

CİLT 7, SAYI 1, 1999

VOLUME 7, NUMBER 1, 1999

ISSN 1300 - 5251

# PERİNATOLOJİ

DERGİSİ ■ PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

## JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society



CİLT 7, SAYI 1, 1999

VOLUME 7, NUMBER 1, 1999

# PERİNATOLOJİ

DERGİSİ ■ PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

## EDİTÖR

Cihat Şen

## YARDIMCI EDİTÖR

Rıza Modazlı

## YÜRÜTME KURULU

Seyfettin Uludağ - Murat Yayla

## DANIŞMA KURULU

Figen Aksoy  
Feridun Aksu  
Çiğdem Altay  
Ahmet Arvas  
Saadet Arsan  
Tahsin Ayanoğlu  
Nazif Bağrıaçık  
İskender Başer  
Gülşay Can  
Candan Cengiz  
Lüğen Cengiz  
Asuman Çoban  
Umur Çalgar  
Nuri Danışman  
Nur Danışmend  
Namık Demir  
Uğur Dilmen  
İsmail Dölen  
Gülşen Erdem  
Ali Ceylan Erden

Ali Ergün  
Hayri Ermiş  
Kubilay Ertan  
Erdoğan Ertüngealp  
Eflatun Gökşin  
Sebahat Atar Gürel  
Hikmet Hassa  
Özdemir Himmetoğlu  
Lemi İbrahimioğlu  
Ayşe Kafkaslı  
Ömer Kandemir  
Zehra Kavak  
Ömer Kılavuz  
Yalçın Kimya  
Acar Koç  
Gülşay Kurtay  
Umur Kuyumcuoğlu  
Nilgün Kültürsoy  
Ercüment Müngen

Nihal Oygür  
Lütfü Önderoğlu  
Tuncay Özgönen  
Yıldız Perk  
Yunus Söylet  
Bekir Sıtkı Şaylı  
Ümit Sungurtekin  
Turgay Şener  
Neslihan Tekin  
Necati Talun  
Nilgün Turhan  
Orhan Ünal  
Mine Üner  
Turgut Yardım  
Murat Yayla  
Akgün Yıldız  
Murat Yurdakök  
Neşe Yücel  
İzzet Yücesoy  
Atıl Yüksel

Yazışma Adresi: PK: 34 Cerrahpaşa, İstanbul - 34301

Fax: [0212] 633 46 85

E-mail: perin-dergi@obusg.org.tr

WEB: <http://www.obusg.org.tr/perin.html>



NOBEL TIP KİTABEVLERİ • Merkez: Milet Cad. No. 111 ÇapaİST. • TEL: [0212] 585 67 46 - 585 61 91 • FAX: [0212] 587 02 17  
DİZGİ/SAYFA DÜZENİ: NOBEL • BASKI: Tayl Matbaası (Nisan 1999) • CİLT: Savaş Cihvi

# Perinatoloji Dergisi

Cilt 7 Sayı 1, Mart 1999

## İÇİNDEKİLER

*Editör'den*

<b>YORUM</b>	<b>Üçlü Test Nedir?</b> Rıza Madazlı	1
<b>DERLEME</b>	<b>Gebelik ve Laktasyonda Psikotrop İlaç Kullanımı</b> B.Mert Savaşın, Naz Berfu Günel, İbrahim Balcıoğlu	3
	<b>Perinatal Dönemde Çocuk Kaybı Olan Ebeveynlerin Duygusal Tepkileri ve Bunlara Yönelik Hemşirelik Yaklaşımı</b> Birsen Küçük Dikencik, Nurgül Akın, Tülay Yavan, Anahit Coşkun	9
	<b>Türk Toplumunda Sık Görülen Kalıtsal Hastalıklarda PCR Tekniğine Dayalı DNA Tanı Yöntemlerinin Geliştirilmesi ve Servis Olarak Sunulması</b> Sibel Kantarcı, Serpil Eraslan, R.Yahya Laleli	15
<b>ARAŞTIRMA</b>	<b>Transvaginal Ultrasonografi ile Normal Gebelikte Gebelik Haftalarına Göre Servikal Uzunluğun İncelenmesi</b> Hüseyin Azer Yılmaz, Yılmaz Seyyah, H.Cemal Ark	23
	<b>İkiz ve Tekiz Yenidoğanların Perinatal Morbidite ve Mortalite Açısından Karşılaştırılması</b> Betül Acunaş, Suriye Altay, Ülfet Vatansever, Serap Karasalihoğlu, Özer Pala	27
	<b>Kalp Hastalığı ve Gebelik Olgularının İrdelenmesi</b> Rıza Madazlı, Nuri Ceydeli, Esra Tuğtaş, Cihat Şen, Feridun Aksu	31
	<b>İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Ağır Preeklampsili Gebelerde Renin ve Prorenin Düzeyleri</b> Bilgi Gökcan, Selman Laçın, Ferda Atmaca, Ayşe Gürbüz, Doğan Cantekin	36
	<b>Yüksek Riskli Gebeliklerde 2. Trimester Genetik Amniyosentez: 165 Olgunun Klinik Değerlendirmesi</b> Murat Yayla, Gökhan Bayhan, Ahmet Yalınkaya, Nail Alp, Mehmet Fidanboy, Hüseyin Görmüş, Turgay Budak, A.Ceylan Erden	40
	<b>Gestasyon Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanların Tartı ve Hafta Uyumlu, Gestasyon Yaşına Göre Uygun Tartıdaki Kontrol Grupları ile Karşılaştırılması</b> Betül Acunaş, Ülfet Vatansever, Suriye Altay, Serap Karasalihoğlu, Özer Pala	47
	<b>Diyafram Yüksekliği, Son Trimesterde Ortaya Çıkan Oligohidramniosun Fetal Akciğer Gelişimi Üzerine Etkisini Gösteren Bir Kriter midir?</b> F.Suat Dede, Hülya Uludağ, Eylül Ekici, Nuri Danışman, Oya Gökmen	52
<b>ÖZGE SUNUMU</b>	<b>Kombine Gebelik Nedeniyle Olgu Sunumu</b> Sibel Açıklan, Şehnem Yılmaz, Erbil Çakır, Ahmet Tekşen, Gülsün Okutan, Ekrem Özkan	57
	<b>Kongre Bildirisi</b>	60

## Derleme

# Gebelik ve Laktasyonda Psikotrop İlaç Kullanımı

B.Mert SAVRUN, Naz Berfu GÜNEL, İbrahim BALCIOĞLU  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

### ÖZET

#### GEBELİK VE LAKTASYONDA PSİKOTROP İLAÇ KULLANIMI

Psikotropik tedavinin teratojenik olduğunu söylemek için yeterli veri mevcut değildir. Yüksek dozların kullanıldığı hayvan deneylerinde fiziksel ve davranışsal teratojenik etkileri gösterilmiştir. Depresyon ve anksiyete gibi mental problemler, fertil dönemdeki kadınlarda sık rastlanır. Ayrıca mental problemlerin çoğu gebelik ve postpartum dönemde alevlenir. Dolayısıyla gebelik ve emzirme döneminde psikotrop ilaç yazma durumunda kalınması nadir bir durum değildir. Bu derlemede, gebelik ve laktasyonda psikotrop ilaç kullanımı, zarar ve faydaları bu konudaki literatür taranarak ortaya konuldu ve ayrıca alternatif tedavi yöntemleri ortaya konuldu. (*Perinatoloji Dergisi* 1999; 7:3-8) **Anahtar kelimeler** : Gebelik, Psikotrop İlaç

### SUMMARY

#### PSYCHOTROPIC DRUG THERAPY DURING PREGNANCY AND LACTATION

As there is insufficient clinical information and practice, it is hard to say that psychotropic medications are teratogenic. Animal studies using high doses show definite physical and neurobehavioral teratogenic effects. Pregnant and lactating women are not usually involved in pharmacological studies, because it is not found ethical. But mental disorders, especially depression and anxiety disorders are seen more in women than in men and more in fertile ages. Moreover, most of the mental disorders may exacerbate during pregnancy or postpartum. Consequently, it is not rare that a clinician may need to prescribe a psychotropic drug to a pregnant or a lactating woman, and he should take into consideration the patient's history, the potential risks of the disorder and the unwanted effects of the medication that he would prescribe. On this review, the use of psychotropic medications in pregnancy and lactation, their risks and benefits are collected from different literatures and alternative treatment modalities are also explained. (*Turkish J Perinatology*, 1999; 7:3-8) **Key Words**: Pregnancy, Psychotropic Drug

Yıllar boyu edinilen klinik deneyimler, gelişen fetüsteki muhtemel sakıncalar sebebi ile hekimleri, gebe ve emziren kadınlarda ilaç kullanmaya zorlamıştır. Bu dönemlerde ilacın normal kullanım ilkelerine uyulması yeterli olmaz. Gebelik ve doğum sonrası dönemin kendine özgü niteliklerine de dikkat edilmelidir. Bu değişiklikler, gebenin veya annenin ilaçlara ve değişik dış etkenlere karşı duyarlılığını etkiler. Birçok ilacın ve kimyasal maddenin gelişmekte olan sinir sistemi üzerinde nöroendokrin veya davranışa ait etkileri vardır.

