigot dolayısı ile monokoryonik ikiz gelişim mekanizmalarında genetikten ziyade pek çok çevresel faktörün etkili olabileceği çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür. Monokoryonik ikiz gelişiminde paritenin ve anne yaşının monozigot sıklığında etkili olmadığı gösterilmiştir.^[23] YÜT olgularında monozigot gelişim mekanizmaları olarak gonadotropinler ile over stimülasyonu, zona manipülasyonu, ICSI/AH ile zonadaki yapay kesi ve o noktadan blastomer herniasyonu varlığı, blastomer transferi, uzun süreli kültür ile zona sertleşmesi, kültür ortamının sub-optimal olması ve embriyo kültür ortamı gibi faktörler sorumlu tutulmuştur.^[24-30] Konvansiyonel IVF ile gonadotropinler ile over stimülasyonu uygulanan IVF hastaların karşılaştırıldığı klinik bir çalışmada monozigot ikiz oranın over stimülasyonu uygulanan hastalarda 2 kat fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu oran artışından zona pellucida yapısındaki gonadotropin nedenli değişimler sorumlu tutulmuştur.^[24] Sorumlu tutulan mekanizmaya göre ovülasyon indüksiyonunun zona pellucida'yı sertleştirilmesi esnasında zayıf noktaların oluşması ve bu noktalardan blastokistlerin herniye olarak ikiz oluşturması şeklindedir.^[24] Yine bu çalışmada, zona pellucida yapısındaki değişimler ile 5. gün embriyo transferi kombinasyonunun da monozigot oranının artışından sorumlu olabileceği vurgulanmıştır.^[24] Benzer bir mekanizma ile ICSI/AH ile zona pellucida'nın yapay kesi esnasında ve o noktadan blastomer herniasyonu sonucu monozigot ikiz gelişebilmektedir.^[25,26] Embryo transfer zamanlaması (5 günlük embriyo) da monozigot gelişim riski açısından ICSI/AH'den bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.^[26] Burada esas olarak bölünmenin 4-8. günler arası olması durumunda monozigot gelişim olacağından, 5. gün embriyo transferi bölünmeye neden olmaktan ziyade, bölünme olur ise monozigot olmasını sağlamaktadır.^[26] Manipülasyon uygulanmayan blastokist embriyo transferlerinde de monozigot gelişim oranı yüksek bulunmuştur.^[27,28] Yine başka bir hipotez kültür ortamına daha du-

yarlı olan iç hücre kitlesinin bölgesel apoptoza uğrayarak iki kutuplu iç hücre kitlesi oluşturarak monozigot gelişimine neden olduğu şeklindedir.^[29] Kültür ortamında uzamış süre, kültür ortamı ile içeriği ve ilgili laboratuvar deneyiminin de monozigot gelişim riski üzerine etkili olabileceği vurgulanmıştır.^[30] Ancak dondurma işleminin monozigot sıklığında etkili olmadığı gösterilmiştir.^[31]

Ülkemizde yapılmış olan çok merkezli yaklaşık 70.000 canlı doğumun değerlendirildiği epidemiyolojik bir çalışmada ikiz doğum prevalansı 18.6/1000 saptanmış olup bunların %75'inde YÜT uygulandığı tespit edilmiştir.^[32] İkizlerde koryon tipinin gebeliğin erken döneminde belirlenmesi, ikiz gebeliğin takibinde ve dolaylı olarak maternal sağlık açısından önemlidir. Koryon tipine göre o tipe özgü fetal komplikasyonlar daha sık görülmektedir.^[1-9] Yakın tarihli koryon tipine göre yapılmış olan bir meta-analizde, bir fetusun ölümünün diğer fetusun ölümüne neden olma riskinin monokoryoniklerde dikoryoniklere göre 5 kat fazla olduğu gösterilmiştir.^[6] Benzer şekilde ülkemizde yapılan ikiz çalışmalarında genel perinatal mortalite binde 107 ve ikiz kayıpsız doğum şansı %85 olarak belirlenmiş olup doğal ve YÜT gebelikler arasında fetal neonatal mortaliteler açısından fark saptanmamıştır.^[7,8] Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ikiz gebeliklerde koryon tipine göre perinatal mortalite dikoryoniklerde %6, monokoryoniklerde %14 oranında daha yüksek saptanmıştır.^[9]

Yukarıda özetlenen nedenler ile RCOG (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) çalışması olan rehberde de önerildiği gibi çoğul gebeliklerde amniyon ve koryon tipinin mümkün olan her koşulda erken dönemde tanımlanması önemlidir.^[33] Biz de araştırmamızı gebeliğin 11-14. haftaları arasında, rutin tarama döneminde yaparak ileride karşılaşılabilecek koryon sayı karışlıklarını en alt seviyede tutmayı amaçladık.

Bir ikiz çalışmasında doğal ya da IVF olma durumundan bağımsız olarak ikizlerin %29'u monokoryonik ve %71 dikoryonik olarak bildirilmiştir.^[4] Başka bir çalışmadaki olgularda koryon dağılımı doğal ikiz gebeliklerde %72 dikoryonik, %28 monokoryonik iken, IVF olgularında %96 dikoryonik %4 monokoryonik saptanmıştır.^[5] Ülkemizde yapılmış olan çalışmalarda benzer şekilde doğal ya da IVF olma durumundan bağımsız olarak ikizlerin dikoryonik ikiz oranı %64-85 aralığında, monokoryonik ikiz oranı %15-36 aralığında bildirilmiştir.^[9-11]

Bizim çalışmamızda doğal ikizlerin yaklaşık üçte birinde monokoryonik tipte koryon görüldürken, YÜT ikizlerde bu oran yaklaşık %4 olarak saptanmıştır.

Büyük çoğunluğunu ikiz gebeliklerin oluşturduğu (%72) çoğul gebeliklerde koryon tipi dağılımın incelendiği diğer bir çalışmada doğal çoğul gebeliklerde monokoryoniklerin oranı %28.2 ve YÜT çoğul gebeliklerde %5.4 (YÜT ikizlerinde %5) olduğu gösterilmiştir.^[12] Yine koryon tipinin ultrasonografik olarak belirlenmesi tekniğinde erken dönem lambda belirtisinin yardımını ortaya koyan öncü çalışmada genel olarak ikiz gebeliklerde %22 monokoryonik tipte koryon saptandığı belirtilmiştir.^[13] Bizim çalışmamızdaki sonuçlar bu çalışmaya oldukça yakın oranlar göstermiştir. Çalışmamızda monokoryonik tip doğal ikizlerde YÜT ikizlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu.

Mevcut çalışmaların da açıkça gösterdiği gibi koryon tipinin erken dönemde ortaya konması maternal ve fetal sağlık ve takip açısından çok önem taşımaktadır. Genel olarak, ikizlerde koryon dağılımının doğal gebelik ve IVF gebelik süreçlerine göre nasıl bir dağılım gösterdiğinin saptandığı bu çalışma, literatürdeki çalışmalar ile oran olarak farklılık gösterse de genel olarak doğal ikiz gebelik sürecinde monokoryonik tipin daha sık görülme eğiliminde olduğu çalışmamızca da teyit edilmiştir.

Sonuç

Doğal ikizler ve YÜT ikizleri koryon dağılımları yönünden farklılık gösterirler. Bunun sonucu olarak doğal ikizlerde monokoryonik plasantasyon ile mono-amniyotik amniyon yapısına YÜT ikizlerine göre daha fazla rastlanmaktadır. Koryon ve amniyon dağılımının özellikle doğal ikizlerde erken dönemde belirlenmesi bu ikizlerdeki takip planlamasının daha doğru yapılmasına olanak sağlayacaktır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008;115:58-67.
- Barigye I, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L, Fisk NM. High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med* 2005;2:e172.
- Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol* 2006;108:333-7.
- Chauhan SP, Shields D, Parker D, Sanderson M, Scardo JA, Magann EF. Detecting fetal growth restriction or discordant growth in twin gestations stratified by placental chorionicity. *J Reprod Med* 2004;49:279-84.
- Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Brocks V, Wojdemann KR, Qvist I, et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:517-26.
- Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;118:928-40.
- Yayla M, Baytur Y. Çok merkezli çoğul gebelik çalışması 2 – İkizlerde perinatal mortalite. *Perinatoloji Dergisi* 2009;17:8-17.
- Yayla M, Ergin RN, Baytur Y. Çok merkezli çoğul gebelik çalışması IV – Spontan ikizlerdeki mortalitenin yardımıyla üreme teknikleriyle gebe kalanlardaki ikizler ile karşılaştırılması. *Perinatoloji Dergisi* 2011;19:1-5.
- Yıldırım G, Gül A, Aslan H, Erol O, Güngördük K, Ceylan Y. İkiz gebeliklerde koryoniseninin neonatal ve maternal sonuçlara etkisi. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2007;4:178-83.
- Erdemoğlu M, Kale A, Akdeniz N, Yalınkaya A, Özcan Y, Yayla M. Çoğul gebeliklerin retrospektif analizi. *Perinatoloji Dergisi* 2005;13:213-7.
- Üstün Y, Engin Y, İltemir C, Cengiz B, Koç A, Cengiz L. Çoğul gebeliklerde obstetrik ve perinatal sonuçlar. *MN-Klinik Bilimler & Doktor* 2002;8:506-9.
- Chow JS, Benson CB, Racowsky C, Doubilet PM, Ginsburg E. Frequency of a monochorionic pair in multiple gestations: relationship to mode of conception. *J Ultrasound Med* 2001;20:757-60.
- Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421-3.
- Finberg HJ. The "twin peak" sign: reliable evidence of dichorionic twinning. *J Ultrasound Med* 1992;11:571-7.
- Blickstein I, Keith LG. On the possible cause of monozygotik twinning: lessons from the 9-banded armadillo and from assisted reproduction. *Twin Res Hum Genet* 2007;10:394-9.
- White C, Wyshak G. Inheritance in human dizygotic twinning. *N Engl J Med* 1964;271:1003-5.
- Palmer JS, Zhao ZZ, Hoekstra C, Hayward NK, Webb PM, Whiteman DC, et al. Novel variants in growth differentiation factor 9 in mothers of dizygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4713-6.
- Busjahn A, Knoblauch H, Faulhaber HD, Aydın A, Uhlmann R, Tuomilehto J, et al. A region on chromosome 3 is linked to dizygotic twinning. *Nat Genet* 2000;26:398-9.
- Pettersson F, Smedby B, Lindmark G. Outcome of twin birth. Review of 1,636 children born in twin birth. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:473-9.
- Rao TV. Maternal age, parity, and twin pregnancies. *Prog Clin Biol Res* 1978;24:99-103.
- Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, Schats R, Hompes PG, Lambalk CB. The paradox of declining ferti-

- ty but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 2006;2:1531-2.
22. Ericson A, Källén B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 2001;4:63-6.
 23. Bortolus R, Parazzini F, Chatenoud L, Benzi G, Bianchi MM, Marini A. The epidemiology of multiple births. *Hum Reprod Update* 1999;5:179-87.
 24. Schachter M, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod* 2001;16:1264-9.
 25. Talansky BE, Gordon JW. Cleavage characteristics of mouse embryos inseminated and cultured after zona pellucida drilling. *Gamete Res* 1988;21:277-87.
 26. Skiadass CC, Missmer SA, Benson CB, Gee RE, Racowsky C. Risk factors associated with pregnancies containing a monochorionic pair following assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2008;23:1366-71.
 27. Sheiner E, Har-Vardi I, Potashnik G. The potential association between blastocyst transfer and monozygotic twinning. *Fertil Steril* 2001;75:217-8.
 28. Behr B, Fisch JD, Racowsky C, Miller K, Pool TB, Milki AA. Blastocyst-ET and monozygotic twinning. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:349-51.
 29. Ménéz YJ, Sakkas D. Monozygotic twinning: is it related to apoptosis in the embryo? *Hum Reprod* 2002;17:247-8.
 30. Moayeri SE, Behr B, Lathi RB, Westphal LM, Milki AA. Risk of monozygotic twinning with blastocyst transfer decreases over time: an 8-year experience. *Fertil Steril* 2007;87:1028-32.
 31. Blickstein I, Jones C, Keith LG. Zygotic-splitting rates after single-embryo transfers in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2003;348:2366-7.
 32. Yayla M, Baytur Y. Çok merkezli çoğul gebelik çalışması 1 – Epidemiyoloji. *Perinatoloji Dergisi* 2008;16:1-8.
 33. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of monochorionic twin pregnancy. Green-top Guideline No. 51; 2008.



Erken term doğumlar: 37-39. haftalarda yaklaşım prensipleri

Mekin Sezik

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

Özet

Fetal matüritenin 37. gebelik haftası itibarı ile sağlandığı fikrinin tartışmaya açılması ile 37+0/7 ila 38+6/7 gebelik haftalarını kapsayan dönem “erken term” olarak isimlendirilmiştir. Erken term dönemde doğan bebeklerde, morbidite ve mortalite oranları 39-40. haftalarda doğanlara göre daha fazladır. Ayrıca, erken termde doğanların erken çocukluk ve genç erişkinlik dönemlerinde de mortalite oranları artabilir. Bunlara dayanarak, 37-39. haftalarda tıbbi dayanağı olmayan doğum indüksiyonu veya sezaryen doğumlardan kaçınılmalıdır. Bazı komplikasyonların varlığında ise gebeliğin devamı; kanama, uterin rüptür, ölü doğum ve benzeri ciddi riskleri artırabildiğinden 39 hafta öncesinde doğumun planlanıp gerçekleştirilmesi yerinde olabilir. Mevcut derlemede bu durumların önemlileri tartışılmıştır

Anahtar sözcükler: Erken term gebelik, klinik yönetim.