Gebelerde; hastanın klinik durumuna uygunsu, öncelikle ilaç dışı tedavi yolları denenmelidir. Gerçekte hafif ve orta derecedeki depresyonlar, anksiyete, uyku bozuklukları gibi birçok psikiyatrik du-

rum, psikoterapötik yaklaşımlara müsbet cevap verebilir. Bu yolla tam düzelme sağlanmasa bile, ilaç tedavisini gebeliğin daha sonraki dönemlerine veya doğum sonrasına erteleme imkanı sağlayabilir. Ağır depresyon, mani ve psikotik durumlarda, hekim daha yoğun ilgi ve bakım sağlamalıdır. Psikozların yineleme ihtimali de gebelik ve postpartum dönemde yüksektir. Gebeliğin ilk iki ayında organ oluşumu sebebi ile dış kaynaklı maddeler yüksek oranda organ gelişim bozukluğuna neden olmaktadır. Embriyoda sinir sistemi gelişimi en çok 10-25. günler, kardiyak gelişim 20-40. günler, kol-bacak gelişimi 24-26. günler arasında etkilenir (1).

Psikotrop ilaçlar açık veya kuşkuğu gros teratojenik etkileri yanında, kromozomal kırılmalara ve embriyoda haploid hücrelere de sebep olabilirler. Yenidoğanda ve fetüsteki henüz tam gelişmemiş enzim sistemleri ilaç etkileri artırılabilir, metabolik

yıkımı ve atılımı bozabilir. Gebeliğin son döneminde psikotrop ilaç alan annenin çocuğunda doğrudan farmakolojik etkiler kendini gösterir. Mesela; anneleri benzodiazepin grubu bir ilaç alan çocuklarda kas hipotonisi, antipsikotik ilaç alanın çocuğunda ise ekstrapiramidal belirtiler olabilir. Antipsikotikler, heterosiklik antidepressanlar, benzodiazepinler yağda çözünmeleri ve yüksek oranda proteine bağlanmaları sebebi ile fetüs ve yenidoğandan yavaş atılırlar. Ayrıca, yenidoğanda karaciğer enzimleri henüz tam gelişmediğinden metabolizma hızı da düşüktür. Bu, kan düzeyinin yüksek kalmasına sebep olur. Başka bir önemli özellik yenidoğanda plazma protein düzeylerinin düşük olmasıdır. Plazma proteinin azlığı, serbest ilaç bölümünü artırır, bu da etkinlik artışı ile sonuçlanır. Bir diğer önemli etken, fetüs ve yenidoğanda kan-beyin engeli tam olarak oluşmamıştır. Bütün bunlara bağlı olarak, yenidoğanda intoksikasyon ve yoksunluk reaksiyonları ihtimali artar.

Kan-beyin engelini geçen ilaçlar plasentadan da geçerler. Tüm psikotrop ilaçlar plasentadan kolayca geçerler, sütle de salgılanırlar. Emen çocuklar annenin aldığı ilaçların çok az bir kısmını alırlar. Lityum gibi istisnalar dışında yenidoğana geçen ilaç miktarı doğrudan farmakolojik etkilere sebep olmayacak kadar azdır. Ancak psikotrop ilaçlar düşük dozda bile uzun süreli davranış değişiklikleri meydana getirebilirler. Hekim ilaç yazarken, yararı ve zararını, etkilerini bilerek, tartarak yazmaya dikkat etmelidir. Gebelik sırasında ilaç kesildiğinde mood bozuklukları, anksiyete ve şizofreninin nüks ihtimali çok yüksektir (2).

Gebe ve emziren hastalarda en çok karşılaşılabilecek psikiyatrik problemleri aşağıdaki şekilde sıralamak mümkündür:

1. Yeni başlayan psikiyatrik rahatsızlık.
2. Daha önceden varolan ruhsal bir hastalığa bağlı psikiyatrik semptomların alevlenmesi.
3. Psikotropik ilaç tedavisi sırasında planlanmamış gebelik.
4. Ruhsal hastalık hikayesi olan ya da psikotropik ilaç kullanan kadınlarda gebelik öncesi danışmanlık.
5. Postpartum psikiyatrik hastalık riski yüksek olan ve emzirmeyi planlayan kadınlarda profilaktik tedavi planlamaları.

Gebelik ve laktasyonda psikotropik ilaç kullanımıyla ilgili yayınlarda çeşitli metodolojik problemler vardır. Bunlar:

1. Psikotropik ilaçların teratojenik ve toksik etkileri konusunda anlamlı bir ilişki kurabilmek için gerekli vaka sayısının yetersizliği
2. Vaka çalışmalarının güvenilirliği.
3. Sınırlı metodolojik tutarlılık.

Gebelikte psikotropik ilaç kullanımı ile doğumsal anomali gelişme riskinin yüksekliği bilinmektedir. Lityum kullanımı ile ebstein anomalisi arasındaki ilişki en iyi bilinenler arasındadır. Ancak tedavi edilmemiş psikiyatrik bozukluğun neonatal periyotta infant üzerinde risk oluşturduğu ileri sürülmüştür (3).

## GEBELİK VE FİZYOLOJİ

Gebelik sırasındaki fizyolojik değişiklikler ve psikiyatri dışı ilaçlarla yapılan çalışmalar, psikotropik ilaç seçimi konusunda çok yararlı bilgiler sağlamıştır. Psikotropik ilaçların anne serumundaki konsantrasyonlarını etkileyen fizyolojik değişiklikler aşağıdaki gibidir:

1. Gastrik boşalmanın yavaşlaması sonucunda asidik ortama ve yıkıcı enzimlere daha uzun süre maruz kalma.
2. Azalmış gastrointestinal motilite, büyük bir ihtimalle artan progesterona bağlıdır ve bu ilacın tam olarak emilmesini artırır.
3. Vücuttaki yağ oranının, plazma hacminin, toplam vücut suyunun artması sonucunda uygun dozdaki serum konsantrasyonunu azaltır.
4. Protein bağlama kapasitesinin azalması serumdaki serbest ilaç konsantrasyonlarını artırır.
5. Artan karaciğer metabolizması ile belirli ilaçların yıkım hızı artar.

Gebelikte antidepressanların plasentadan geçişine dair çalışmalar yapılmış ve SSRI'lar arasında anlamlı farklılıklar elde edilmiştir. Bu farklılıklarda altta yatan mekanizmanın ilacın molekül ağırlığı, proteinlere bağlanma oranı, polaritesi ve yağda çözünürlüğü gibi özelliklerine bağlı olan basit diffüzyon olduğu düşünülmektedir, ayrıca etki süresi de önemlidir. Anne ve fetüs arasında denge vardır; ancak fetüsün artmış kardiyak output, kan-beyin bariyeri geçirgenliği, azalmış plazma proteini ve protein bağlama kapasitesi, azalmış karaciğer enzim aktivitesi gibi özellikleri sebebiyle ilaca yüksek oranda maruz kalmakta, ilacın MSS de etkisi artmaktadır (4).

## LAKTASYON VE FİZYOLOJİ

Doğumdan sonra, yenidoğan azalmış karaciğer aktivitesi gibi farklı fizyolojik özelliklerini sürdürür. İnfantlarda hepatik matürasyon çok farklı hızlarda olur ve prematürelde gecikir. Glomerüler filtrasyon hızı, tübüler sekresyon hızları göreceli olarak daha düşüktür. Bütün bunlardan ötürü infantın daha yüksek serum konsantrasyonlarına maruz kalma-

çağı göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Bebeklerini emzirmeyi planlayan annelerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu oran %80'den fazladır. İlaçlar anne sütüne özellikle noniyonize bölümü ile basit difüzyonla geçer. Süte geçen ilaçların değerlendirilmesi şöyledir:

- Emzirme sırasında kontrendike olanlar.
- Yenidoğan üzerindeki etkileri bilinmeyen ancak dikkat edilmesi gereken ilaçlar.
- Emzirme ile birlikte kullanılabilir olan ilaçlar.

### **KAR-ZARAR ORANININ DEĞERLENDİRİMESİ**

Gebelik süresince var olan mental hastalıkların morbidite ve mortaliteleri üzerinde bugüne kadar durulmamıştır. Eldekiler kısıtlıdır. Panik bozukluk gebelikte alevlenebilir. Obsessif kompulsif bozukluk gebelikte şiddetlenebilir. Psikozlar genellikle gebelikte kötüye gider. Preklinik çalışmalar hem anne stresinin hem de artmış glukokortikoid konsantrasyonlarının beyinin gelişimi konusunda ters etkilerinin olabileceğini göstermiştir.

Bu preklinik çalışmalar, yüksek stresin anne kortizol seviyelerini arttırması durumunda bunun, beyinin gelişimine zararlı olabileceğini göstermektedir. Maternal depresyon, son çalışmalarda üzerinde durulan bir rahatsızlıktır ve tedavi edilmemesi problemler yaratır. Psikotropik ilaçlar, fetusa en fazla zarar verdikten sonra bırakılmış olabilir. Tedavinin aniden kesilmesi de, hastalığın alevlenmesine ya da yoksunluk sendromuna yol açar (6).

### **GEBELİKTE KULLANILABİLECEK İLAÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

#### Kategoriler:

- Kontrollü çalışmalar hiçbir risk göstermemiştir.
- İnsanda risk yoktur, hayvan çalışmalarında risk vardır
- Risk ekarte edilemez. İnsan veya hayvan çalışmaları yoktur veya hayvan çalışmaları müsbettir. Ancak, faydaları riskin önüne geçebilir.
- Risk konusunda kesin delil vardır. Yine de potansiyel faydalar gözönünde bulundurulabilir.
- Gebelikte kontrendikedir. Hiçbir fayda gözönüne alınmamalıdır.

### **ANTİDEPRESANLAR**

Bazı çalışmalarda %3-14 malformasyon oranı bulunmuştur. Bir başka araştırmada, gebeliğin son

dönemlerinde antidepresan kullanan annelerin çocuklarında taşipne, taşikardi, siyanoz, irritabilite, klonus ve spazm ile kendini gösteren kısa süreli neonatal yoksunluk sendromu gösterilmiştir. Etik sebepler yüzünden bu çalışmalar insanlarda yapılamamakta, sonuçlar retrospektif olgu öykülerinden çıkarılmaktadır. Tek tek yapılan vaka takdimlerinde antidepresan kullanımı ile ilişkili olduğu ileri sürülen: Defektif karın kasları, diafragmatik herni, hipospadias, bacaklarda redüksiyon deformiteleri, meningosel, renal kistik dejenerasyon bildirilmiştir (7).

Trisiklik antidepresanların antikolinergik etkisine bağlı yenidoğanda üriner retansiyon ve taşikardi vakaları bildirilmiştir. Annede ise sedasyon, gastrointestinal motilite azlığı, taşikardi ve hipertansiyon görülebilir. MAO inhibitörlerine bağlı hipertansif kriz riski gebelikte hem anne hem de bebek açısından tehlikeli olduğu için, bunların kullanımı ileri derecede kısıtlanmıştır. SSRI kullanan gebelerde spontan abortus hızı yüksek bulunmuştur (8).

Doxepine yenidoğanda ilaç birikimi yapar, emzirme sırasında solunum depresyonu meydana getirir. Birçok eski çalışma sekonder aminli trisiklik antidepresiflerin (nortriptilin, desipramine) kullanımını tavsiye etmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda SSRI ların gebelikte kullanılabilir olduğu güvenli antidepresifler olduğu ileri sürülmüştür.

Tetrasiklik antidepresiflerden maprotilin epilepsi eşliğini düşürür ve eklampsi riski olan gebelerde kullanımı kontrendikedir.

#### Gebelikte depresyonla mücadele:

- Ağır depresyonda elektrokonvülsif tedavi en iyi seçenektir.
  - Hafif ve orta dereceli unipolar depresyonda farmakolojik tedaviden kaçınılmalıdır. Psi koterapi, psikososyal müdahaleler, spor gibi girişimler faydalı olabilir.
  - Nortriptilin ve desipramine diğer trisiklik antidepresiflerden daha güvenlidir.
  - MAO inhibitörleri ve maprotilin kullanılmalıdır (hipertansif kriz ve epilepsi eşliğini düşürmesi sebebiyle). SSRI grubu ilaçlarda yan etki azdır, kullanılabilir.
- Son trimesterde antidepresif kullanılıyorsa, beklenen doğum tarihinden en az on gün önce azaltılarak kesilmelidir. Böylece yenidoğandaki yoksunluk belirtileri önlenebilir.
- Gebede daha önceki doğumlarda postpartum depresyon görülmüşse bunun tekrarla ma ihtimali fazladır. Bunun için koruyucu sürdürüm tedavisi gereklidir. Bu konuda hasta bilgilendirilmeli ve karar ona bırakılmalıdır (8).

## ANTİPSİKOTİKLER

Şizofrenik popülasyonda doğum oranının normalden fazla olması gebelikte ilaç kullanımının önemini giderek arttırmıştır. Gebelikte şizofrenik belirtilerde artış veya azalma olup olmadığı ve şizofrenik annelerin çocuklarında ilaç kullanmasalar bile konjenital anomali riskinin artıp artmadığı konusu tartışmalıdır. Antipsikotik ilaçlar plasentadan serbestçe geçerler. Klorpromazin, haloperidol, perfenazin ile yapılan çalışmalarda malformasyon riskinin artmadığı ileri sürülmüştür. Fenotiyazinler gebelerde kusma ve düşük risklerinde kullanılmış, ilk 10 haftada malformasyon riskini artırdığı, yenidoğanda malign nöroleptik sendroma ve ekstrapiramidal sendroma (EPS) sebep olduğu iddia edilmiştir.

EPS'ye bağlı olarak yenidoğanda kas tonusunda ve derin tendon reflekslerinde artış görülür.

Gebelikte antipsikotik kullanımı yenidoğanda sarılığa ve intestinal obstrüksiyona sebep olabilir. Antipsikotikler anne sütüne geçmekle birlikte yenidoğanda belirgin farmakolojik etki oluşturmazlar. Antipsikotikler 30 yıldan daha uzun bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır ve riskleri minimaldir. Antipsikotikler içinde en fazla teratojenik olanlar piperazinlerdir.

### Gebelikte antipsikotik kullanımı

- Antipsikotikler gebelik testlerinde yalnızca pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu sebeple gebeliğin, muayene ve duyarlı testlerle doğrulanması gerekir.
- Gebelikte güvenliği daha iyi tesbit edilmiş olan yüksek potensli antipsikotikler (örn. Haloperidol) kullanılmalıdır.
- Depo antipsikotik ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.
- Belirtiler yatışınca beklenen doğum tarihinden 5-10 gün önce ilaçlar kesilmelidir. Böylece yenidoğan yoksunluk sendromlarından korunur.
- Müspet aile öyküsü EPS riskini artırır. Yenidoğanda EPS gelişirse Difenhidramin (Benadryl) kullanılır.
- Teratojenite riski en fazla 4-10. haftalar arasında görülür. Bu dönemde mecbur kalınmadıkça ilaç kullanılmamalıdır. Gebelikte malign nöroleptik sendrom ortaya çıkarsa ilaç kesilir, IV sıvı ve oksijen verilir. Bromokriptin, amantadin ve dantrolen kullanılabilir.
- Psikotiklerde doğum sonrası alevlenme çok sık görülür. Bu hastalarda ilaç verilme zamanı bebeğin uyku saatlerine göre ayarlanmalıdır (8).

Ekstrapiramidal sendrom ile mücadele Gebelikte antipsikotik ilaçlar profilaktik amaçla kullanılmamalıdır.

- Düşük serum Ca düzeyi EPS riskini artırır. Gebelikte Ca ihtiyacı artar. Bu nedenle antipsikotik kullanan gebelerde serum Ca düzeyi dikkatle takip edilmelidir.
- EPS'de kullanılan ilaçlar

Difenilhidramin: İlk üç ayda kullanılırsa dudak-damak yarığı yapabilir. Yoksunluk belirtileri ise bebekte diare ve yaygın titreme şeklinde kendini gösterir.

Antikolinergikler: Yenidoğanda morfolojik teratojenite ve yoksunluk belirtilerine yol açar. Özellikle benzotropin ve triheksifenidile bağlı minör malformasyonlar ve benzotropine bağlı intestinal tıkanıklar bildirilmiştir.

Amantadin: İnsanda etkisi bilinmiyor.

## ANKSİYOLİTİKLER

Benzodiazepinler ve antidepresanlar anksiyete bozukluklarında en çok kullanılan ilaçlardır. Sınıf olarak, bu ilaçlar plasentadan geçerler ve kordon kanında tespitleri uzun süreli kullanımda fetusta birikebileceklerini göstermiştir. Bu ilaçların fetusun beyininde, akciğerinde ve kalbinde bulunduğu gösterilmiştir. Lorezapamin diğerlerine göre kordon kanındaki konsantrasyonu anne kanına göre daha düşük bulunmuştur, ancak daha düşük hızla atılır. Alprozolam kullanımında spontan abortus, ölü doğum, konjenital anomaliler görülmüştür (1,3).

Bir çalışmada benzodiazepin kullanan gebelerin çocuklarında büyüme geriliği, dismorfizm, mental ve psikomotor gerilik, davranış bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir (3).

Yenidoğanda yoksunluk belirtilerinden korunmak amacıyla benzodiazepinler gebeliğin sonlarında azaltılarak kesilmelidir.

### Gebelikte anksiyete ile mücadele

Gebeyi en fazla rahatsız eden anksiyete bozukluklarının başında panik bozukluk gelir. Tedavide özellikle ilk trimestirden sonra SSRI'lar güvenli bir şekilde kullanılabilir. Ancak tercihen ilaç tedavisine başlamadan önce, psikoterapi, relaksasyon ve diğer davranışçı teknikler, yoga ve diğer psikososyal müdahaleler denenmeli, bunlar yeterli olmazsa ilaç tedavisine geçilmelidir. Eğer benzodiazepin verilecekse kısa etkili olanlar tercih edilmelidir. Yenidoğanda yoksunluk belirtilerini önlemek için benzo-

diazepamler doğumdan önce kademeli olarak kesilmelidir. Yenidoğanda ciddi yoksunluk belirtileri varsa, bir süre sonra diazepam verilir, sonra doz kademeli olarak azaltılır. Yenidoğanda IV diazepam verirse, koruyucu olarak sodyum benzoat eklenmelidir. Bu ilaç serum albüminlerine bilirubin bağlanmasını engelleyip kernikterusu önler. Gebelikte benzodiazepin ve difenhidramin kombinasyonundan kaçınılmalıdır (3).