Abstract: Early term labors: approach principles at 37-39 weeks of gestation

By bringing up the idea for discussion that fetal maturity is reached as of 37 weeks of gestation, the period covering 37+0/7 up to 38+6/7 weeks of gestation was defined as “early term”. Morbidity and mortality rates are higher in infants born at early term than those born at 39-40 weeks of gestation. The mortality rates of those born at early term may also increase at early childhood and young adulthood. In this regard, labor induction or cesarean labor without any medical foundation at 37-39 weeks of gestation should be avoided. Since maintaining pregnancy in the presence of some complications may increase serious risks such as bleeding, uterine rupture, stillbirth or similar risks, it may be appropriate to plan and carry out the labor before 39 weeks of gestation. In the current review, the significant ones of such cases have been discussed.

Keywords: Near term pregnancy, clinical management.

Fizyolojik Gebelik Süresi

İnsanda gebelik süresi, özellikle ovülasyondan itibaren belirlendiğinde dahi, önemli oranda değişkenlik göstermektedir. Yeni bir çalışmada 125 tekil gebelik prospektif olarak çeşitli hormonal belirteçlerin yakın takibi ile izlenilmiş ve term doğumlar için ovülasyondan doğuma dek geçen ortalama sürenin 268±9 gün (38 hafta 2 gün) olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada term doğumlar için son adet tarihinden ve implantasyondan itibaren geçen ortalama süre, sırası ile 285±13 ve 269±9 gün olarak bulunmuştur.^[1] Ayrıca, bir kadının doğumlarının benzer gebelik yaşlarında gerçekleştiği de gösterilmiştir.^[1] Dolayısıyla, her bir gebeliğin muhtemelen

maternal faktörlerden de önemli oranda etkilenen “programlanmış” bir süresinin olduğu düşünülebilir.

Klasik olarak son adet tarihine göre 37. haftadan sonra fetüsün “olgunlaştığı” ve doğum için “uygun vaktin” geldiği düşünülmüştür. Ancak; “programlanmış” süresinden önce tıbbi veya tıbbi olmayan çeşitli nedenler ile doğumun gerçekleştirilmesinin sakıncaları olduğu da son yıllarda gösterilmiş, fetal matüritenin 37. gebelik haftası itibarı ile sağlandığı fikri tartışmaya açılmıştır. Buna dayanarak 37+0/7 ila 38+6/7 gebelik haftalarını kapsayan dönem “erken term” olarak isimlendirilmiştir.^[2] Herhangi bir komplikasyon gelişmemiş tekil ve canlı doğumların yaklaşık %20’sinin (North Carolina Erken Gebelik Ça-

Yazışma adresi: Dr. Mekin Sezik, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta.
e-posta: msezik@yahoo.com

Geliş tarihi: Şubat 13, 2014; **Kabul tarihi:** Mayıs 5, 2014

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20140223004
doi:10.2399/prn.14.0223004
Karekod (Quick Response) Code:



ışması'nda %18; ortanca gebelik süresi, 262 gün) 37-39. gebelik haftalarında gerçekleştiği bilinmektedir.^[1]

Erken Term Doğumlarda Kısa Dönem Sonuçlar

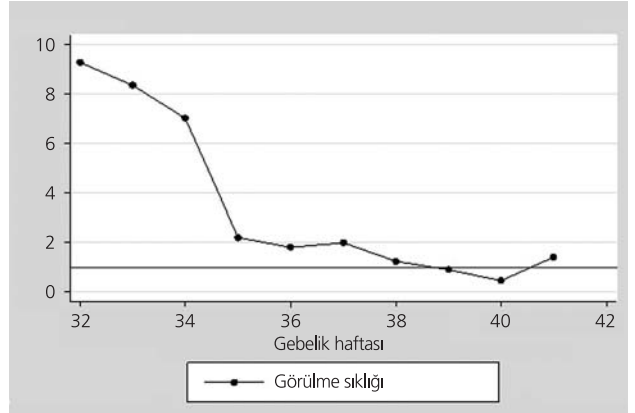
Erken term dönemde doğan bebeklerde, morbidite ve mortalite oranları 39-40. haftalarda doğanlara göre daha fazladır.^[3,4] On altı hastaneyi kapsayan bir analizde 75.625 doğumun 26.199'unun (%34.6) erken term; 49.426'sının (%65.4) term doğumlara ait olduğu saptanmıştır. Erken term doğan bebeklerde, 39-41. haftada doğanlara göre morbidite ve mortalite daha fazla bulunurken, hastaneler arasında da yaklaşım ve oran farkları dikkat çekmiştir.^[3]

Şekil 1'de spontan preterm doğum dışında ek sorunu olmayan 264 sağlıklı gebelikte yenidoğan morbiditesinin doğumdaki gebelik haftasına göre değişimi görülmektedir.^[5] Yenidoğanlarda 32-39. haftalar arasında ilerleyen her 1 doğum haftası için neonatal morbiditenin ortalama %23 azaldığı hesaplanmıştır.^[5,6] **Şekil 2**'de ise aynı yayındaki^[5] farklı neonatal morbidite kategorilerinin doğum haftasına göre değişimi özetlenmiştir. Otuz yedinci haftadaki neonatal hiperbilirubinemi oranının, 35 haftadaki ile benzer (%20 civarı) olması dikkat çekmektedir (**Şekil 2**).

Otuz dokuzuncu gebelik haftasındaki doğumlar referans olarak alındığında, 37 ve 38. gebelik haftalarında doğan bebeklerdeki ölüm oranları sırası ile 1.9 (güven aralığı: 1.8-2.0) ve 1.2 (güven aralığı: 1.2-1.3) kat artmaktadır.^[7] Yenidoğan ölüm oranları 39 ve 40. gebelik haftalarında binde 0.8 iken bu oran 37. gebelik haftasında binde 1.7, 38. gebelik haftasında ise binde 1.0 olarak saptanmıştır.^[7]

Erken Term Doğumlarda Uzun Dönem Sonuçlar

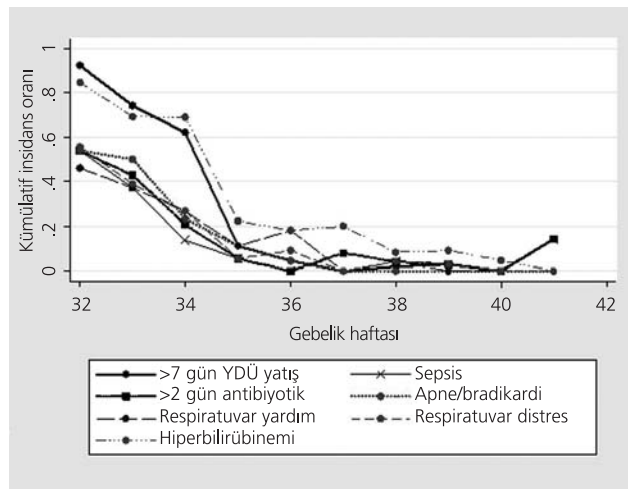
Erken termde doğanların erken çocukluk (1-5 yaş) ve genç erişkinlik (18-36 yaş) dönemlerinde de mortalite oranlarında artış olduğu gösterilmiştir.^[8] İsveç nüfus kayıtlarının incelendiği geniş bir araştırmada (1973-1979 dönemindeki 683.837 tekil canlı doğum), erken term doğanların 39-42. haftada doğanlara göre neonatal (2.2 kat), post-neonatal (1.7 kat), erken çocukluk (1.3 kat) ve genç erişkinlik (1.1 kat) mortalite oranlarında artış saptanmıştır.^[8] Erken term doğanlarda genç erişkinlik dönemindeki (18-36 yaş) ölümlerin önemli kısmı konjenital kardiyovasküler malformasyonlar ve diyabet ile ilişkilen-



Şekil 1. Gebelik haftasına göre bileşik neonatal sonuçlar (Elsevier Yaynevinin izni ile 5 numaralı kaynaktan alıntılanmıştır; lisans no: 3327541308429).

dirilmiştir. Maternal diyabet, erken doğum ve fetüste de uzun dönemde diyabet riskine yol açmaktadır. Yine, konjenital malformasyonların preterm doğum ile ilişkisi bilinmektedir. Dolayısıyla, 18-36 yaşlarında mortalite riskindeki hafif artışın nedeni doğrudan "erken term doğumlar" olmayabilir. Ancak, bu bulgular erken term doğumların dolaylı da olsa uzun dönem olumsuzlukları olabileceğine işaret etmektedir.

Erken term doğumların uzun dönem etkileri, mortalite artışı ile sınırlı olmayabilir. Geniş bir epidemiyolojik araştırmada (Birleşik Krallık Milenyum Kohort Çalışması, n=7650) erken term doğan çocukların 5 ya-



Şekil 2. Gebelik haftasına göre farklı yenidoğan komplikasyonlarının sıklığı (Elsevier Yaynevinin izni ile 5 numaralı kaynaktan alıntılanmıştır; lisans no: 3327541308429).

şındaki eğitsel başarılarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^[9] Tam term (39-41 hafta) doğan çocuklarda, değerlendirme ölçeğindeki “iyi derecede başarı” oranı %45 iken bu oran 37-38. haftalarda doğanlarda %41 olarak saptanmıştır. Yazarlar, erken term doğumların diğer risk faktörlerine göre etkisinin minör olmasına rağmen (risk oranı: 1.05; güven aralığı: 1.00-1.11) riskin anlamlı ve “gerçek” olduğunu vurgulamaktadır.^[9] Avustralya’da yapılan 17 yıllık izlemsel bir araştırmada ise (Batı Avustralya Gebelik Kohort Çalışması, n=2900) 37. gebelik haftası içinde doğan bebeklerin çocukluk ve hatta adolesan dönemde, 39. hafta ve sonrasında doğanlara göre, davranışsal sorunlar yaşama riskinin birçok faktörden bağımsız olarak arttığı (olasılık oranı: 1.43; güven aralığı: 1.02-2.01) belirtilmektedir.^[10] Benzer etki, 38. haftada doğanlar için (olasılık oranı: 1.00; güven aralığı: 0.77-1.30) gösterilememiştir.^[10]

Bu yeni veriler, erken term dönemde doğanlarda kısa ve uzun dönemde morbidite ve mortalitede artışı desteklemektedir.^[7-11] Ek olarak, 37. ve muhtemelen 38. gebelik haftalarının “term” olarak kabul edilmesinin, orta ve uzun dönemde çocuk zihni sağlığı açısından da istenmeyen etkilere yol açabileceği düşünülmektedir. Bunlara dayanarak, 37-39. haftalarda tıbbi dayanağı olmayan doğum indüksiyonu veya sezaryen doğumlardan kaçınılması önerilmektedir.^[7]

Tıbbi Olarak Endike Erken Term Doğumlar

Bir dizi maternal, fetal ve plasental komplikasyon durumunda ise erken term dönemde doğumun gerçekleştirilmesi zorunluluk haline gelebilir. Doğum kararının kişiselleştirilmesi ve erken term doğuma bağlı istenmeyen etkilerin mevcut riskler ile dengelenmesi gerekmektedir.^[11,12] Diğer bir deyişle, doğumun 39. gebelik haftası öncesinde gerçekleştirilmesi için bir veya birden fazla “tıbbi dayanak” mevcut olmalıdır.

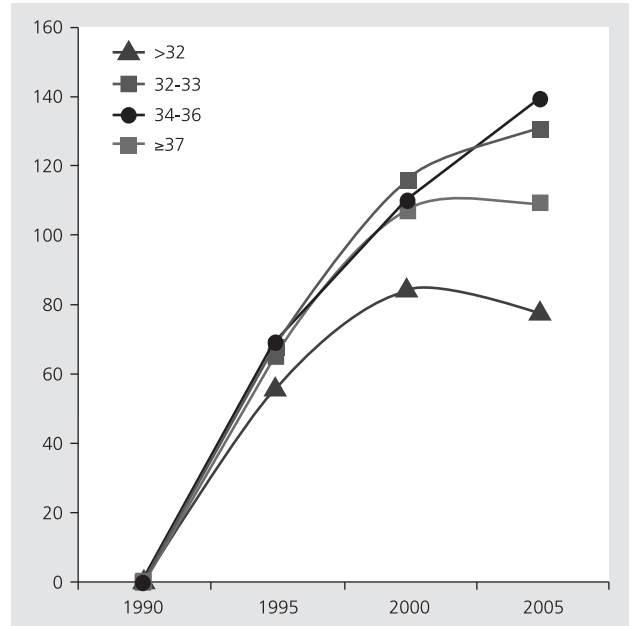
Bu gerçeğe rağmen, uygulamada beklenenden fazla oranda doğum indüksiyonu kullanıldığı düşünülmektedir. Dolayısıyla, “tıbbi dayanak” nispeten muğlak bir terimdir. Mevcut veriler; “tıbbi dayanak” veya “tıbbi endikasyon” gibi terimlerin, doğum eyleminin fizyolojik zamanlamasından önce indüklenmesi için bir “araç” olarak kötüye kullanabildiğini göstermektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yaklaşık her 4 gebeliğin biri doğum eylemi öncesinde indüklenmektedir.^[13,14] Bunların da üçte ikisinin “term indüksiyonlar” olduğu belirtilmektedir.^[13] Ayrıca, özellikle 37. gebelik haftası sonrasındaki indüksiyonlar yıllar içinde artma

eğilimindedir (Şekil 3).^[13] Beş yıllık dönemler halinde indüksiyon oranlarının, 1990-2005 yılları arasında 37 hafta üzerindeki doğumlarda istikrarlı olarak arttığı saptanmıştır (Şekil 3).^[13] Yine 2005 yılı ABD Ulusal Yaşam İstatistikleri’ne göre 1990 yılında %10 civarında olan 37. hafta ve üzerindeki indüksiyon oranları 2005 yılında %25’e yaklaşmıştır.^[14] Erken term dönemdeki doğumların ise yaklaşık %8-10’unun elektif, yani herhangi bir tıbbi veya obstetrik endikasyona dayanmayan indüksiyona ikincil olduğu hesaplanmaktadır.^[15]

Sonuç olarak, gereksiz oranda yüksek olduğu düşünülen erken term indüksiyon ve doğum oranlarının, çeşitli gebelik komplikasyonları varlığında anne ve bebek iyiliğini de riske atmadan, azaltılması amaçlanmalıdır. Bunun gerçekleştirilebilmesi için, erken term dönemde doğumların kanıta dayalı tıbbi endikasyonlarının belirlenmesi, bilinmesi ve uygulanması önem taşımaktadır. Gerçekten de; bazı durumlarda doğumun daha erken gerçekleştirilmesi, “optimal” sonuçlar açısından önerilebilir. Aşağıda bu durumların önemlileri alt başlıklar halinde kısaca verilmiş ve öneriler **Tablo 1**’de özetlenmiştir.

İkiz Gebelikler

Monokoryonik diamiyotik (MKDA) ikiz gebeliklerde ani bebek ölümü riski 34. gebelik haftasından sonra



Şekil 3. Gebelik haftasına göre bileşik neonatal sonuçlar (Elsevier Yaynevinin izni ile 5 numaralı kaynaktan alıntılanmıştır; lisans no: 3327541308429).

belirginleşmektedir. Bu kayıplardan, plasentadaki damarsal anastomozlara ikincil ani transfüzyon ve hipotansif ataklar sorumlu tutulmaktadır. Bu verilere dayanarak MKDA ikizlerde 34-37. haftalarda doğumun planlanması önerilmektedir. Komplike olmayan dikoryonik ikiz gebeliklerde ise en uygun doğum haftasının 38 olduğu düşünülmektedir.^[12,16] İkiz eşlerinden birinin ölümü, takibi çetrefilli bir durum oluşturmaktadır. Monokoryonik gebeliklerde ikiz eşi kaybı, bu derlemenin konusu dışındadır. Ancak, dikoryonik gebeliklerde 37. haftaya dek beklenebileceği kabul edilmektedir.^[16]

Geç Başlangıçlı Hafif Gestasyonel Hipertansiyon/Preeklampsi

Bu olgularda 37. haftada doğum indüksiyonunun, sezaryen oranı veya yenidoğan komplikasyonlarını artırmaksızın, maternal komplikasyonları azaltabileceği gösterilmiştir.^[17,18] **Tablo 2'**de görüldüğü üzere, erken term dönemde indüksiyon ile maternal morbidite %30'a yakın azalmaktadır. Ayrıca bu yaklaşım ile neonatal morbiditede artış olmadığı saptanmıştır (**Tablo 2**). Sonuçta; mevcut veriler, 37. hafta ve sonrasındaki gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olgularında, doğumun geciktirilmemesine işaret etmektedir. Ancak aşağıda belirtilen durumların varlığında, 37. haftanın beklenilmesi uygun olmayacaktır: (1) Ciddi hipertansiyon, (2) Preterm doğum veya membran rüptürü, (3) Vajinal kanama, (4) Fetal iyiliğin bozulması (fetal büyüme kısıtlılığı ve/veya oligohidroamniyoz, variabl/geç deselerasyonlar, umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım, biyofizik skor ≤ 6).^[18]

Fetal Büyüme Kısıtlılığı (FBK)

Geç başlangıçlı FBK, termde öngörülme-yen ölü doğumların %50'sinden sorumlu gözük-mektedir. Fetal büyüme kısıtlılığı varlığında hassas bir denge mevcuttur. Fetal büyüme kısıtlılığı ve bu duruma yaklaşım mevcut derlemenin konusu dışında olmakla beraber fetal büyüme devam ediyor ve Doppler parametreleri normal ise yakın takip ve gebeliğin devamı önerilmektedir. Fetal büyüme duruyor ve anormal Doppler bulguları mevcut ise doğum düşünül-melidir. Tekil gebeliklerde yakın takip sonrasında 38-39. haftalarda doğumun planlanması önerilmektedir.^[12] Bazı kaynaklarda ise 37-38. haftalarda doğumun yaptırılması gerektiği belirtilmektedir.^[19] Fetal büyüme kısıtlılığı için basitleştirilmiş bir algoritma **Şekil 4'**te sunulmuştur.

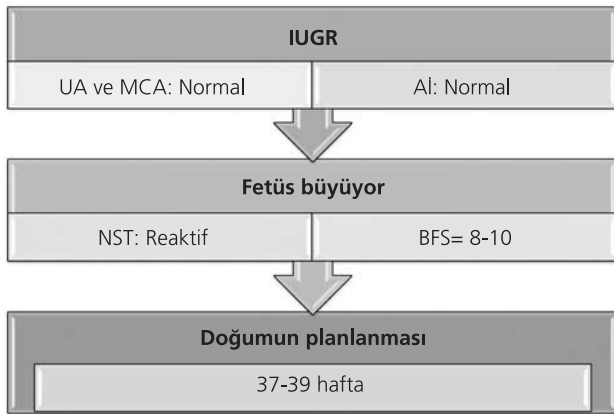
Tablo 1. Tıbbi olarak endike erken term doğumun gerçekleştirilmesi önerilen gebelik komplikasyonları ve önerilen doğum haftaları.

Komplikasyon	Önerilen doğum haftası*
Oligohidroamniyoz	36-37
Maternal kronik hipertansiyon	
Antihipertansif tedavi gerektirmeyen	38-39
Antihipertansif tedavi ile kontrol altında	37-39
Antihipertansif tedavi ile kontrolü zor	36-37
Gestasyonel hipertansiyon	37-38
Preeklampsi	
Ciddi	34
Hafif	37
Diabetes + gebelik (pregestasyonel)	
İyi kontrol sağlanmış	>39
Vasküler tutulum	37-39
Kontrol sağlanamamış	34-39 (kişiselleştir)
Gestasyonel diyabet	
Diyet veya farmakolojik tedavi ile iyi kontrol	Genellikle >38 (kişiselleştir)
Kontrol sağlanamamış	34-39 (kişiselleştir)
Çoğul gebelik	
Dikoryonik diamiyotik (ek komplikasyon yok)	38
Monokoryonik diamiyotik (ek komplikasyon yok)	34-37
Tek ikiz ölümü	>34-36 ise doğum
Monokoryonik monoamiyotik	32-34
Dikoryonik diamiyotik + selektif IUGR	36-37
Dikoryonik diamiyotik + selektif IUGR + anormal	32-34
Doppler veya maternal komplikasyon	
Monokoryonik diamiyotik + selektif IUGR	32-34
Fetal büyüme kısıtlılığı, IUGR (tekil gebelik)	
Ek komplikasyon/bulgu yok	38-39
Ek komplikasyon/bulgu var	34-37
(anormal Doppler veya oligohidroamniyoz veya maternal komplikasyon)	
Fetal iyilik tehlikede	Acil doğum
Plasenta previa	36-37
Plasenta akreta/inkreta/perkreta	34-35
Geçirilmiş sezaryen	
2 kez	38
3 ve daha fazla	37
Vertikal (üst segment klasik) kes	36-37
Geçirilmiş miyomektomi	37-38 (kişiselleştir)
Açıklanamayan ölü doğum öyküsü	>39 (kişiselleştir)
Mevcut fetal konjenital anomali	34-39 (kişiselleştir)

*Son adet tarihine göre belirtilen hafta içinde (örneğin 36-37. hafta: 36+0/7 - 37+6/7 içinde). **IUGR:** Fetal büyüme kısıtlılığı

Geçirilmiş Sezaryen

İkiden fazla sezaryen geçirmiş gebeliklerde (mükerrer sezaryen), 39. gebelik haftasının beklenilmesi acil sezaryene bağlı olarak maternal komplikasyon oranlarını artırabilir. Yeni ve geniş (n=6435) bir araştırmada,^[20] önceden 2 sezaryen doğumu olanlarda 39. hafta-



Şekil 4. Fetal büyüme kısıtlılığında temel yaklaşım (**AI**: Amniyotik indeks, **BFS**: Biyofizik skor; **IUGR**: Fetal büyüme kısıtlılığı; **MCA**: Orta serebral arter, **NST**: Non-stres test; **UA**: Umbilikal arter).

nın beklenmesinin maternal morbiditeyi 3 kat artırdığı gösterilmiştir; perinatal sonuçlarda ise farklılık saptanmamıştır. Bu bulgulara dayanarak; önceden 2 sezaryeni olanlarda 38 haftada, önceden 3 veya daha fazla sezaryen geçirenlerde ise 37 haftada planlı sezaryen önerilmektedir.^[20]

Vertikal Kesi veya Miyomektomi Öyküsü

Önceki sezaryen ameliyatında vertikal (klasik) uterin insizyonu olan gebeliklerde uterin rüptür riski %1-12 arasındadır.^[21] Rüptür; maternal hipovolemik şok, ölü doğum ve fetal hipoksi-asidoz gibi ciddi riskler içermektedir. Bu nedenle, vertikal kesisi olanlarda 36-37. haftalarda sezaryen önerilmektedir. Benzer nedenler ile miyomektomili uteruslarda gebelik durumunda, 37-38. haftalarda doğumun gerçekleştirilmesi önerilebilir.^[12,21]

Tablo 3. Tip 1 diyabet ve gestasyonel diyabetli kadınların gebeliklerinde maternal ve neonatal morbidite oranlarının normal glukoz toleransına sahip olanlar ile karşılaştırılması.^[22]

	Tip 1 DM (%) (n=5089)	DM olmayan (n=1.260.207)	p değeri	GDM (%) (n=10.525)	GDM olmayan (%) (n=1.249.772)	p değeri
Preeklampsi	9.7	2.0	< 0.05	5.9	2.6	< 0.001
<37 hafta doğum	21.0	5.1	< 0.05	8.6	5.0	< 0.001
RDS	1.0	0.2	< 0.05	0.3	0.2	F.Y.
LGA	31.0	3.6	< 0.05	15.1	3.6	< 0.001
Erb felci	2.1	0.25	< 0.05	0.7	0.2	< 0.001
Ölü doğum	1.5	0.3	< 0.05	0.4	0.3	F.Y.

DM: Diabetes mellitus, **F.Y.**: İstatistiksel olarak fark yok; **GDM**: Gestasyonel diyabet; **LGA**: Large-for-gestational age (>90 persentil); **RDS**: Respiratuvar distres sendromu. Elsevier Yayinevinin izni ile 22 numaralı kaynaktan alıntılanmıştır (lisans no: 3332390119905).

Tablo 2. Geç başlangıçlı hafif gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi olgularında erken term dönemde indüksiyon ve bekleme yaklaşımlarının maternal ve neonatal sonuçlar açısından karşılaştırılması.^[18]

Sonuç	Bekleme n=379 >36	İndüksiyon n=377 36+0/7	RR (%95 GA)
Toplam maternal morbidite	164 (%44)	117 (%31)	0.71 (0.59-0.86)
HELLP sendromu	11 (%3)	4 (%1)	
Pulmoner ödem	2 (%1)	-	
Plasenta dekolmanı	-	-	
Eklampsi	-	-	
Maternal yoğun bakım	14 (%4)	6 (%2)	
Sezaryen	72 (%19)	54 (%14)	0.75 (0.50-1.04)
Toplam neonatal morbidite*	32 (%8)	24 (%6)	
Perinatal ölüm*	-	-	
5 dk Apgar <7*	9 (%2)	7 (%2)	
Kord pH <7*	19 (%6)	9 (%3)	
YDYB ihtiyacı*	8 (%2)	10 (%3)	
Respiratuvar distres sendromu*	1 (%0.25)	1 (%0.25)	

*Anlamli fark yok. **GA**: Güven aralığı; **HELLP**: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; **RR**: Risk oranı; **YDYB**: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi. Elsevier Yayinevinin izni ile 18 numaralı kaynaktan alıntılanmıştır (lisans no: 3334170176756).

Maternal Diyabet

Diyabetik gebeliklerde doğumun zamanlaması tartışmalıdır ve “bekleme” ile fetal kayıp, makrozomi ve doğum travması riskleri artabilmektedir (**Tablo 3**). Diyet veya farmakolojik tedavi ile iyi glisemik kontrol sağlanan ve tahmini fetal ağırlığı 90 persentilin altında saptananlarda erken term doğum önerilmemektedir.^[22] Diğer durumlarda ise, maternal ve fetal durum göz önünde bulundurularak erken term doğum planlanabilir (**Tablo 1**).

Plasenta Previa ve Akreta

Plasenta previa olgularında gebelik haftasına göre acil kanama oranları **Tablo 4**'te verilmiştir.^[23] Previaya bağlı kanamaların ciddiyetini göz önüne alan bir karar analizi çalışmasında,^[23] komplike olmayan previada 36-37. haftada doğum önerilmektedir. Antenatal tanı konulan akreta olgularında, 36. haftada dahi %44 oranında ciddi kanama ve acil ameliyat riski bulunmaktadır;^[24] bu nedenle, antenatal kortikosteroid uygulanmasını takiben 34-35. haftada doğum planlanması önerilebilir.