Diazepam'a bağlı olarak dudak-damak yarıklarının görüldüğü bilinmektedir. Tedbir olarak gebeliğin ilk on haftasında bu ilaç kullanılmamalıdır (3).

### MOOD STABİLİZATÖRLERİ (MIZAÇ DÜZENLEYİCİLER)

Gebelikte lityum kullanımına bağlı malformasyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Bu malformasyonlar içinde en sık görüleni ebstein anomalisidir. Gebelikte bu ilacın kullanımı hakkında karar verilirken kar-zarar hesabı çok iyi yapılmalıdır. Özellikle bipolar bozukluk profilaksisinde yeni bir takım ilaçların devreye girmesi lityum kullanımını sınırlandırmıştır. Doğum sırasında glomerüler filtrasyon hızındaki değişiklikler ve dehidrasyon riski lityum seviyelerinin yakından takibini gerekli kılar. Yenidoğan, matemat konsantrasyondan düşük yoğunlukta bile risk altındadır. Lityum kullanan annelerin çocuklarında görülen toksisite semptomları; hipotoni, letarji ve zayıf emme refleksidir. Lityum ayrıca tiroid fonksiyonlarında geçici değişiklikler, kardiyak aritmiler, hipoglisemi ve diabetes insipidus yapabilir (2).

Bipolar bozukluk profilaksisinde kullanılan diğer ilaçlar hakkında yapılan yayınlar lityuma oranla daha kısıtlıdır. Karbamazepin; minör kranio-fasiyal defektler, el tırnaklarında hipoplazi ve çeşitli gelişim bozuklukları meydana getirebilir. Klonezepam kognitif gelişim bozukluğu yapabilir. Valproik asit; intrauterin büyüme geriliği, nöral tüp defekti, polidaktili ve hipospadias yapabilir (5).

#### Gebelikte bipolar bozuklukla mücadele

Bipolar bozukluk öyküsü olanlar yakından incelenmelidir. Belirtiler ortaya çıkmaya başladığında psikososyal müdahaleler denemelidir.

- Akut nöbetin tedavisi elektrokonvülsif terapi ve antipsikotiklerle yapılır.
- İlk trimesterde lityum kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer hasta gebeliğin farkına varmadan bir süre lityum kullanmışsa fetüs yakından takip edilmeli, hasta olası olaylardan bilgilendirilmeli, tahliye kararı hastaya bırakılmalıdır.
- Lityum düzeyi sık aralıklarla ölçülmeli, do-

ğum öncesinde %50 azaltılmalıdır.

- Terapötik abortus kararı fetal sonografi yapılarak alınmalıdır. Karbamazepin ve valproik asit kombinasyonu teratojenite insidansını daha da arttırdığından, kesinlikle kaçınılmalıdır.
- Bipolar bozukluklu hastalar gebeliklerini asemptomatik geçirirler de postpartum psikoz sık görüldüğünden, profilaktik tedaviye başlanmalıdır.
- Valproik asit nöral gelişim defekti yapabilir. Şüphe varsa, ultrasonografi ile fetoprotein ölçümü yapılır ya da amniyosentez endikasyonu konur (2).

### GEBELİK VE EPİLEPSİ

Gebelikte antiepileptik ilaçların kandaki düzeyleri düşebilir. Bunun sebebi: ilaçların proteine bağlanmasının artması ve fenitoin, karbamazepin ve fenobarbitalde olduğu gibi karaciğer metabolizmasının hızlanmasıdır. Gebelikte epileptik nöbet geçiren hipertansif bir hastada eklampsi ihtimali oldukça yüksektir. Epilepside kullanılan ilaçların gebelerde kullanım özellikleri aşağıda çıkarılmıştır.

Fenitoin: Yenidoğanda fetal hidantoin hastalığı ve erken hemorajik hastalığı, bebek tümörleri yapar. Anne sütüne geçer.

Fenobarbital: Hafif anomaliler, yenidoğanın erken hemorajik hastalığı, barbitürat yoksunluğu yapar.

Primidon: Embriyopatiye ve bebek tümörlerine sebep olur.

Valproik asit: Nöral tüp kapanma defektleri, kraniofasial anomaliler, hipospadias, renal hipoplazi, inmemiş testis valproik asitin başlıca fetal yan etkileridir.

Diazepam: Plasentayı hızla geçer. Fetüsün kalp ritmini bozabilir, intrauterin gelişme geriliği yapabilir, sedayona yol açar, süte geçer.

Karbamazepin: Kilo düşüklüğü, minör kraniofasial anomaliler, tırnak hipoplazisi, fizik-mental gelişme geriliği yapar, anne sütüne geçer, emzirmeye engel değildir.

Ethosuksimid: Spontal neonatal kanama, yarık dudak, mongoloid yüz, ense-saç çizgisi düşüklüğü, hidrocefali görülür. Anne sütüne geçer, emzirmeye engel değildir.

Klonazepam: Sütle geçer, emzirmeye engel değildir, nadiren bebekte sedasyon, letarji ve apne yapabilir (10).



## SONUÇ

### GEBELİK İÇİN KAR-ZARAR DEĞERLENDİRMESİ

#### Bilinenler:

- Tüm gebeliklerin %85'i canlı doğumla sonuçlanır.
- Doğumların %7-14'ü preterm dir.
- İnfantların %2-4'ünde majör, yaklaşık %12'sinde minör malfarmasyon görülür. Gebelerin %60'ından fazlası gebelikleri boyunca en az bir ilaç kullanırlar.
- Annenin kilosu önemlidir.
- Birçok kadın gebe olduğunu 5-8 hafta sonra öğrenir. Ve bu riskli zaman içinde psikotropik ilaç kullanmış olabilir.

#### Artan bilgiler:

- Gebelik psikiyatrik hastalığa karşı koruyucu değildir.
- Majör depresif ataklar gebelikte ve normal zamanda aynı sıklıkta görülür.
- Obsessif kompulsif bozukluk gebelik sırasında şiddetlenebilir ya da yeni başlayabilir. Psikotik hastalık görülme oranı hakkındaki çalışmalar çelişkilidir. Panik bozukluk gebelerde şiddetlenebilir.
- Tedavi edilmemiş anne hastalığı obstetrik sonuçları kötü şekilde etkileyebilir.

#### Bilinmeyenler:

- Gebelik süresince tedavi edilmemiş anne hastalığının uzun zamandaki infant gelişimi ne etkisi bilinmemektedir.
- Gebelikte psikotropik ilaç kullanımının kısa vadede güvenilir olduğu söylenece de, uzun vadede bebeğin nörolojik gelişimine etkisi bilinmemektedir.

### LAKTASYON İÇİN KAR-ZARAR DEĞERLENDİRMESİ

#### Bilinenler

- Annelerin büyük bir bölümü emzirmeyi planlamaktadır
- Emziren kadınların %5-17'si bu dönemde bir ilaç kullanır.

- Emziren kadınların %12-20'si sigara içer.
- Postnatal dönem bir psikiyatrik hastalığın başlaması için yüksek riskli bir dönemdir.
- Çalışılmış olan bütün psikotropik ilaçlar anne sütüne geçer.

#### Artan bilgiler

- Tedavi edilmemiş anne hastalığının, anne-bebek ilişkisine ve uzun vadede bebek gelişimine olumsuz etkileri vardır.
- Psikotropik ilaçların advers etkileri sadece vaka sunumları ile sınırlıdır.
- Emen bebeğin psikotropik ilaç günlük dozu anneninkinden düşüktür. Psikotropik ilaçlar anne sütüne belirli bir zaman aralığında geçerler, bu hem emzirip hem de en düşük dozu vermeyi sağlar.

#### Bilinmeyenler

- Psikotrop ilaçları kullanan annelerin bebeklerine ait uzun süreli veriler yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Affonso DD, Mayberry LJ, Lovett S, et al: Pregnancy and Postpartum Depressive Symptoms. Journal of Women's Health 1993, 2:157-64.
2. Stowe ZN, Strader JN, Nemeroff CB: Psychopharmacology During Pregnancy and Lactation. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology, 2nd edition; 1998; 979-92.
3. Miller LJ: Clinical Strategies for the Use of Psychotropic Drugs During Pregnancy. Psychiatric Medicine, 1991; 9: 275-98.
4. Elia J, Katz LR, Simpson GM: Teratogenicity of Psychotherapeutic Medications. Psychopharmacol Bull 1987, 23: 531-85.
5. Lindhout D, Schmidt D: In Utero Exposure to Valproate and Neural Defects. Lancet 1986, 1:239-43.
6. Edlund MJ, Crang TJ: Antipsychotic Drug Use and Birth Defects: An Epidemiologic Reassessment. Compr Psychiatry 1987, 25:32-7.
7. Gelenberg AJ: Pregnancy, Psychotropic Drugs and Psychiatric Disorders. Psychosomatics 1986, 27:217.
8. Birsöz S, Turgay A: Psikiyatriye ilaç tedavisi. Medikomat, Ankara, 1994.
9. Alshuler IX, Burt VK, McMullen M. et al: Breastfeeding and Sertraline: a 24-hour Analysis. J Clin Psychiatry 1995, 56:243-5.
10. Cohen LS, Heller VL, Rosenbaum JF: Treatment Guidelines for Psychotropic Drug Use Pregnancy. Psychosomatics 1989, 30:25-33.