Ölü Doğum Hikâyesi

Üçüncü trimesterdeki fetal kayıplar, aile ve hekim için önemli sıkıntı kaynağıdır. Ayrıca, 2 ila 10 kat oranında bir tekrarlama riski (toplamda %1-6) de mevcuttur.

Ancak, uygun takip altında diğer tıbbi endikasyon(lar) yok ise 39. haftadan önce doğumun gerçekleştirilmesinin mükerrer ölü doğum veya diğer komplikasyonları önlemede yerinin olmadığı düşünülmektedir.^[25] Buna rağmen, ölü doğum hikâyesinde aile ve hekim önemli oranda anksiyete yaşamaktadır. Bu durumda 38. haftada doğumun planlanması düşünülebilir.^[25]

Fetal Anomaliler

Tüm gebeliklerin %2-3'ünde bir fetal anomali görülmektedir. Ancak, çoğu fetal anomalide, doğumun zamanlamasının değiştirilmesi fayda sağlamayacak hatta ek sorunlara yol açacaktır. Ancak, her durum için tercihen antenatal konsültasyonlar ışığında (örneğin, pediatrik kardiyoloji veya beyin cerrahisi) "kişiselleştirilmiş yaklaşım" temel alınmalıdır.^[26] İlerleyici fetal organ hasarı, fetal komplikasyon riski (örneğin; Galen veni anevrizmasında intrakraniyal kanama) veya ek maternal komplikasyon varlığında erken term dönemde doğum planlanabilir.^[12,26] Nadiren görülmesine rağmen, "ayna sendromu" (mirror syndrome) gelişmesi durumunda doğum planlanmalıdır.

Sonuç

Erken term dönemde (37-39. hafta) doğanlarda kısa ve uzun dönem mortalite ve morbidite artmaktadır. Buna dayanarak, erken term dönemde tıbbi endikasyon olmaksızın doğumun planlanması uygun olmayacaktır. Bazı komplikasyonların varlığında ise gebeliğin deva-

Tablo 4. Plasenta previada farklı gebelik haftalarında acil kanama oranları.

Gebelik haftası	Acil kanama yüzdesi
35+	%4.7
36+	%15
37+	%30
38+	%59

mı; kanama, uterin rüptür, ölü doğum ve benzeri ciddi riskleri artırabildiğinden 39. hafta öncesinde doğumun planlanıp gerçekleştirilmesi yerinde olabilir (**Tablo 1**).

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Jukic AM, Baird DD, Weinberg CR, McConaughy DR, Wilcox AJ. Length of human pregnancy and contributors to its natural variation. *Hum Reprod* 2013;28:2848-55.
- Fleischman AR, Oinuma M, Clark SL. Rethinking the definition of "term pregnancy". *Obstet Gynecol* 2010;116:136-9.
- McAlister BS, Tietze M, Northam S. Early term birth: the impact of practice patterns on rates and outcomes. *West J Nurs Res* 2013;35:1026-42.
- Arslan E, Demirkaya HU, Erdoğan F, Gücüyener N, Gülşen B. Erken term bebeklerde morbidite ve emzirme süresinin araştırılması. *Marmara Medical Journal* 2013;26(S1):MP-307.
- Bastek JA, Sammel MD, Paré E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:367.e1-8.
- Engle WA. Morbidity and mortality in late preterm and early term newborns: a continuum. *Clin Perinatol* 2011;38:493-516.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: Nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;121:911-5.
- Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Early-term birth (37-38 weeks) and mortality in young adulthood. *Epidemiology* 2013;24:270-6.
- Quigley MA, Poulsen G, Boyle E, Wolke D, Field D, Alfirevic Z, et al. Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F167-73.
- Robinson M, Whitehouse AJ, Zubrick SR, Pennell CE, Jacoby P, McLean NJ, et al. Delivery at 37 weeks' gestation is associated with a higher risk for child behavioural problems. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53:143-51.

11. Bassil KL, Shah PS, Shah V, Ye XY, Lee SK, Jefferies AL; and the Canadian Neonatal Network. Impact of late preterm and early term infants on Canadian neonatal intensive care units. *Am J Perinatol* 2013;31:269-78.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;121:908-10.
13. Chauhan SP, Ananth CV. Induction of labor in the United States: a critical appraisal of appropriateness and reducibility. *Semin Perinatol* 2012;36:336-43.
14. United States Centers for Disease Control and Prevention. Vital Statistics Data: http://www.cdc.gov/nchs/data_access/vitalstatsonline.htm.
15. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, Holl JL. Trends in induction of labor at early-term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:435.e1-6.
16. Newman RB, Unal ER. Multiple gestations: timing of indicated late preterm and early-term births in uncomplicated dichorionic, monochorionic, and monoamniotic twins. *Semin Perinatol* 2011;35:277-85.
17. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979-88.
18. Sibai BM. Management of late preterm and early-term pregnancies complicated by mild gestational hypertension/pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2011;35:292-6.
19. Galan HL. Timing delivery of the growth-restricted fetus. *Semin Perinatol* 2011;35:262-9.
20. Hart L, Refuerzo J, Sibai B, Blackwell S. Should the "39 week rule" apply to women with multiple prior cesarean deliveries? *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:S27.
21. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:323-33.
22. Catalano PM, Sacks DA. Timing of indicated late preterm and early-term birth in chronic medical complications: diabetes. *Semin Perinatol* 2011;35:297-301.
23. Zlatnik MG, Little SE, Kohli P, Kaimal AJ, Stotland NE, Caughey AB. When should women with placenta previa be delivered? A decision analysis. *J Reprod Med* 2010;55:373-81.
24. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet Gynecol* 2010;116:835-42.
25. Silver RM. Previous stillbirth, late preterm, and early-term birth. *Semin Perinatol* 2011;35:302-8.
26. Craigo SD. Indicated preterm birth for fetal anomalies. *Semin Perinatol* 2011;35: 270-6.

Gebelikte koledokolitiazis nedeniyle ERCP uygulamasının sonuçları ve güvenilirliği: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Betül Yorgunlar¹, Suna Özdemir¹, Derya Uyan², Lebriz Hale Aktün Tamer¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

²Acıbadem Atakent Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Gebelik koledok taşlarının gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Gebelikte karşılaşılan koledokolitiazis ve neden olabileceği pankreatit ve kolanjit, hem anne hem fetus için ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabileceğinden, mutlaka tedavi edilmelidir. Bu makalede, koledokolitiazis nedeniyle endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) uygulanan bir gebede ERCP uygulamasının sonuçları ve güvenilirliği sunulmuştur.

Olgu: Yirmi bir yaşında, gravidası 3 yaşayan 2 olan hasta, 21. gebelik haftasında bulantı, kusma ve sırt ağrısı şikayeti ile başvurdu. Yapılan tetkikler sonrası koledokolitiazis tanısı konuldu. ERCP uygulanan hasta sorunsuz bir gebelik sonrası miadında sağlıklı bir bebek doğurdu.

Sonuç: Gebelikte koledokolitiazis tedavisinde doğru endikasyonlarda ve uygun önlemler alınması şartıyla ERCP ilk tercih edilecek prosedürdür. Floroskopi sırasında verilen iyonize radyasyonun mümkün olduğunca düşük dozda ve kısa süreli verilerek fetus üzerindeki olası zararlı etkileri azaltılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Gebelik, koledokolitiazis, floroskopi.

Abstract: The results and reliability of ERCP due to choledocholithiasis at pregnancy: a case report and literature review

Objective: Pregnancy is an important risk factor for growth of choledochal stones. Since choledocholithiasis encountered during pregnancy, which is also a possible cause of pancreatitis and cholangitis, may be the reason for serious morbidity and mortality both for the mother and the fetus, it should be treated. In this article, the results and reliability of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) application on a pregnant woman to whom ERCP is applied because of choledocholithiasis are presented.

Case: Patient who was 21 years old, giving two living births of three gravidas, applied in her 21 weeks of gestation with the complaints of nausea, vomiting and backache. After examinations, she was diagnosed as choledocholithiasis. The ERCP applied patient has delivered a healthy baby at term following a pregnancy with no problems.

Conclusion: ERCP is the first procedure that will be preferred in the treatment of choledocholithiasis in pregnancy with the right indications provided that proper precautions have been taken. Possible harmful effects of ionized radiation on fetus during fluoroscopy should be minimized by giving in short periods and low doses.

Keywords: Pregnancy, choledocholithiasis, fluoroscopy.

Giriş

Pankreatikobiliyer hastalıklar gebelikte nispeten nadir görülür. Gebelikte safra taşı prevelansı yaklaşık %3.3-12.2 civarındadır.^[1-3] Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler safra taşı oluşumuna eğilimi arttırıcı

yöndedir. Bu dönemde görülen koledokolitiazis, kolanjit ve safra taşı pankreatiti veya her ikisine neden olarak anne ve bebeğin hayatını ciddi olarak tehdit edebileceğinden mutlaka tedavi edilmesi gereken bir durumdur.^[4] Ancak gebelikte koledokolitiazis tedavisinde çeşitli zor-



luklarla karşılaşılır. Gebe olmayanlarda safra taşı tedavisinde ilk seçenek cerrahi tedavi yönündedir. Bununla birlikte gebelikte cerrahi sırasında hastalara genel anestezi verilmesi ve koledok eksplorasyonu sonrası T tüp uygulanması gibi ek sorunlar cerrahiye gebelikte ilk tercih edilecek tedavi seçeneği olmaktan çıkarır. Literatürde gebelik sırasında açık kolesistektomi ve koledok muayenesi sonucu yüksek fetal kayıp oranları bildirilmiştir.^[5,6] Doğru endikasyonlarda uygun önlemler alınarak yapılan ERCP gebelikte güvenle uygulanabilir. Fakat literatürde bu konuda oldukça kısıtlı veri mevcuttur ve çoğunluğu olgu sunumları şeklindedir.

Biz de bu makalemizde koledokolitiazis tanısı konulan bir gebeye uygulanan ERCP'nin tedavideki rolü ve güvenilirliğini güncel literatür bilgisini gözden geçirerek sunduk.

Olgu Sunumu

Yirmi bir yaşında G3P2 Y2 ve 21 haftalık gebeliği mevcut hasta bulantı kusma ve sırt ağrısı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan fizik muayenede skleralarda belirgin sarılık ve sağ alt kadranda hassasiyet mevcuttu. Obstetrik ultrasonografisinde son adet tarihi ile uyumlu 21 haftalık normal anatomik yapıya sahip fetüs saptandı. Yapılan laboratuvar değerlendirme sonucunda; hemoglobin:12.7 g/dL, hematokrit: %37.1, trombosit: 246 10³/uL, TSH: 1.73 uIU/mL, AST: 152 U/L, ALT: 169 U/L, ALP: 418 U/L, LDH: 393 U/L, GGT: 34 U/L, total bilirubin: 2.2 mg/dL, indirek bilirubin: 0.98 mg/dL, direk bilirubin: 1.22 mg/dL idi. Abdominal ultrasonografide; karaciğer boyutu normal sınırlarda, safra kesesi duvar kalınlığı ve boyutu normaldi. Lümen içi seviyelenme gösteren sediment ve milimetrik taş ekoları mevcuttu. Koledok proksimali 19 mm olup normalden geniş izlendi. İzlenebilen lümeninde taş saptanmadı. İntrahepatik safra yollarında hafif dilatasyon izlendi. Hastaya bu tetkiklerden sonra koledokolitiazis tanısı konularak ERCP planlandı. Bu amaçla ameliyathane şartlarında, fetüsün korunması amacıyla bölge koruyucu önlükle kapatıldı ve propofol ile premedikasyon sonrası Olympus EVIS Exera TJF160VR videoduodenoskopi cihazı (Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japonya) ile duodenum ikinci kısmına girildi. Gözlemde ampulla bölgesi normal görünümdeydi. Koledok selektif olarak kanalize edildi. Kolanjiyogramda koledok intrahepatik safra yolları belirgin dilatasyon gözlemlendi. Koledokta multipl

taşlar izlendi. Sfinkterotomi yapıldıktan sonra koledokta bulunan taşlar balonla sıvazlanarak duodenuma süpürüldü. İşlem sırasında komplikasyon oluşmadı ve hastanın takiplerinde bulantı kusma şikayetinin ve skleralardaki sarılık durumunun gerilediği ve yapılan laboratuvar tetkiklerinde AST, ALT ve bilirubin değerlerinin normale döndüğü izlendi. Hastanın yapılan antenatal muayenelerinde bir sıkıntı oluşmadı ve hasta miadında sezaryenle 4200 gram ağırlığında sağlıklı bir erkek çocuk doğurdu. Postpartum takiplerinde herhangi bir komplikasyon oluşmadı ve hasta postoperatif 2. günde sağlıklı olarak taburcu edildi.

Tartışma

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) koledok taşları ve safra taşı pankreatitlerinin tedavisinde uygulanan cerrahi olmayan prosedürlerin başında gelir. Teorik olarak düşük mortalite ve morbiditeye sahip olduğu için, gebelikte de koledokolitiazis nedeniyle oluşan kolanjit ve pankreatit tedavisinde ERCP ilk tercih edilecek yöntemdir. Bununla birlikte ERCP uygulanmasının bazı kısıtlamaları vardır. İlk olarak endoskopik prosedür ve riskleri gebe kadın tarafından kabul edilmelidir. Ayrıca ERCP endikasyonu kesin olarak konulmalı, hangi trimesterde yapılacağı ve işlem sırasında gebenin hangi pozisyonda olacağı bilinmesi de önemlidir. Son olarak gebelikte ERCP uygulanmasında diğer önemli sınırlandırıcı faktör de ERCP'nin floroskopi eşliğinde yapılması ve bundan dolayı fetüsün işlem sırasında maruz kalacağı iyonize radyasyondur.

Koledokolitiazisin geleneksel tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi sonrası saptanan erken doğum ve düşükler nedeniyle, gebelerde tedavi önceden beri çoğunlukla konservatif yapılmıştır. Örneğin kolesistektomi ve koledok muayenesi yapılan 9 olgunun 5'inde fetal kayıp bildirilmiştir. Bununla birlikte laparoskopik cerrahi yapılan olgularda komplikasyon hızında artış görülmemiştir.^[5,6] Lachman ve ark.'nın yaptıkları 213 olgulu bir çalışmada gebelik sırasında laparoskopik kolesistektominin güvenle yapılabileceği rapor edilmiştir.^[7]

Gebelikte safra kanalındaki semptomatik safra taşlarının çıkarılmasında ERCP kullanılması büyük kolaylık sağlar.^[8] Ancak daha öncede bahsettiğimiz gibi iyonize radyasyonun fetüs üzerine olan zararı başlıca sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. ERCP sırasında maruz kalınan iyonize radyasyona bağlı IUGR, preterm

eylem, düşük, fetal malformasyonlar, fetal ölüm ve çocukluk çağı kanserleri bildirilmiştir. Radyasyona bağlı fetal hasar radyasyon dozuna ve gebelik haftasına bağlıdır. Bu endişeden dolayı, gebelikte uygulanan ERCP sırasındaki fetal iyonize radyasyon maruziyeti ve radyasyonun fetal etkileri üzerine birçok çalışma mevcuttur. Tham ve ark.'nın yaptığı bir çalışma ERCP sırasında 3.2 dk floroskopi zamanı ve 310 mRad fetal radyasyon maruziyetini anne ve fetus için güvenli bulmuştur.^[9] Birkaç çalışma kurşun yelek kullanımının fetal maruziyeti azalttığını söylese de pratikte kanıtlanmamıştır.^[10] ACOG muhtemel radyasyon bağımlı risklerin 5 Rad ve üzerinde kullanılan radyasyon dozlarına bağlı olduğunu bildirirse de gebelik sırasında tanısal prosedürlerde iyonize radyasyon yerine iyonize radyasyon içermeyen ultrasonografi ve MR gibi görüntüleme yöntemlerini önermektedir.^[11]

Axelrad ve ark., yaptıkları bir çalışma sonucunda spot radyografi kullanmak yerine videoendoskopik sistem ile floroskopik görüntü yakalama yöntemini önermektedirler.^[12] Birçok çalışmada belirtildiği gibi floroskopiye çok kısa süre kullanarak bile tek uygulamada taş çıkarımı mümkündür. Llach ve ark. ilk vakada ultrason kullanarak ikinci vakalarında ise hiçbir görüntüleme yöntemi olmadan sfinkterotomi uygulamışlardır.^[13] Literatürdeki çalışmalar, ERCP'nin floroskopisiz de güvenilir şekilde uygulanan bir prosedür olduğunu göstermektedir.^[14,15] Ancak bu alanda yeterli çalışmalar mevcut değildir. Fakat Jamidar ve ark. yaptıkları bir çalışmada yalnızca bir hastada pankreatit, bir hastada spontan abort, bir hastada ise neonatal ölüm bildirmişlerdir.^[2] Yine İspanya'dan García-Cano ve ark.'nın yaptığı geniş serili bir çalışmada uygulamalar sınırlı floroskopi eşliğinde yapılmıştır. Bu olgularda kurşun yelek de kullanılmıştır. Sonuçta gebelerin hiçbirisinde komplikasyon görülmedi ve tüm gebelikler sorunsuz terme ulaştı.^[16] Ülkemizden yapılan bir olgu sunumunda da manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) yardımı ile ERCP yapılmış olup, endoskopik taş çıkarımı ve safra kanalının temizlenme işlemi floroskopisiz yapılmıştır.^[17] MRCP ve konvansiyonel kolanjiyografiyi gebede karşılaştırdığımızda kolanjiyografinin en önemli ve tek avantajı gerçek zamanlı görüntülemeyi mümkün kılmasıdır. Literatüre baktığımızda son yıllarda ERCP sırasında floroskopiden sakınmak için ultrason eşliğinde odaklanmış biliyer duktal kanülasyon ve ekoultrasonografi gibi teknikler kullanılmaya başlanmıştır.^[18,19]

Sonuç

Gebelikte koledokolitiazis tedavisinde doğru endikasyonlarda ve uygun önlemler alınması şartıyla ERCP ilk tercih edilecek prosedürdür. Gebelik boyunca güvenilir ve etkili bir tekniktir. Bununla birlikte fetal iyonize radyasyon maruziyeti gibi bazı sınırlandırmaları vardır. MR ve ultrasonografi gibi girişimsel olmayan tekniklere başvurulabilir. Floroskopi sırasında verilen iyonize radyasyonun mümkün olduğunca düşük dozda ve kısa süreli verilerek fetus üzerindeki olası zararlı etkileri azaltılmalıdır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Basso L, McCollum PT, Darling MR, Tocchi A, Tanner WA. A study of cholelithiasis during pregnancy and its relationship with age, parity, menarche, breast-feeding, dysmenorrhea, oral contraception and a maternal history of cholelithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:41-6.
2. Jamidar PA, Beck GJ, Hoffman BJ, Lehman GA, Hawes RH, Agrawal RM, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1263-7.
3. Swisher SG, Schmit PJ, Hunt KK, Hiyama DT, Bennion RS, Swisher EM, et al. Biliary disease during pregnancy. *Am J Surg* 1994;168:576-89.
4. Scott LD. Gallstone disease and pancreatitis in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:803-15.
5. Sungler P, Heinerman PM, Steiner H, Waclawiczek HW, Holzinger J, Mayer F, et al. Laparoscopic cholecystectomy and interventional endoscopy for gallstone complications during pregnancy. *Surg Endosc* 2000;14:67-71.
6. Glasgow RE, Visser BC, Harris HW, Patti MG, Kilpatrick SJ, Mulvihill SJ. Changing management of gallstone disease during pregnancy. *Surg Endosc* 1998;12:241-6.
7. Lachman E, Schienfeld A, Voss E, Gino G, Boldes R, Levine S, et al. Pregnancy and laparoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:347-51.
8. Menees S, Elta G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:41-57.
9. Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308-11.
10. Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pejewski TN, Mullick T, Isin G, et al. Safety and efficacy of ERCP en pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:287-92.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;51:288-91.
12. Axelrad AM, Fleischer DE, Strack LL, Benjamin SB, al-Kawas FH. Performance of ERCP for symptomatic choledo-

- cholithiasis during pregnancy: techniques to increase safety and improve patient management. *Am J Gastroenterol* 1994;89:109-12.
13. Llach J, Bordas JM, Ginès A, Mondelo F, Terés J. Endoscopic sphincterotomy in pregnancy. *Endoscopy* 1997; 29:52-3.
 14. Simmons DC, Tarnasky PR, Rivera-Alsina ME, Lopez JF, Edman CD. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pregnancy without the use of radiation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1467-9.
 15. Shelton J, Linder JD, Rivera-Alsina ME, Tarnasky PR. Commitment, confirmation, and clearance: new techniques for nonradiation ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2008;67:364-8.
 16. García-Cano J, Pérez-Miranda M, Pérez-Roldán F, González-Carro P, González-Huix F, Rodríguez-Ramos C, et al. ERCP during pregnancy. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104: 53-8.
 17. Bağcı S, Tuzun A, Erdil A, Gulsen M, Dagalp K. Treatment of choledocholithiasis in pregnancy: a case report *Arch Gynecol Obstet* 2003;267:239-41.
 18. Oto A, Ernst R, Ghulmiyyah L, Hughes D, Saade G, Chaljub G. The role of MR cholangiography in the evaluation of pregnant patients with acute pancreatobiliary disease. *Br J Radiol* 2009;82:279-85.
 19. Girotra M, Jani N. Role of endoscopic ultrasound/SpyScope in diagnosis and treatment of choledocholithiasis in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2010;16:3601-2.



Gebelikte saç boyası kullanımını güvenli midir? Durum güncellemesi

Oluş Api¹, Cihat Şen²

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Gebelikte saç boyası kullanımının fetüs açısından yaratabileceği konjenital malformasyonlar ve çocukluk çağı kanserleri gibi olası olumsuz etkiler uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. İlk kez 1975 yılında Ames ve ark. bazı saç boyası içeriklerinin *Salmonella typhimurium* mutant Ta 1538 suşunda mutajenik etki gösterdiğini bulmuşlardır.^[1] Yine bu yıllarda yapılan birçok çalışmada saç boyalarına maruz bırakılan memeli hücre kültürlerinde kromozom ve kromatid aberasyonlarının meydana geldiği gösterilmiştir.^[2-4] Bu çalışmaları 1976 ve 1977 yılında sıçanlar üzerinde yapılan teratoloji çalışmaları takip etmiştir.

1976 yılında “Teratology and percutaneous toxicity studies on hair dyes” (Saç boyalarının teratoloji ve perkutan toksisite çalışması) ve 1977 yılında ise “Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes” (Saç boyaları üzerine dominant letal mutajenite çalışması) yapılmıştır. Bu çalışmalarda, in vitro testlerle mutajenik olarak aktif olduğu ortaya konmuş saç boyalarının in vivo etkileri araştırılmıştır.^[5,6] İlk çalışmada, boyaların sistemik toksisitesinin araştırılması amacıyla 12 çeşit saç boyası, 12 beyaz Yeni Zelanda tavşanına ve teratolojik etkilerin araştırılması amacıyla 20 gebe Charles River CD sıçanına gebeliğin 1., 4., 7., 10., 13., 16., 19. günlerinde uygulanmıştır. Saç boyaları tarif edilen biçimde 13 hafta süreyle haftada 2 kez topikal olarak uygulanmıştır.^[4] Saç boyalarının 3 tanesi direkt olarak, diğer 9 saç boyası ise normalde uygulandığı gibi 1:1 oranında %6'lık hidrojen peroksit ile kullanımdan hemen önce karıştırılarak kullanılmıştır. Teratoloji çalışmasında, önemli bir yumuşak do-

ku veya iskelet sistemine ait değişiklik oluşmadığı görülmüştür. Perkutan toksisite çalışmasında ise, her denekten alınan 25 doku örneği incelenmiş ve histomorfolojik olarak herhangi bir değişim saptanmamıştır. Ayrıca, idrar örnekleri de incelenmiş ve idrarda boyanma tespit edilmemiştir. Dominant letal mutajenite çalışmasında ise, 11 çeşit saç boyası Charles River CD tipi erkek sıçanlara 8 hafta boyunca haftada 3 kez olmak üzere 20 mg/kg dozuyla intraperitoneal olarak verilmiştir.^[6] Ardından 2 hafta içinde dişi sıçanlarla çiftleşmeleri sağlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, implantasyon sonrası fetal kayıpta bir artış izlenmemiştir.

Bu çalışmaları benzer şekillerde hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışma izlemiştir. Picciano ve ark. 1983 ve 1984 yıllarında yaptıkları çalışmalarda, 4-klororesorsinol, m-fenilen diamin, pirogallol, 6-kloro-4-nitro-2-aminofenol, o-kloro-parafenilen diamin ve N-fenil-parafenilen diamin kimyasallarını teratolojik açıdan değerlendirmişler ve herhangi embriyotoksik/fetal toksik etki tespit etmemişlerdir.^[7,8] Bahsi geçen çalışmalarda, uygulanan saç boyası dozu ve sıklığı insanda ayda 1 kez topikal olarak kullanılan saç boyası dozunun yanında abartılı denecek şekilde yüksek kalmaktadır. Ancak, hayvan çalışmalarından yola çıkarak, saç boyalarının insan gebeliğinde hiçbir teratojenik etkisi olmadığını belirtmek biraz iddialı bir yaklaşım olabilir. Saç boyalarının teratojenik potansiyelinin insanlar üzerinde prospektif olarak araştırılması etik olarak bazı sıkıntılara yol açabilir.