**Derleme**

# Perinatal Dönemde Çocuk Kaybı Olan Ebeveynlerin Duygusal Tepkileri ve Bunlara Yönelik Hemşirelik Yaklaşımı

**Birsen Küçük DİKENCİK, Nurgül AKIN, Tülay YAVAN, Anahit COŞKUN**

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

**ÖZET****PERİNATAL DÖNEMDE ÇOCUK KAYBI OLAN EBEVEYNLERİN DUYGUSAL TEPKİLERİ VE BUNLARA YÖNELİK HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI**

Çocuğun kaybı, ebeveynler için acı yaşam deneyimlerinden biridir ve baş edilmesi güç bir sorundur. Yapılan araştırmalar kayıpla baş edebilmede ailelerin yeterliliğini, ailelerin gereksinimlerinin karşılanmasıyla doğru orantılı olduğunu ve bu sorunun krize dönüşüp dönüşmemesinin ebeveynlerin sorunu veya olayı kavramasına, yaşama ilişkin kişisel görüşlerine, sorunla başetme mekanizmalarına ve var olan destek sistemlerine bağlı olduğunu göstermiştir. Ebeveynler, bu olay karşısında durumu gerçek olarak kavrayabiliyor, durumla ilgili destek görüyor ve yeterli başetme mekanizmalarını geliştirebiliyorlarsa sorunu çözümlenmede başarılı olacaklardır. Her türlü kayıpta tepkiler evrenseldir. Bunlar şok, inkar, kabullenme, pazarlık, düzelleme ve çözümdür. Kayıp yaşayan ailelerin bu süreçte adaptasyonu, kaybın oluşacağını kavramak, kayba ilk reaksiyonun oluşması, karar verme, destek sistemlerinin kullanılması ve eve uyum aşamalarıyla gerçekleşir. Kaybı deneyimleyen ailelerin gereksinimi olan bilgilendirilme, danışmanlık alma ve annenin bakım gereksinimlerinin karşılanması hemşirelerin öncelikli görevleri olduğunu göz önüne alırsak, hemşirelerin bu ailelere yaklaşımda ne kadar önemli rol oynadıkları ortaya çıkmaktadır. Aileler bu dönemde kayıpla ilgili duygularını onları yargılamadan dinleyecek, kendileri ve bebekleri için en doğru kararları vermelerine zaman ve ortam yaratacak, onları hakları konusunda bilgilendirecek önyargısız, pratik ve gerçekçi hemşirelik yaklaşımlarına gereksinim duyarlar. Ayrıca kaybı deneyimleyen ailelerin bu süreç boyunca sağlık bakımı verenlerin yanlarında olmalarının bile destekleyici olduğunu ve bireysel danışmanlığı grup danışmanlığına tercih ettiklerini ifade etmeleri hemşirenin kaybı deneyimleyen ailelerin bakımında üstlendiği aktif rolü göstermektedir. (*Perinatoloji Dergisi 1999; 7: 9-14*) **Anahtar Kelimeler:** Perinatal kayıp, Ebeveynlerin duygusal tepkileri, Hemşirelik yaklaşımı.

**SUMMARY****EMOTIONAL REACTIONS OF PARENTS WHO EXPERIENCES BABY LOSSES IN THE PERİNATAL PERIOD AND NURSING APPROACH TO THIS PROBLEM**

Loss of baby is one of the most painful experiences in life. Researches showed that sufficiency of families coping with baby losses are positively correlated and depended with the vision of parents, and their understanding and solving the problem and if exist, the support system. If parents can understand the problem well and supported, they will be successful in solving the problem. In all losses reactions are universal. These are shock, denial, acceptance, bargaining, improvement and solution. Adaptation of the families to the loss during this stage, is only realized by understanding the loss, first reaction to the loss, decision making, using supporting system and harmonization to home life. Considering the necessity of families for information, consulting, and care of mother is the privileged job of nurses, then we could understand how important their approach to families is. Families in this period need practical and judgement nursing. Approach that listens their problem without any judgement, creates time to provide appropriate approach for them to give right decision for themselves and baby, and informs them regarding their rights. (*Turkish J Perinatology 1999; 7: 9-14*) **Key Words:** Perinatal loss, Emotional reactions, Nursing approach.

**Ç**ocuğun kaybı, ebeveynler için en acı yaşam deneyimlerinden birisidir ve baş edilmesi güç

bir sorundur (1,2).

Ebeveynlerin kayba gösterecekleri tepki 4 faktörden etkilenir (3). Bunlar:

- Yeterli sağlık hizmeti aldığına inanma
- Destek olacak kişilerin yanında olması
- Aile yakınları ve sağlık personeli ile iletişimidir.

Ebeveynlerin bu olay karşısında durumu gerçek olarak kavrayabiliyor, durumla ilgili destek görüyor ve yeterli başatme mekanizmalarını geliştirebiliyorlarsa sorunu çözümlenmede başarılı olacaklardır (4).

Her türlü kayıpta tepkiler evrenseldir.

Bunlar: Şok, inkar, kabullenme, pazarlık, düzelleme ve çözümdür (3,5,6).

#### **AİLENİN KAYBA ADAPTASYONU**

Kayıp yaşayan ailelerin bu sürece adaptasyonu aşğıdaki aşamalarla gerçekleşir.

##### ***Kayıbın Oluşacağını Kavramak***

Yapılan çalışmalar hemen hemen bütün ebeveynlerin gebeliğin sonlanma olasılığı ve bebeğin yaşama şansı konusunda bilgi sahibi olmak, ayrıca kayba hazırlanma sisteminde olduklarını göstermiştir.

Perinatal kaybın oluşacağını ebeveynler tarafından bilinmesinin ötesinde kabul edilmesi için belli bir zamana ihtiyaçları vardır.

##### ***Kayıba İlk Reaksiyonun Oluşması***

Kayıba ilk reaksiyon bireysel farklılıklar göstermesine rağmen ağlama, uyku bozukluğu, huzursuzluk ve ağrı gibi şikayetlere yol açabilmektedir.

Babaların kayba ilk reaksiyonu; anne ile ilgili endişe duydukları ve kontrollerini kaybettikleri, annelerin ise, ilk olarak ağladıkları, kaybın babalar üzerindeki etkisi hakkında endişe duydukları ve babanın psikolojisine nasıl yardımcı olacaklarını bilemedikleri şeklinde olduğu saptanmıştır.

##### ***Karar Verme Aşaması***

Ebeveynler kayıp döneminde birçok önemli karar vermek zorundadırlar. Bunlar:

- Bebek yaşarken ve öldükten sonra onu görmek ve tutmak isteyip istemediklerine,
- Bebeğe ait hatıra (ayak izi, isim bilekliği vs.) alıp almamaya,
- Bebeğe otopsi yapıp yapılmayacağına,
- Cenaze ve gömme törenlerine,
- Sünnet veya vaftiz törenlerine,
- Bebeğe isim vermek konularında karar vermektedir.

Aileler bu dönemde karar vermeye farklı reaksiyonlar verirler. Genellikle bütün aileler bebeklerini görmek ve tutmak istemekte, kararsız olanlar ise çaresizlik nedeniyle karar verememektedirler.

##### ***Destek Sistemlerinin Kullanılması***

Ebeveynlerin aile üyelerinden, arkadaş ve sağlık ekibi üyelerinden destek aldığı aşamadır. Yanla-

rında olma, deneyimlerini paylaşma, duygularını ifade etmelerine izin verme, bilgilendirme, bakım verme, ebeveynler için destek olacak davranışlardır.

Kayıp deneyimleyen ebeveynler sağlık bakımı verenlerin hastane kurallarının dışına çıkarak onlara ek zaman ayırarak, özel itina göstermelerinin onlar için çok anlamlı olduğunu ifade etmiştir.

##### ***Eve Uyum Aşaması***

Ebeveynlerin hastaneden sonra normal yaşantılarına dönme ve perinatal kayıpla ev ortamında başa çıkma aşamasıdır.

Bu dönemde babaların kullandıkları başa çıkma yöntemleri; yoğun fiziksel aktivite ve bir şeylerle meşgul olma, annelerin ise; yine bir şeylerle ilgilenme ve kayıp hakkında konuşmak olduğu saptanmıştır (7).