Bu nedenle, saç boyası maruziyetinin fetal etkilerinin araştırılması amacıyla retrospektif, görüşme yöntemine

Yazışma adresi: Dr. Oluş Api, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi
Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul.
e-posta: olusapi@gmail.com

Geliş tarihi: Eylül 3, 2014; **Kabul tarihi:** Eylül 15, 2014

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20140223012
doi:10.2399/prn.14.0223012
Karekod (Quick Response) Code:



dayanan vaka-kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bu konunun aydınlatılması amacıyla, saç boyalarına en çok maruz kalan meslek grubu olan bayan kuaförlerin reproduktif sonuçları üzerinde çalışılmıştır. 2002 yılında Rylander ve ark. İsveç’de yaşayan 3706 bayan kuaförünü 25 yıl boyunca (1973-1994) takip ederek doğurdukları 6960 bebeği, 3462 kadın ve dünyaya gelen 6629 bebekle karşılaştırmışlardır.^[9] Bayan kuaförlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha çok SGA (*small for gestational age*) (yaşına göre küçük) bebek doğurduğunu bulmuşlardır (OR:1.5, p=0.004). Bu çalışmada kullanılan SGA terimi, 1985-1989 yılları arasında İsveç’teki doğum kayıtları incelenerek gebelik haftasına göre doğum kilolarının bildirildiği standart tabloya göre tanımlanmış olup intrauterin gelişme kısıtlılığı gösteren fetüsleri tarif etmek amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca, gruplar arası düşük doğum tartılı yenidoğanlar (<2500 g) ve preterm doğum oranları (<37 hafta) da karşılaştırılmıştır. Gruplar arası preterm doğum oranları açısından bir fark gözlenmezken, kuaförler grubunda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur (%4.5 vs. %4.1, OR:1,2, %95 CI: 1.0-1.05, p>0.05). Kuaförlerin bebeklerinde majör malformasyonların daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur (%2.8 vs. %2.1, OR:1.3, p=0.01). Ancak, vaka grubuna özgül herhangi bir majör anomali tespit edilmemiştir. Ayrıca daha sık perma yapan ve saç spreyi kullanan grupta SGA bebek doğurma riskinin daha fazla arttığı görülmüşse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmadan yola çıkılarak, saç boyasının yalnızca saçlı deri ve saç kütikülünden absorbe edilerek değil aynı zamanda inhalasyon yolu ile de fetal etkilere yol açabileceği ihtimali akla gelmektedir. Bu nedenle, birçok saygın otorite, saç boyanması sırasında şu önlemlerin mutlaka alınması gerektiğini önermişlerdir: Saç boyaması için mümkünse gebeliğin ikinci üç ayı beklenmeli, mutlaka iyi havalandırılan bir ortamda yapılmalı, kişi boyayı kendi uyguluyorsa mutlaka eldiven kullanılmalı, boya gereğinden uzun süre saçta tutulmamalı, işlem sonunda saç çok iyi durulanmalıdır. Ayrıca, saç boyası olarak daha çok yarı-kalıcı boyalar veya balyaj tarzında saçta daha yüzeysel uygulanan kimyasallar veya tamamıyla bitkisel olan kına (henna) kullanılması önerilmektedir.^[10,11]

Saç boyalarında bulunan birçok maddenin insanda ciltten sistemik dolaşıma geçebildiği ve laboratuvar hayvanlarında karsinojen etkiler gösterebileceği kanıtlanmıştır.^[12-14] Amerika’da Food and Drug Administration (FDA) uyarıları ile saç boyalarının içeriğinde bulunan 4-

kloro-m-fenilen diamin, 2,4-toluen diamin, 2-nitro-p-fenilen diamin ve 4-amino-2-nitrofenol ve 4-metoksim-fenilen diamin (4-MMPD) maddeleri özellikle 1980’lerden sonra saç boyalarından çıkartılmıştır.^[15] 1 Aralık 2006 tarihinden geçerli olmak üzere Avrupa Birliği 22 kimyasal maddenin saç boyalarında kullanımını yasaklamıştır. **Tablo 1**’de günümüzde kullanılan saç boyaları ve içerdiği kimyasal maddeler sunulmuştur. Saç boyalarının içerikleri boya türüne göre farklılık göstermektedir (**Tablo 1**).

Geçici ve yarı-kalıcı boyalar ile kalıcı boyaların saç üzerindeki etkileri farklıdır. Geçici ve yarı-kalıcı boyalarda renklendirici molekül, saç kütikülüne çökerken kalıcı boyalarda saç şaftının korteksine penetrasyon göstermektedir. Kalıcı saç boyalarının kortekse ulaşabilmesi için hidrojen peroksit gibi yardımcı bir madde ile kullanılmaları gerekmektedir. Hidrojen peroksit, saç kütikülünde şişmeye yol açar, saçta bulunan doğal melanin pigmentini parçalar ve boyanın kortekse girerek oksidasyon ile renklenmenin oluşmasını sağlar.^[16] Bu nedenle, kalıcı boyalarda saçta oluşan oksidatif hasar oldukça belirgindir. Özellikle koyu renk (koyu kahverengi, siyah) saç boyası kullanımında hasar daha fazla olmaktadır. Oluşan oksidatif hasarın bir göstergesi olarak, koyu renk saç boyası kullanımının erişkinlerde mesane kanseri, meme kanseri, bazı beyin tümörleri ve lenfoma gibi malignitelerin görülme sıklığını arttırdığına dair bilimsel kanıtlar oluşmaya başlamıştır.^[16,17] Bu konuda yapılan çalışmalar genellikle hastane kayıtlarına veya hasta görüşmelerine dayanmaktadır. Öte yandan bunlar küçük popülasyonlarda gerçekleştirilmiş olan retrospektif çalışmalardır. Bu nedenle, çalışma sonuçları neden-sonuç ilişkisinin oluşturulmasını sağlayacak kadar güçlü kanıtlar sunmamak-

Tablo 1. Saç boyaları ve içerdiği kimyasal maddeler.^[15]

Geçici boya	Azin deriveleri Tiazine deriveleri Indoaminler Trifenil metan Nitroanilinler
Yarı-kalıcı boya	Nitroanilinler Nitrofenilen diaminler Azo deriveleri Antrakinin
Kalıcı boya	Para-fenilen diamin Para-toluylen diamin Değiştirilmiş para-diaminler Orto- veya para-aminofenoller

tadır. Saç boyası kullanımı ve malignite arasındaki en güçlü kanıt, Hodgkin-dışı lenfomanın (NHL) özellikle foliküler alt tipi için bulunmuştur. Bu risk özellikle koyu renk boyaların kullanım süresi arttıkça (>15 yıl) belirginleşmektedir.^[18] Bu nedenle, kişisel veya 1. derece akrabalarında NHL öyküsü olanlarda, saç boyası kullanımının kümülatif riski arttırdığından dolayı dikkatli olmaları önerilmektedir. Öte yandan saç boyası kullanımı sırasında boyanın emiliminin azalması amacıyla uygulama öncesinde petroleum bazlı bir kremin saçlı deriye uygulanması ve boyanın saçta tutulma süresinin %25 oranında azaltılması da öneriler arasında bulunmaktadır.^[15] Ancak, bu önerilerin NHL sıklığını azaltıcı etkisi üzerinde yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Erişkinlerde saç boya ve malignite riski arasındaki ilişkinin ortaya konmasının ardından saç boya kullanımının gebelikte kullanımının fetüs açısından erişkin hayatta karsinojen etkileri olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar, retrospektif vaka-kontrollü çalışmalar olup, 4 çalışmanın üçünde maternal saç boyası kullanımı ve çocukluk çağı kanserleri arasında birliktelik olduğu konmuştur. McCall ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada, maternal saç boyası kullanımı ile çocukluk çağında görülen nöroblastomlar arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Gebelikten önceki 1 ay dahil olmak üzere gebelik boyunca saç boyası kullanımının, çocukluk çağında nöroblastom riskini arttırdığını orta koymuşlardır (OR 1.6, 95% CI: 1.2–2.22).^[19] Yapılan diğer bir çalışmada ise, 1980 yılından sonra kullanılan boya ile saç boyası yapılan kadınların çocuklarında beyin tümörlerinin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.^[20] Bu çalışmanın sonucunda yazarlar, fetüs üzerindeki olası karsinojenik etkilerinden dolayı kadınların gebelik döneminde saç boya kullanmaktan uzak kalması gerektiğini savunmuşlardır. Son olarak, Chen ve ark. yaptıkları bir vaka-kontrollü çalışmada, gebelikten önceki 1 aydan başlayarak saç boyası kullanan kadınların erkek çocuklarında tümör görülme olasılığının arttığını; emzirme sırasında devam edilen saç boyasının da özellikle kız çocuklarda germ hücreli tümörlerin görülme sıklığını arttırdığını (OR 1.5, 95% CI: 1.0–2.2) ortaya koymuşlardır.^[21] 1994 yılında Bunin ve ark. tarafından yapılan ve maternal saç boyası kullanımı ile çocukluk çağı astrositik gliom ve primitif nöroektodermal beyin tümörleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı diğer bir vaka-kontrollü çalışmada ise herhangi bir ilişki ortaya konamamıştır.^[22]

Özetle, gebelikte saç boyası kullanımı ile çocukluk çağı tümörleri arasında neden-sonuç ilişkisi tam olarak

ortaya konulmamış olsa da, obstetrik pratikte gebelerle bu konudaki mevcut bilimsel verilerin paylaşılması önerilmektedir.^[15]

Saç tarih boyunca kadınlarda güzellik, çekicilik ve dişiliğin sembolü olarak görülmüştür. Özellikle son yıllarda gençliği uzun süre koruma arzusu toplumlarda ağırlık kazanmıştır. Diğer yandan, kadınların özellikle artan kariyer odaklı yaşam tarzları nedeniyle maternal yaş giderek artmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, kadınlarda saç boyası kullanım oranı %66-74 arasında değişmektedir.^[23] Dolayısıyla, her geçen gün gebelikte saç boyama isteği bulunan kadınların sayısının artacağı aşikardır.

Yukarıda sunulan veriler ışığında, gebelikte saç boyası kullanımının güvenilirliğinin gerek teratolojik gerekse de karsinojenik etkiler açısından halen tartışmalı olduğu ve mümkün olduğunca sık ve uzun uygulamalardan kaçınılmasının önerilmesi rasyonel bir yaklaşım olarak görülmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E. Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:2423-2427.
2. Venitt S, Searle CE, Harnden DG, Gyde OHB. Carcinogenicity and mutagenicity test on some hair colourants and constituents. *Nature* 1975;225:506-7.
3. Kirkland DJ, Venitt S. Cytotoxicity of hair colourant constituents: Chromosome damage induced by two nitrophenylenediamines in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 1976;40:47-56.
4. Benedict WF. Morphologic transformation and chromosome aberrations produced by two hair dye components. *Nature* 1976; 260:368-369.
5. Burnett CM, Goldenthal EI, Harris SB, Wazeter FX, Strausburg J, Kapp R, et al. Teratology and percutaneous toxicity studies on hair dyes. *J Toxicol Environ Health* 1976;1:1027-40.
6. Burnett C, Loehr R, Corbett J. Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J Toxicol and Environ Health* 1977;2:657-62.
7. Picciano JC, DiNardo JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA. Teratological assessment of 4-methyl-N-ethyl-aminophenol sulphate. *Drug Chem Toxicol* 1984;7:397-405.
8. Picciano JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA, Rodwell DE. Evaluation of the teratogenic potential of the oxidative dye N-phenyl-para-phenylenediamine. *Drug Chem Toxicol* 1984;7:1677-76.

9. Rylander L, Axmon A, Torén K, Albin M. Reproductive outcome among female hairdressers. *Occup Environ Med* 2002;59:517-22.
10. Organization of Teratology Information Specialists. Hair treatments and pregnancy. 2010. Retrieved from <https://www.mothersbaby.org/files/hairtreatments.pdf>
11. National Health Service. Is it safe to use hair dye when I'm pregnant or breastfeeding? 2013. Retrieved from <http://www.nhs.uk/chq/Pages/949.aspx#close>
12. Genina EA, Bashkatov AN, Sinichkin YP, Kochubey VI, Lakodina NA, Altshuler GB, et al. In vitro and in vivo study of dye diffusion into the human skin and hair follicles. *J Biomed Opt* 2002;7:471-7.
13. Lademann J, Richter H, Jacobi U, Patzelt A, Hueber-Becker F, Ribaud C, et al. Human percutaneous absorption of a direct hair dye comparing in vitro and in vivo results: implications for safety assessment and animal testing. *Food Chem Toxicol* 2008;46:2214-23.
14. Steiling W, Kreutz J, Hofer H. Percutaneous penetration/dermal absorption of hair dyes in vitro. *Toxicol In Vitro* 2001;15:565-70.
15. U.S. Food and Drug Administration. Product and ingredient safety: hair dye products. June 28, 2009. Retrieved from <http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductandIngredientSafety/ProductInformation/ucm143066.htm>
16. Saitta P, Cook CE, Messina JL, Brancaccio R, Wu BC, Grekin SK, et al. Is there a true concern regarding the use of hair dye and malignancy development? A review of the epidemiological evidence relating personal hair dye use to the risk of malignancy. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:39-46.
17. Takkouche B, Etminan M, Montes- Martínez A. Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2005;293:2516-25.
18. Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P, et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol* 2008;167:1321-31.
19. McCall EE, Olshan AF, Daniel JL. Maternal hair dye use and risk of neuroblastoma in offspring. *Cancer Causes Control* 2005;16:743-8.
20. Efrid ET, Holly EA, Cordier S, Mueller BA, Lubin F, Filippini G, et al. Beauty product-related exposures and childhood brain tumors in seven countries: results from the SEARCH international brain tumor study. *J Neurooncol* 2005;72:133-47.
21. Chen Z, Robison L, Giller R, Krailo M, Davis M, Davies S, et al. Environmental exposure to residential pesticides, chemicals, dusts, fumes and metals, and risk of childhood germ cell tumors. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209:31-40.
22. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:197-204.
23. Rollison DE, Helzlsouer KJ, Pinney SM. Personal hair dye use and cancer: systematic literature review and evaluation of exposure assessment in studies published since 1992. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2006;9:413-39.



Gebe hastada abdominal kurşun yaralanması: Olgu sunumuna farklı bir bakış

K. Emre Karaşahin

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

Kocamer ve arkadaşlarının "Gebe hastada abdominal kurşun yaralanması: Olgu sunumu"^[1] konulu makalelerini ilgiyle okudum. Vakadaki emeklerinden ve bizlerle paylaşımlarından dolayı yazarlara teşekkür ediyorum.