Sağlık elemanlarının perinatal kayıp döneminde yaşadığı duygusal tepkiler de önemlidir. Perinatal kayıp yaşama ebeveynler için bir darmadağın olma, sağlık ekibi için de bir rahatsızlık deneyimidir. Özellikle doğumun takibinden sorumlu sağlık ekibi kendini rahatsız ve suçlu hisseder. Yapılan araştırmalar sağlık ekibi üyelerinin kayıp deneyimleyen aileye daha fazla yardım etmek istemelerine rağmen kayıp olayında ne söyleyeceklerini ve ne yapacaklarını bilemediklerini göstermiştir (7-9).

## **PERİNATAL KAYIPTA AİLENİN VE BEBEĞİN HAKLARI**

### **AİLE HAKLARI:**

1. Bebeğin ölümünden önce ve sonra herhangi bir zamanda bebeği görme ve dokunma fırsatını aileye vermek,
2. Bebeğin resimlerini çekmek, aile istediği zaman onlara verilmek üzere saklamak,
3. Aileye mümkün olduğu kadar çok hatıra (ultrason, ayak izi, boy, kilo kaydı, isim bileziği vs.) vermek,
4. Çocuklarına isim verebilmek,
5. Aileye kültürel ve dini uygulamalarını yerine getirebilme olanağı sağlamak,
6. Ailenin duygu, düşünce, inanç ve isteklerine saygı duyacak sağlık personelinden bakım almasını sağlamak,
7. Hastanede kalım süresince bebekle mümkün olduğunca çok zaman geçirebilmek,
8. Bebekleriyle yalnız kalabilmek,
9. Yas dönemiyle ilgili bilgilendirilmek,
10. Kanunlarla belirlenmiş olan otopsi ve patolojik muayene isteme hakkını kullanabilmek,
11. Cenaze ve gömme törenlerini kişisel inanç ve-

ya kültürüne göre yerine getirebilmek, 12. İyileşme sürecinde destek almak ve bilgilendirilmek.

### **BEBEĞİN HAKLARI:**

1. Doğmuş ve ölmüş bir kişi olarak tanımak,
2. İsimlendirilmek,
3. Ailesi tarafından görülmek, dokunulmak ve tutulmak,
4. Gururlu bir istirahatate verilmek,
5. Ebeveynlere bebeğin yaşamının sonlandırılması hakkında bilgi vermek (10).

### **PERİNATAL KAYIP YAŞAYAN AİLELERE YÖNELİK HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI VE BAKIM PLANI**

Yapılan araştırmalar kayıpla başetmede ailelerin yeterliliğinin, ailelerin gereksinimlerinin karşılanmasıyla doğru orantılı olduğunu göstermiştir.

Kayıbı deneyimleyen ailelerin gereksinimleri ise:

- Bilgilendirilmek,
- Psikolojik destek almak,
- Danışmanlık almak ve bakım gereksinimlerinin karşılanmasıdır (11).

Ailelerin bilgilendirilmesi, danışmanlık alma ve bakım gereksinimlerinin karşılanması, hemşirelerin öncelikli görevleri olduğunu gözönüne alırsak ailelerin kayıpla başedebilmesinde hemşirelerin ne kadar önemli rol oynadıkları ortaya çıkmaktadır (8,12).

Aileler, bu dönemde kayıpla ilgili duygularını onları yargılamadan dinleyecek, kendileri ve bebekleri için en doğru kararları vermelerine zaman ve ortam yaratacak, onları hakları konusunda bilgilendirecek önyargısız, pratik ve gerçekçi hemşirelik yaklaşımlarına gereksinin duyarlar (11).

#### **Hemşirelik Bakımının Amacı**

Kayıbı deneyimleyen ailelere yardımcı olmak, bakım gereksinimlerini karşılamak ve sürecin fiziksel ve psikososyal bir sekel bırakmasını önlemek ve bundan sonra oluşabilecek yaşama ilişkin sorunlarla başedebilme yeteneği kazandırmaktır (4).

Aileye verilecek hemşirelik bakımı hastanede yaşanan kayıp sürecini ve eve uyum aşamalarını kapsamalı, plan aile üyelerinin katılımıyla gerçekleştirilmelidir (7,8,13).

Aile yas süreci boyunca duygularını karar verici olmayan ve onu yargılamayacak birine anlatma ihtiyacı duyabilir. Bu kişi hemşire olmalıdır. Hemşire ön yargısız ve hoş görülü olarak alıcı olsun veya olmasın aileyi duygularını ifade etmesi yönünde cesaretlendirmelidir (11).

Hemşirelik yaklaşımı empatik, pratik, gerçekçi ve yapıcı olmalıdır.

Hemşireler ayrıca kayıp yaşayan aileyi hakları konusunda bilgilendirmek ve onların bu hakları kullanmaları için uygun zaman ve ortam yaratmak konusunda desteklenmelidirler (10,14).

### **HEMŞİRELİK BAKIM PLANI**

**Hemşirelik Teşhisi:** Gebeliğin sonlandırılmasıyla ilgili bilgi eksikliği.

**Amaç:** Gebeliğin sonlandırılması konusunda ebeveynlerin yeterli bilgi sahibi olmalarını sağlamak.

#### **Girişimler:**

1. Sonlandırmanın neden gerekli olduğunu açıklamak,
2. Hangi teknik ile sonlandırma yapılabileceğini anlatmak,
3. Kullanılacak gebelik sonlandırma tekniğinin aşamaları ve ağrı duyup duymayacağı hakkında bilgi vermek,
4. Anestezi alternatifleri konusunda bilgi vermek,
5. Anestezi ve gebelik sonlandırma şekli konusunda karar vermesi için onlara zaman tanımak,
6. Gerekli ise ağrıyı daha az hissetmesi için anneye Lameze yöntemini öğretmek (dak. 10 solunum, ağrı sırasında kontrollü solunum ve gevşeme).

**Hemşirelik Teşhisi:** Gebelik sonlandırma işleminin anneyi olumsuz etkilemesi olasılığı.

**Amaç:** Annenin bu süreci komplikasyonsuz geçirmesini sağlamak.

#### **Girişimler:**

1. Tüm işler boyunca asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmasını sağlamak,
2. İşlem boyunca hekime yardımcı olmak,
3. İşlem boyunca hastanın yanında olmak ve bu deneyimini onunla paylaşmak,
4. Endişesini gidermek için gebeye psikolojik destek vermek.

**Hemşirelik Teşhisi:** Annenin loğusalık bakımına ihtiyacının olması.

**Amaç:** Annenin kapsamlı bir loğusalık bakımı almasını sağlamak.

#### **Girişimler:**

1. Kanamayı ve enfeksiyonu önlemek için vital bulguları izlemek, ped kontrolü yapmak, perine bakımı vermek, involusyona ve loşia takibi yapmak,
2. Ağrıyı azaltmak (Annenin dikkatini başka yere çekmek veya hekim direktifi ile ilaç

- vermek),
3. Sütün kesilmesi için hekim direktifiyle prolaktin inhibitörü vermek,
  4. Mobilizasyonunu sağlamak (tromboflebiti önlemek için),
  5. Miksiyon ve defekasyonun gerçekleşmesini sağlamak,
  6. Gerekirse anti-D immün globulin yapmak,
  7. Loğusayı, bebeği yaşayan annelerden ayrı, özel bir odaya alıp, psikolojik travmalardan korumak,
  8. Anne fetal kayba adapte olduktan sonra kontroller, egzersizler, vücudunda meydana gelebilecek değişiklikler, hijyen, dinlenme, beslenme ve aile planlaması konusunda eğitim vermek.

**Hemşirelik Teşhisi:** Fetal kayıpla ilgili bilgi eksikliği.

**Amaç:** Fetal kayıpla ilgili ailenin yeterli bilgi sahibi olmasını sağlamak.

**Girişimler:**

1. Fetal kaybın neden meydana geldiğini anlatmak.
2. Ailenin ve sağlık bakımı verenlerin fetal kayba neden olmak konusunda suçluluk duygulan yaşamamaları ve sağlık bakımı verenleri suçlamamaları için gerekli doğru bilgileri vermek,
3. Aile isterse otopsi yapılmasını sağlamak.

**Hemşirelik Teşhisi:** Yas süreciyle ilgili bilgi eksikliği.

**Amaç:** Yas süreciyle ilgili yeterli bilgi sahibi olmalarını ve kendi duygularını analiz edebilecek düzeye gelmelerini sağlamak.

**Girişimler:**

1. Yas süreci ve reaksiyonları hakkında bilgi vermek,
2. Aileye duygularının ve davranışlarının normal olduğunu yas sürecinde bunların yaşandığını anlatmak,
3. Daha önce kullandıkları baş etme yöntemlerini saptayıp, başarılı olanlarını kullanmalarını sağlamak,
4. Daha önce kayıp yaşamış bireylerle bir araya getirmek.

**Hemşirelik Teşhisi:** Ailenin kayıpla başetmede yetersizlik olasılığı.

**Amaç:** Aileye kayıpla başa çıkma davranışlarını kazandırmak.

**Girişimler:**

1. Olayı farkında olduğunu gösteren ifadelerle "sizin için çok zor ve üzücü bir dönem" iletişimi başlatmak ve yargılamaktan kaçın-

mak,

2. Ailenin, inkar, kırgınlık, suçluluk duygularını ifade etmelerine ve ağlamalarına izin vermek,
3. Kaybı kabullenmeleri için gerçeği uygun zamanda anlatmak,
4. Annenin bakım gereksinimlerini karşılamak,
5. Asılsız yaklaşımlardan kaçınmak, gerçeği anlamalarına yardım etmek,
- 6.. Yaşadıkları duygu ve davranışların kayba normal reaksiyonlar olduğunu anlatmak,
7. Daha önce kullandıkları başarılı baş etme yöntemlerini saptamak ve tekrar kullanmalarını sağlamak,
8. Ailenin durumunu değerlendirebilmek için açık uçlu sorular sormak, yargılamaktan kaçınmak, aktif dinleme yöntemlerini kullanmak,
- 9- Ailenin yanında olmak, onları yalnız bırakmamak ve deneyimlerini paylaşmak,
10. Ailenin yanlarında olmasını istediği yakını ve arkadaşları olup olmadığını sormak, gerekirse onlarla iletişim kurmalarına yardım etmek ve bu kişilerin ziyaretine izin vermek,
11. Ailelerin güçlü yönlerini açığa çıkarmak,
12. Gerekli ise psikiyatri uzmanlarından konsültasyon istemek, sevk etmek.

**Hemşirelik Teşhisi:** Fetal kayıp yaşayan ailelerin hakları konusunda bilgi eksikliği.

**Amaç:** Ailenin hakları konusunda bilgi sahibi olmalarını sağlamak.

**Girişimler:**

1. Bebeğin ve kendilerinin hakları hakkında kapsamlı bilgi vermek,
2. Bu hakları kullanmaları için uygun şartları sağlamak,
3. Haklarla ilgili broşür, kitap varsa onlara ulaştırmak,
4. Karar vermeleri için uygun zaman ve ortamı yaratmak.

**Hemşirelik Teşhisi:** Ailenin bebeği görmek ve tutmak istemeleri.

**Amaç:** Bu istemlerini yerine getirmek.

**Girişimler:**

1. Eğer istiyorlarsa aileye göstermek ve tutmalarına, birlikte olmalarına izin vermek, uygun ortama hazırlamak, bebeği hazırlamak ve mahremiyetlerine saygı göstermek,
2. Bebeğin hatıra olabilecek eşyalarını ailesine vermek,
3. İsterse ailenin resim çekmesine izin vermek,
4. Bebeğe isim verme istemelerine saygı göstermek.

**Hemşirelik Teşhisi:** Ailenin bebeğe inançlarına göre sünnet, vaftiz ve cenaze töreni yapmak istemeleri.

**Amaç:** Ailenin inançlarına göre tüm törenlerin gerçekleşmesini sağlamak.

**Girişimler:**

1. Törenler konusunda karar vermeleri için ailelere zaman tanımak, bu kararlar üzerinde yoğunlaşmalarını sağlamak,
2. Organizasyon için gerekli olanakları sağlamak (din adamı, ortam vs.),
3. Deneyimsiz olmaları halinde danışmanlık almalarını sağlamak,
4. Yenidoğanı törenlere hazırlamak.

**Hemşirelik Teşhisi:** Ailenin duygularını ifade etmede güçlük yaşaması olasılığı.

**Amaç:** Duygularını ifade etmelerini sağlamak.

**Girişimler:**

1. Olumlu ve terapötik ilişkiyi başlatmak,
2. Duygularını ifade etmelerine ve ağlamaları na izin vermek,
3. Duygularının ve davranışlarının kayba normal reaksiyonlar olduğunu açıklamak,
4. Ailenin durumunu değerlendirebilmek için açık uçlu sorular sormak, yargılamamak, aktif dinleme tekniklerini kullanmak,
5. Onların yanında olmak, yalnız bırakmamak, deneyimlerini paylaşmak.

**Hemşirelik Teşhisi:** Ailenin agresif davranması, depresyona girme, benlik duygularının olumsuz etkilenmesi, kişilerarası ilişkilerinin ve aile içi ilişkilerinin bozulması, kendilerine zarar verme olasılığı.

**Amaç:** Depresyonu, agresif davranmalarını, kişilerarası ve aile içi ilişkilerinin bozulmasını, kendilerine zarar vermelerini önlemek ve benlik saygısının devamını sağlamak.

**Girişimler:**

1. Ailenin destek sistemlerini kullanmasını sağlamak (dini inançlar, başa çıkma yöntemleri, destek olacak akraba ve arkadaş),
2. Destek sistemlerini kullanması için olanaklar yaratmak,
3. Aileyle birlikte olmak, onları yalnız bırakmamak, deneyimlerini paylaşmak,
4. Yeterli bakım almalarını sağlamak ve onların bunu bilmesini sağlamak,
5. Gerektiğinde uygun tedaviyi hekim direkti fiyle yapmak,
6. Kaybın neden, nasıl olduğunu anlatmak ve yapılan girişimler hakkında bilgi vermek,
7. Duygu ve davranışlarının kayba karşı normal reaksiyonlar olduğunu anlamalarına sağlamak,

8. Daha önce kullandıkları başa çıkma yöntemlerini irdelemek ve başarılı olanlarını kullanmalarını sağlamak,
9. Durumlarını analiz etmek için açık uçlu sorular sormak, yargılamaktan kaçınmak, aktif dinleme yöntemlerini kullanmak,
10. Destek olabilecek kişilerin ziyaretine olanak yaratmak,
11. Yıkıcı davranışlara sınır koymak.

**Hemşirelik Teşhisi:** Uyku, aktivite ve dinlenme dengesinin bozulması olasılığı.

**Amaç:** Uyku, aktivite ve dinlenme dengesini tekrar sağlamak.

**Girişimler:**

1. Aile planlaması yöntemleri, başarı oranları, kimlerin hangi yöntemleri kullanabileceği hakkında bilgi vermek,
2. Yararlanabilecekleri aile planlaması merkezleri hakkında bilgi vermek,
3. Anneyi jinekolojik kontrollere gitmesi konusunda bilgilendirmek.

**Hemşirelik Teşhisi:** Bir sonraki bebeği veya gebeliği hakkında endişe duyma olasılığı.

**Amaç:** Ailenin bundan sonraki gebeliklerde oluşabilecek riskleri bilmelerini sağlamak.

**Girişimler:**

1. Aileye genetik danışmanlık hakkında bilgi vermek.
2. Danışmanlık alabilecekleri merkezler konusunda bilgi vermek.

**Hemşirelik Teşhisi:** Ailenin ev ortamında perinatal kayıpla başa çıkamaması olasılığı.

**Amaç:** Aileyi kayıp öncesi dönemdeki denge durumuna getirmek.

**Girişimler:**

1. Rahatlama egzersizlerini öğretmek,
2. Destek olacak arkadaş, yakınlarından ve gerekirse sağlık bakımı verenlerden yardım almasını sağlamak,
3. Kayıp yaşayan bireylerle bir araya gelmelerini sağlamak (destek grupları),
4. Eve ziyaret yaparak veya en azından telefonla durumlarını değerlendirmek,
5. Evde gelişebilecek enfeksiyon ve kanama olasılıkları konusunda anneyi eğitmek, belirtiler açısından kendini gözlemlemesi gerektiğini ve bunları saptadığında hastaneye başvurması gerektiğini öğretmek (7,8,13).

**KAYNAKLAR**

1. Birol L: Hemşirelik Süreci, Etki Matbaacılık, İzmir, 1997.
2. Kavanaugh, K: Parents experience surrounding the death of a newborn whose birth at the margin of viability, JOGNN,

- 26: 1, 1997.
3. Turgay M: Bir Kriz Dönemi Olarak Yüksek Riskli Hamilelik ve Doğumun Psikolojik Açısından Değerlendirilmesi, Psikoterapötik Müdahaleler, Yayınlanmamış Doktora Ders Notları, İstanbul, 1994.
  4. Velioglu P, Pektekin Ç, Şanlı T: Hemşirelikte Kişilerarası İlişkiler, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları no: 497, Eskişehir, 1991.
  5. Karanisoğlu H: Abortus Öncesi ve Sonrası Hasta Bakımında Hemşirenin Rolü, Hemşirelik Bülteni, 3: 14, 1989.
  6. Kutlu Y: Durumsal Kriz Yaşayan Ailelerin Sorunla Başa Çıkma Yolları ve Hemşirelik Bakımının Etkinliğinin Araştırılması, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul, 1995.
  7. Kutlu Y, Dinç Sever A: Kriz ve Krizdeki Bireylere Hemşirelik Yaklaşımı, Yayınlanmamış Doktora Ders Notları, İstanbul, 1991.
  8. Çavuşoğlu, H: Kronik ve Ölümcül Hastalık Kavramları ile Hemotolojik ve Onkolojik Sorunları Olan Çocuk ve Hemşirelik Bakımı, Hürbilek Matbaacılık, Ankara, 1992.
  9. Primeau MR, Lamb JM: When a baby dies: **rights** of the baby and parents, JOGNN, 24: 3, 1995.
  10. Taşkın L: Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara, 1997.
  11. Kübler E Ross: Yaşamın Son Günleri, Çeviri Editörü: Gülşen Terakye, Hürbilek Matbaacılık, Ankara, 1992.
  12. Kavaklı A, Pek H, Bahçecik N: Çocuk Hastalıkları Hemşireliği, Alemdar Ofset, İstanbul, 1995.
  13. Bobak J: Essentials of Maternity Nursing, Mosby Years Book, St. Louis, 1991.
  14. Başer G, Yiğit R: Hemşirelerin Çocuk ve Ailesinin Ölüm Sürecine Hazırlaması, Türk Hemşireler Dergisi, 17: 1, 1997.