Bu kritik vakada hızlı müdahale ile hem anne hem de bebeğin kurtarılması çok sevindiricidir.

Olgu sunumunda; alt batında tek kurşun giriş deliği bulunduğu, başkaca abdominal yaralanma bulunmadığı, batın içi organların hasar görmediği bildirilmiş iken, yaralanmaya neden olan parçanın çıkartılıp çıkartılmadığı (mermi çekirdeği yada şarapnel) belirtilmemiştir. Ayrıca uterus üzerinde sol korpusta penetran yaralanma olduğu bildirilmesine ve bu yaralanma sonucu fetüsün de ayağından yaralanmış olduğu (giriş ve çıkış) belirtilmesine rağmen, çekirdeğin ya da şarapnelin uterustan çıkış deliğinden bahsedilmemiştir. Vücuttan çıkış deliğine dair herhangi bir bilgi verilmemiştir.

Acil şartlarda hastanın hızla laparotomiye alındığı belli iken, bebek çıkarıldıktan sonra mermi çekirdeğinin bulunmasına yönelik intraoperatif bir radyolojik değerlendirilmeden bahsedilmemiştir. Öte yandan mermi çekirdeğinin/parçacıklarının lokalize edilmesi hem tedavinin tamamlanması ve prognoz açısından, hem de medikolegal problemler - adli rapor - açısından çok önemlidir.

Bir giriş yeri varken, abdomenin radyolojik (direkt grafi, mümkün ise bilgisayarlı tomografi ile) incelenmesi, bu incelemede çekirdek/parçalar görülmemiş ise, hastada mutlaka bir çıkış deliğinin de bulunmuş olması gerekir.

Mermi çekirdeği/parçaları uterusu (ya da vücudu) terketmediyse, bu parçaların -cerrahi olarak mümkün

ise- çıkartılarak balistik için savcılığa iletilmesi uygun olacaktır. Metal parçaların mutlaka plastik eldiven ile ve metalde ilave izler ve deformasyon yapıp da balistik incelemeyi engellemeyecek şekilde ucuna gazlı bez sarılmış forsepslerle tutulup çıkartılması uygun olacaktır.^[2] Konumu nedeniyle çıkartılması mümkün olmayan parçaların ise adli raporda net olarak tanımlanması uygun olur.

Ateşli silah yaralanmalarında profilaktik antibiyotikler^[3] önerilmektedir, tetanoz açısından değerlendirme ve aşılama, gebeler için ise izoimmunizasyon açısından değerlendirme ve gerekirse AntiD immunglobulin verilmesi düşünülmelidir.

Dünyada terör eylemlerinin ve kadına yönelik şiddetin artması nedeniyle Kadın Doğum hekimlerinin ateşli silah yaralanmaları ile karşılaşma ihtimali artma eğilimindedir.

Gündoğmuş ve ark. "Gebe bir kadına karşı işlenen yaralama suçlarında, hem annenin hem de fetüsün yaşamsal fonksiyonları ve oluşan zararların yaşam kalitesine etkisi neden sonuç ilişkisi açısından önem taşımaktadır."^[4] "Bu tür olgulara müdahale eden veya daha sonra tedavi ve takibini üstlenen değişik branş hekimlerinin ayrıntılı olarak tanımlamada gösterdikleri özen, günümüz hukukunda adalet ilkesinin gerçekleşmesindeki en önemli belirleyicidir"^[4] yorumunda bulunmuşlardır.

Medikolegal açıdan, ateşli silah yaralanmalarında ameliyat raporlarının ve tüm fizik, radyolojik ve laboratuvar bulgularının detaylı olarak yazılması ve yaralanma-

Yazışma adresi: Dr. K. Emre Karaşahin. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.
e-posta: dremrekarasahin@gmail.com

Geliş tarihi: Ağustos 17, 2014; **Kabul tarihi:** Eylül 15, 2014

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20140223013
doi:10.2399/prn.14.0223013
Karekod (Quick Response) Code:



ya sebep olan faktörlerin delillendirilmesi maktül, fail ve müdahil hekimler açısından önemli olduğunu düşünmekteyim.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Kocamer B, Gökçe ON, Aksoy A, Deniz İB. Gebe hastada abdominal kurşun yaralanması: olgu sunumu. Perinatoloji Dergisi 2014;22:110-13.
2. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. Rosen's emergency medicine. Concepts and clinical practice. 8th Ed. St. Louis: Mosby; 2006. Chapter 65, p. 828-844.e2
3. Puskarich MA. Initial evaluation and management of abdominal gunshot wounds in adults. In: UpToDate Editor: Moreira ME, Grayzel J (accessed at 15 th August 2014).
4. Gündoğmuş UN, Akkaya H, Karbeyaz K, Keskin A. Residual pellet in fetal brain tissue following a gunshot injury to a pregnant woman: a case report. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2013;19:371-4.

Konu Dizini

(Cilt 22, 2014)

11-14 hafta PAPP-A ve plasental volüm ölçümlerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri. Öznur Dündar, Yusuf Olgaç, Deniz Acar, Ali Ekiz, Gökhan Yıldırım, Ali Gedikbaşı. 22(1):6-12 [Klinik Araştırma]

Amniyosentez ve kordosentez yapılan 1429 olgunun retrospektif analizi. Şener Taşdemir, Mehmet Yılmaz, İbrahim Şahin, Haktan Bağış Erdem, Ragıp Atakan Al, Metin İngeç, Abdulgani Tatar. 22(3):138-141 [Klinik Araştırma]

Amniyotik katlantı ve amniyotik bant sendromu: Birbirine karışabilen iki durum. Özge Kızılkale, Canan Yılmaz Torun, Mert Yeşiladalı, Pınar Cenksoy, Gazi Yıldırım, Cem Fıçıroğlu, Oluş Api. 22(1):53-56 [Olgu Sunumu]

Birinci trimester sonografik ve klinik gebelik haftası uyumunun cinsiyetlere göre karşılaştırılması. Rahime Nida Ergin, Murat Yayla. 22(1):28-32 [Klinik Araştırma]

Birinci trimester ultrasonografisinde cinsiyet tayini doğruluk yüzdesi. Rahime Nida Ergin, Murat Yayla. 22(2):74-78 [Klinik Araştırma]

Diyabetik olmayan gebelerde maternal lipid seviyelerinin fetal ağırlık üzerine etkisi. İbrahim Uyar, Alev Timur, İbrahim Gülhan, Cenk Gezer, Ferhat Çetin, Mehmet Özeren. 22(2):69-73 [Klinik Araştırma]

Diyabetik olmayan gebelerin makrozomik doğumlarında etkili faktörler. Alpaslan Akyol, Hasan Talay, Ali Gedikbaşı, Cemal Ark, Volkan Ülker, Çağdaş Özdemir. 22(2):83-87 [Klinik Araştırma]

Erken membran rüptürü tanısında vajinal yıkama sıvısında beta-insan koryonik gonadotropin, kreatinin ve ürenin yeri. Alihan Tıgılı, Sefa Kurt, Ayca Kopuz. 22(3):133-137 [Klinik Araştırma]

Erken term doğumlar: 37-39. haftalarda yaklaşım prensipleri. Mekin Sezik. 22(3):167-173 [Derleme]

Erken ve geç preeklampside birinci trimester inflamasyon belirteçlerinin yeri. Cenk Gezer, Atalay Ekin, Mehmet Özeren, Cüneyt Eftal Taner, Muhittin Eftal Avcı, Aşkın Doğan. 22(3):128-132 [Klinik Araştırma]

Fetal kardiyak anatominin değerlendirilmesinde üç boyutlu ultrasonografinin yeri. Talat Umut Kutlu Dilek, Filiz Çayan, Arzu Doruk, Hüseyin Durukan. 22(1):33-37 [Klinik Araştırma]

Fetal supraventriküler taşikardi. Ahmet Karataş, Zehra Karataş, Tülay Özlü, Beyhan Küçükbayrak, Seda Eymen Kılıç, Melahat Emine Dönmez. 22(1):57-60 [Olgu Sunumu]

Gebe hastada abdominal kurşun yaralanması: Olgu sunumu. Betül Kocamer, Oruç Numan Gökçe, Ayhan Aksoy, İbrahim Kürşat Deniz. 22(2):110-113 [Olgu Sunumu]

Gebe hastada abdominal kurşun yaralanması: Olgu sunumuna farklı bir bakış. K. Emre Karaşahin. 22(3):182-183. [Editöre Mektup]

Gebelik diyabetinde tarama ve tanı testleri: Güncel durum. Selahattin Kumru. 22(1):42-52 [Derleme]

Gebelikte huzursuz bacak sendromu. Bülent Çakmak, Zeynep Fulya Metin, Ahmet Karataş, Zeki Özsoy, Fazlı Demirtürk. 22(1):1-5 [Klinik Araştırma]

Gebelikte koleddokolitiyazis nedeniyle ERCP uygulamasının sonuçları ve güvenilirliği: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. Betül Yorgunlar, Suna Özdemir, Derya Uyan, Lebriz Hale Aktün Tamer. 22(3):174-177 [Olgu Sunumu]

Gebelikte saç boyası kullanımı güvenli midir? Durum güncellemesi. Oluş Api, Cihat Şen. 22(3):178-181. [Editöre Mektup]

Gestasyonel diyabet: Güncel durum. Mehmet Okan Özkaya, Seyit Ali Köse. 22(2):105-109 [Derleme]

HELLP sendromunun nadir görülen katastrofik bir bulgusu: Subkapsüler hematoma ve/veya hepatik rüptür. Abdulkadir Turgut, Ali Özler, Serdar Başaranoğlu, Senem Yaman Tunç, Elif Ağaçayak, Mehmet Sait İçen, Ahmet Yalınkaya. 22(2):93-98 [Klinik Araştırma]

İkiz eşi ölümüne bağlı merkezi sinir sistemi bulguları: Ultrasonografi ve manyetik rezonans bulgularının korelasyonu. Talat Umut Kutlu Dilek, Arzu Doruk, Engin Kara, Saffet Dilek. 22(2):114-117 [Olgu Sunumu]

İkiz gebeliklerde ilk trimester maternal serum PAPP-A ve serbest beta-hCG ile SGA ilişkisi. Dilek Beker Şanlı, Kazım Kartkaya, Fezan Şahin Mutlu. 22(3):152-155 [Klinik Araştırma]

İkiz gebeliklerde koryon ve amniyon tiplerinin dağılımı. Rahime Nida Ergin, Murat Yayla. 22(3):161-166 [Klinik Araştırma]

İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) olgularında maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi. Serdar Başaranoğlu, Senem Yaman Tunç, Abdulkadir Turgut, Elif Ağaçayak, Nurullah Peker, Mehmet Sait İçen, Ahmet Yalınkaya. 22(3):123-127 [Klinik Araştırma]

İkiz trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişki. Atalay Ekin, Cenk Gezer, Cüneyt Eftal Taner, Mehmet Özeren. 22(3):142-146 [Klinik Araştırma]

İkiz trimester uterin arter Doppler incelemesinin preeklampsi öngörüsündeki yeri. Emre Erdoğan, Resul Arısoy, Pınar Kumru, Cem Ardic, Oya Pekin, Semih Tuğrul. 22(1):18-22 [Klinik Araştırma]

İzole aberan sağ subklavian arterin saptanmasının prenatal tanıdaki önemi. Özge Kızılkale, Canan Yılmaz Torun, Mert Yeşiladalı, Pınar Cenksoy, Gazi Yıldırım, Oluş Api. 22(1):61-63 [Olgu Sunumu]

Manisa ili üçüncü basamak 2012 yılı amniyosentez sonuçları. Halil Gürsoy Pala, Burcu Artunç Ülkümen, Fatma Eskicioğlu, Safiye Uluçay, Sırrı Çam, Yeşim Bülbül Baytur, Faik Mümtaz Koyuncu. 22(1):23-27 [Klinik Araştırma]

Manisa ili üçüncü basamak kordosentez sonuçları: Dört yıllık retrospektif analiz. Halil Gürsoy Pala, Burcu Artunç Ülkümen, Fatma Eskicioğlu, Safiye Uluçay, Sırrı Çam, Yeşim Bülbül Baytur, Faik Mümtaz Koyuncu. 22(2):79-82 [Klinik Araştırma]

Metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerin erken gebelik komplikasyonları ve perinatal sonuçlarının karşılaştırılması. Şafak Özdemir, Melek Bilge, Funda Özdemirci, Deniz Esinler, Ertuğrul Karahanoğlu, İnci Kahyaoglu. 22(3):147-151 [Klinik Araştırma]

Peripartum kardiyomiyopati: Olgu sunumu. Cenk Gezer, Atalay Ekin, Mehmet Özeren, Cüneyt Eftal Taner, Nazile Bilgin Doğan, Aşkın Doğan. 22(2):118-121 [Olgu Sunumu]

Preeklampsi ve HELLP olgularında fetomaternal sonuçların değerlendirilmesi. Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala, Filiz Aktenk, Yeşim Bülbül Baytur. 22(2):65-68 [Klinik Araştırma]

Prenatal dönemde hipoplastik sol kalp sendromu tanısı alan hastaların değerlendirilmesi. Hakan Kalaycı, Halis Özdemir, Çağrı Gülümser, Ayşe Parlakgümüş, Tayfun Çok, Ebru Tarım, Filiz Yanık. 22(2):88-92 [Klinik Araştırma]

Servikal serklaj komplikasyonları: Sekiz yıllık deneyim. Ayşe Karahanoğlu, Işıl Uzun Çilingir, Ayşegül Deregözü, Hale Akın, Zilal Hocagil, Oğuz Yücel. 22(2):99-104 [Klinik Araştırma]

Servikal yetmezlikte öykü endikasyonlu servikal serklaj: Etlik Doğumevi'nde 5 yıllık deneyim. Serdar Yalvaç, Sertaç Esin, Özgür Koçak, Tuğba Ensari Altun, Ömer Kandemir. 22(1):38-41 [Klinik Araştırma]

Tekil gebeliklerde ense kalınlığı değerlerinin dağılımı ve ortalamalarının saptanması. Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala, Yıldız Uyar, Yeşim Bülbül Baytur, Faik Mümtaz Koyuncu. 22(3):156-160 [Klinik Araştırma]

Tersiyer bir merkezde konjenital anomalili doğumların retrospektif analizi. Ali Özler, Serdar Başaranoğlu, Talip Karaçor, Senem Yaman Tunç, Neval Yaman Tunç, Yılmaz Palancı, Mehmet Sıddık Evsen, Ahmet Yalınkaya. 22(1):13-17 [Klinik Araştırma]

Yazar Dizini

(Cilt 22, 2014)

- A**
Acar D. 6
Ağaçayak E. 93, 123
Akın H. 99
Aksoy A. 110
Aktenk F. 65
Aktün Tamer L.H. 174
Akyol A. 83
Api O. 53, 61, 178
Ardıç C. 18
Arısoy R. 18
Ark C. 83
Artunç Ülkümen B. 23, 65, 79, 156
Atakan R. Al 138
Avcı M.E. 128
- B**
Başaranoglu S.13, 93, 123
Beker Şanlı D. 152
Bilge M. 147
Bilgin Doğan N. 118
Bülbül Baytur Y. 23, 65, 79, 156
- C-Ç**
Cenksoy P. 53, 61
Çakmak B. 1
Çam S. 23, 79
Çayan F. 33
Çetin F. 69
Çok T. 88
- D**
Demirtürk F. 1
Deniz İ.K. 110
Deregözü A. 99
Dilek S. 114
Dilek T.U.K. 33, 114
Doğan A. 118, 128
Doruk A. 33, 114
Dönmez M.E. 57
Durukan H. 33
Dündar Ö. 6
- E**
Ekin A. 118, 128, 142
Ekiz A. 6
Ensari Altun T. 38
Erdem H.B. 138
Erdoğan E. 18
Ergin R.N. 28, 74, 161
Esin S. 38
Esinler D. 147
- Eskicioğlu F. 23, 79
Evsen M.S. 13
Eymen Kılıç S. 57
- F**
Fiçircioğlu C. 53
- G**
Gedikbaşı A. 6, 83
Gezer C. 69, 118, 128, 142
Gökçe O.N. 110
Gülhan İ. 69
Gülümser Ç. 88
- H**
Hocagil Z. 99
- İ**
İçen M.S. 93, 123
İnceç M. 138
- K**
Kahyaoglu İ. 147
Kalaycı H. 88
Kandemir Ö. 38
Kara E. 114
Karaçor T. 13
Karahanoğlu E. 147
Karahasanoğlu A. 99
Karaşahin K.E. 182
Karataş A. 1, 57
Karataş Z. 57
Kartkaya K. 152
Kızılkale Ö. 53, 61
Kocamer B. 110
Koçak Ö. 38
Kopuz A. 133
Koyuncu F.M. 23, 79, 156
Köse S.A. 105
Kumru P. 18
Kumru S. 42
Kurt S. 133
Küçükbayrak B. 57
- M**
Metin Z.F. 1
- O-Ö**
Olgaç Y. 6
Özdemir Ç. 83
Özdemir H. 88
Özdemir S. 174
Özdemirci F. 147
- Özdemirci Ş. 147
Özeren M. 69, 118, 128, 142
Özkaya M.O. 105
Özler A. 13, 93
Özlü T. 57
Özsoy Z. 1
- P**
Pala H.G. 23, 65, 79, 156
Palancı Y. 13
Parlakgümüş A. 88
Peker N. 123
Pekin O. 18
- S-Ş**
Sezik M. 167
Şahin İ. 138
Şahin Mutlu F. 152
Şen C. 178
- T**
Talay H. 83
Taner C.E. 118, 128, 142
Tarım E. 88
Taşdemir Ş. 138
Tatar A. 138
Tıgılı A. 133
Timur A. 69
Tuğrul S. 18
Turgut A. 93, 123
- U-Ü**
Uluçay S. 23, 79
Uyan D. 174
Uyar İ. 69
Uyar Y. 156
Uzun Çilingir I. 99
Ülker V. 83
- Y**
Yalınkaya A. 13, 93, 123
Yalvaç S. 38
Yaman Tunç N. 13
Yaman Tunç S.13, 93, 123
Yanık F. 88
Yayla M. 28, 74, 161
Yeşiladali M. 53, 61
Yıldırım G. 6, 53, 61
Yılmaz M. 138
Yılmaz Torun C. 53, 61
Yorgunlar B. 174
Yücel O. 99



Hakem Dizini

(Cilt 22, 2014)

*Perinatoloji Dergisine gelen yazılara vaktini ve emeğini vererek derginin kalitesinin devamlılığını sağlayan aşağıdaki hakem arkadaşlarımıza çok teşekkür ederiz.**

Oluş Api

Alev Atış

Filiz Çayan

Ebru Çelik

Ali Gedikbaşı

Fikret Gökhan Göynüner

Mertihan Kurdoğlu

Soner Recai Öner

Mehmet Okan Özkaya

Mekin Sezik

Turgay Şener

Ebru Tarım

Ahmet Yalınkaya

Murat Yayla

**İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır.*



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

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

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

Perinatoloji Dergisi yayın etiğini en yüksek standartlarda uygulamayı ve Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi'nin aşağıdaki ilkelerine uymayı taahhüt eder. Bu bildirme Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) adlı kuruluşların dergi editörleri için geliştirdikleri öneri ve kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır.

Yayınlanmak üzere dergiye gönderilen yazılar daha önce başka bir dergide yayınlanmamış (bilimsel toplantılarda sunulmuş ve tam metin yayımlanmış bildiriler dahil) veya yayınlanmak üzere eşzamanlı olarak herhangi bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Dergiye gönderilen yazılar, bir editör ve en az iki danışman (hakem) tarafından incelenmek suretiyle çift kör eş değerlendirme (*double-blind peer review*) sürecine alınır. Gönderilen yazıların herhangi bir aşamada, amaca yönelik bir yazılım aracılığıyla intihal açısından incelenebileceği hakkı saklıdır. Bu amaçla intihale yönelik izinsiz alıntı ya da düzmece veriler, sahtecilik (tablo şekil ya da araştırma verilerinin uydurma ya da manipüle edilmiş olması) ve araştırmada uygunsuz insan ya da hayvan materyali kullanımına yönelik incelemelerin söz konusu olduğu ve standartlara uygun olmayan yazılar dergide yayımlanmaz. Bu kural, standart ve uyumsuzluğunun yayın sonrası aşamada saptandığı durumda da geçerlidir ve yazının yayından geri çekilmesini gerektirir. Dergimiz, yayın etiği gereği, intihal ya da çifte yayın şüphesi durumlarını rapor edebilme sorumluluğunu hatırlatır.

Dergimiz, yayın etiğinin kötüye kullanımı ya da ihlali ile ilgili olası durumlarda COPE tarafından geliştirilen Yayın Etiği Akış Şemalarını temel alır.

Yazar Sorumlulukları

Yazarlar gönderdikleri yazıların özgünlüğünü teminat altına almalıdır. Yazının daha önce herhangi bir yerde, herhangi bir dilde yayımlanmadığı ya da yayımlanmak üzere değerlendirmeye alınmış olmadığını beyan etmelidirler. Geçerli telif hakkı sözleşme ve yasalarına uymalıdır. Dergimizde tablo, şekil ya da diğer katkı sunan alıntılar gibi telifli materyal ancak geçerli izin ve telif onayı ile yayımlanır ve bu sorumluluk yazarlara aittir. Yazarlar; başka yazarlara, katkı sağlayıcılara ya da kaynaklara uygun bir biçimde atıf yapmalı ve ilgili kaynakları belirtmelidir.

Araştırma türü yazıların (kısa raporlar dahil) yazar(lar); "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmış olmak ve bu durumu beyan etmek zorundadır.

Yazarlar, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken ve çalışmanın bulgularını ya da bilimsel sonucunu potansiyel olarak etkileyebilecek bir mali ilişkiyi ya da çıkar çakışması (*conflict of interest*) veya rekabet (*competing interest*) alanlarını açıklamakla yükümlüdür. Çalışmaya yapılan tüm mali katkıları, sponsorlukları ya da proje desteklerini açıklıkla bildirmelidirler.

Yazar yayımlanmış yazısında anlamlı bir bilimsel hata ya da uygunsuzluk saptadığında, yazıyı geri çekme ya da hatayı düzeltme amacıyla olabildiğince hızlı bir şekilde editör ile temasa geçme yükümlülüğünü taşır.

Yazarlık ve yazar sorumlulukları konusundaki ICMJE yönergelerine <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities> adresinden ulaşılabilir.

Hakem Sorumlulukları

Hakemler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, tabiiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Hakemler açısından; araştırma, yazarlar ya da destekleyiciler ile ilgili bir çıkar veya rekabet çakışması bulunmamalıdır. Hakem kararları nesnel olmalıdır.

Hakemler yazar tarafından atıf yapılmamış yayımlanmış ilintili yayınları belirtmelidir. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin gizli tutulması ve yazar tarafından yapılan telif hakkı ihlali ve intihal durumlarının farkına vardığında editöre bildirilmesi ile yükümlüdürler.

Hakem, gönderilen bir yazının içeriğinin kendi bilimsel alanı ya da birikimi ile uyumsuz olduğunu düşündüğünde ya da hızlı bir değerlendirme yapamayacağı durumlarda editörü bilgilendirmeli ve değerlendirme sürecinden affını istemelidir.

Editör Sorumlulukları

Editörler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, cinsiyet tercihi, tabiiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Gönderilen yazıların yayımlanması için adil bir çift kör eş değerlendirme süreci sağlarlar. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin yayımlanana kadar gizli tutulmasını garanti altına alırlar.

Editörler yayının içeriği ve toplam kalitesinden sorumludur. Erratum sayfaları yoluyla gerektiğinde düzeltme yayımlarlar.

Editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında olabilecek herhangi bir çıkar veya rekabet çakışmasına olanak vermemelidir. Perinatoloji Dergisi'nde hakem atamasında sadece editör tam yetkiye sahip olup yazıların yayımlanması ile ilgili sonuç kararından da kendisi sorumludur.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Cilt 22 | Sayı 3 | Aralık 2014

İçindekiler

Klinik Araştırma	İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) olgularında maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi	123
	Serdar Başaranoglu, Senem Yaman Tunç, Abdulkadir Turgut, Elif Ağaçayak, Nurullah Peker, Mehmet Sait İçen, Ahmet Yalınkaya	
	Erken ve geç preeklampside birinci trimester inflamasyon belirteçlerinin yeri	128
	Cenk Gezer, Atalay Ekin, Mehmet Özeren, Cüneyt Eftal Taner, Muhittin Eftal Avcı, Aşkın Doğan	
	Erken membran rüptürü tanısında vajinal yıkama sıvısında beta-insan koryonik gonadotropin, kreatinin ve ürenin yeri	133
	Alihan Tıgılı, Sefa Kurt, Aycan Kopuz	
	Amniyosentez ve kordosentez yapılan 1429 olgunun retrospektif analizi	138
	Şener Taşdemir, Mehmet Yılmaz, İbrahim Şahin, Haktan Bağış Erdem, Ragıp Atakan Al, Metin Ingeç, Abdulgani Tatar	
	İlk trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişki	142
	Atalay Ekin, Cenk Gezer, Cüneyt Eftal Taner, Mehmet Özeren	
	Metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerin erken gebelik komplikasyonları ve perinatal sonuçlarının karşılaştırılması	147
	Şafak Özdemirci, Melek Bilge, Funda Özdemirci, Deniz Esinler, Ertuğrul Karahanoğlu, İnci Kahyaoğlu	
	İkiz gebeliklerde ilk trimester maternal serum PAPP-A ve serbest β-hCG ile SGA ilişkisi	152
	Dilek Beker Şanlı, Kazım Kartkaya, Fezan Şahin Mutlu	
	Tekil gebeliklerde ense kalınlığı değerlerinin dağılımı ve ortalamalarının saptanması	156
	Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala, Yıldız Uyar, Yeşim Bülbül Baytur, Faik Mümtaz Koyuncu	
	İkiz gebeliklerde koryon ve amniyon tiplerinin dağılımı	161
	Rahime Nida Ergin, Murat Yayla	
Derleme	Erken term doğumlar: 37-39. haftalarda yaklaşım prensipleri	167
	Mekin Sezik	
Olgu Sunumu	Gebelikte koledokolitiazis nedeniyle ERCP uygulamasının sonuçları ve güvenilirliği: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi	174
	Betül Yorgunlar, Suna Özdemir, Derya Uyan, Lebriz Hale Aktün Tamer	
Editöre Mektup	Gebelikte saç boyası kullanımı güvenli midir? Durum güncellemesi	178
	Oluş Apı, Cihat Şen	
	Gebe hastada abdominal kurşun yaralanması: Olgu sunumuna farklı bir bakış	182
	K. Emre Kardeşahin	