*Derleme*

# Türk Toplumunda Sık Görülen Kalıtsal Hastalıklarda PCR Tekniğine Dayalı DNA Tanı Yöntemlerinin Geliştirilmesi ve Servis Olarak Sunulması

Sibel KANTARCI, Serpil ERASLAN, KYahya LALELİ  
Düzen Laboratuvarlar Grubu, Moleküler Genetik Bölümü, İstanbul-Türkiye

Genetik hastalıklar, dünyada olduğu kadar, ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Bu tür hastalıkların, bireylerle sınırlı kalmayıp, kuşaktan kuşağa aktarılma riskinin olması ve çoğunun kesin tedavisinin bulunmaması, bu sorunun temel nedenlerini oluşturur. Klinik olarak tanımlanmış genetik hastalıkların topluma ve hasta ailelerine getirdiği maddi ve manevi yük ise küçümsenmeyecek boyuttadır. Bununla birlikte, kalıtım şeklinin bilinmesi, ailede olası ve kesin taşıyıcıların saptanması ve doğacak olan çocukta aynı hastalığın ortaya çıkıp çıkmayacağını araştırılması, özellikle kesin tedavisi olmayan hastalıkların önlenmesi için günümüzde izlenebilecek tek yoldur.

Genetik hastalıklar, bireyin kalıtım materyalinde meydana gelen kalıcı olumsuz değişiklikler ile ortaya çıkar. Bu değişiklikler, sitogenetik yöntemlerle tespit edilebilen, yapısal veya sayısal kromozom anomalilerinin yanı sıra, sadece moleküler DNA analiz sistemleri ile tespit edilebilen ekson delesyon/duplikasyon, mikro delesyon/duplikasyon, substitüsyon, inversiyon, insersiyon gibi mutasyonlardan kaynaklanabilir. Genetik bilimindeki bilgilerin her geçen gün artması, kalıtım materyalinin kolay incelenmesini sağlayan güçlü teknolojilerin gelişmesini sağlamaktadır. Bu gelişmeler çerçevesinde, dünyada, bu tür hastalıklardan etkilenen bireyler ve ailelerine yardımcı olmak amacı ile, genetik danışma merkezleri ve genetik laboratuvarları kurulmaktadır. Ülkemizde de, genetik analiz sistemlerinin üniversitelerin araştırma grupları tarafından etkin olarak kullanılır hale getirilmesi ile birlikte, genetik tanı yöntemlerinin servis ola-

rak sunulması konusunda önemli adımlar atılmaktadır.

Türkiye de sık görülen kalıtsal hastalıklar için etkili bir moleküler DNA analiz programının oluşturulması amacı ile, Boğaziçi Üniversitesi Biyoloji Bölümü\* ve Düzen Laboratuvarlar Grubu 1993 yılında ortak bir proje başlattı. Proje, üniversite laboratuvarında kullanılan rutin DNA analiz yöntemlerinin, ülkemizde ilk defa özel bir laboratuvar bünyesinde uygulanmasını sağladı. Proje süresince, Duchenne/Becker kas distrofisi (DMD/BMD), hemofili A, hemofili B, kistik fibroz (CF),  $\beta$ -talasemi ve orak hücre anemisi (SCA) hastalıklarında, polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction : PCR) tekniğine dayalı DNA tanı yöntemleri ile ilgili uygulamaların aktarılması ile, İstanbul Düzen Laboratuvarı Moleküler Genetik Bölümü kuruldu. 1996 yılında sonlanan proje döneminden sonra bölümümüz, sırası ile, Faktör V Leiden, Spinal Musküler Atrofi (SMA), ve akondroplazi (ACH) hastalıklarını da çalışma kapsamına aldı. Şubat 1996-Şubat 1999 tarihleri arasında 76 faktör V Leiden, 73  $\beta$ -talasemi, 46 CF, 42 DMD/BMD, 9 hemofili A, 9 SMA, 4 SCA, 3 hemofili B ailesi olmak üzere toplam 266 aile mutasyon belirleme veya bağlantı analizi isteği ile bölümümüze başvurdu. Çalışma süresince, prenatal tanı isteyen 31 aileye toplam 33 prenatal tanı verildi.

Bölüm, mevcut çalışmalarının yanı sıra, Kasım 1998 tarihinden itibaren araştırma çalışmalarına da başladı. Bu çalışmalar arasında, rutin DNA analizleri sonucunda mutasyon bulunamayan ailelerde,

Taht/ma Adresi: Simel Kantarcı  
Düzen Laboratuvarlar Grubu, Moleküler Genetik Bölümü, İstanbul

(\*B.Ü. Biyoloji Bölümü'nün adı 1996 yılında Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü olarak değişti.)



bilinmeyen mutasyonların araştırılması için uygun DNA analiz tekniklerinin geliştirilmesi ve Infantil polikistik böbrek hastalığı (otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı; ARPKD) ailelerinin haplotip analizi yer almaktadır.

### AMAÇ VE UYGULAMA

İstanbul Düzen Laboratuvarı Moleküler Genetik Bölümü'nün amacı, Türkiye'de sık görülen kalıtsal hastalıklar için etkili bir moleküler tanı programı uygulamaktır. Bu uygulama sırasında göz önünde bulundurulması gereken ve üç ana başlık altında toplayabileceğimiz kriterler vardır.

1. Hasta kabul işlemleri : Aile, çalışma için kabul edilmeden önce, tanıyı koyan ve aileyi bize gönderen doktor ve/veya merkez ile görüşülerek, aile ağacı, hasta birey ve gerektiği durumlarda diğer aile bireylerinin klinik/laboratuvar bulguları ile ilgili bilgilerin alınması.
2. Çalışma planının belirlenmesi: Çalışma şekli (mutasyon tespiti ile tanının doğrulanması, direkt veya indirekt yöntemler ile taşıyıcılık tanısı veya prenatal tanı) belirlenmelidir. Mutasyon ve polimorfizmlerin analiz metodları ve süreleri farklı olabilir. Buna bağlı olarak analiz bitiş süresi belirlenir.
3. Sonuç bildirme : Analiz sonuçları ile ilgili rapor hazırlanarak, aileye herhangi bir yorum yapılmadan, ilgili doktor ve/veya merkeze iletilir.

Kalıtsal hastalıkların tanısında kullanılan DNA analiz tekniklerinin uygulanması sırasında, analizi yapılan hastalık ile ilgili genetik mekanizmaların iyi bilinmesinin önemi büyüktür. Bölümümüzde çalışılan kalıtsal hastalıkları, kalıtım patemlerine göre üç grupta toplamaktayız.

**A. Otozomal Resesif Kalıtım Gösteren Hastalıklar** : Somatik kromozomlar üzerinde bulunan ve resesif kalıtım paterni gösteren genler yolu ile, bir kuşaktan diğerine aktarılırlar. Cinsiyet kromozomları üzerinde olmadıkları için, hastalık fenotipinin ortaya çıkma olasılığı, kız ve erkek çocuklarda eşittir. Taşıyıcı bir anne babadan olacak bütün çocukların %25 inin hasta, %50 sinin ise taşıyıcı olma riski vardır. Hastalığa neden olan mutasyonların çeşitleri ve görülme sıklıkları etnik farklılıklar gösterebilir. Akriba evlilikleri, bu tür hastalıkların ortaya çıkma olasılığını arttıran, önemli bir faktördür.

**Kistik Fibroz (CF):** CF beyaz ırkta sıklıkla rastlanan ve otozomal resesif geçiş gösteren en ciddi kalıtsal hastalıklardan biridir. CF, tüm etnik gruplarda ve coğrafik bölgelerde görülür. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa popülasyonlarında daha sık rastlanır. Bu popülasyonlarda her 1900-3700 ki-

şiden bir tanesi CF'lidir ve her 25 kişiden birisinin CF taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (1). Kistik fibroz dış salgı bezlerinde klor iyonu taşınmasını düzenleyen "kistik fibroz hücre zarından geçiş düzenleyici protein" (cystic fibrosis transmembrane conductance regulatory protein : CFTR) olarak bilinen proteinin yapısal bozukluğundan kaynaklanır. Hastalığa, 7q31-32 kromozom bölgesine lokalize olan CFTR geninde meydana gelen değişik mutasyonlar neden olur. CFTR geni üzerinde şimdiye kadar 700'den fazla mutasyon tespit edilmiştir (2).

Hastalık belirtileri tüm dış salgı bezlerinde görülür. Kronik akciğer hastalıkları, pankreatik dış salgı yetersizliği gibi belirtilerin yanı sıra, etkilenmiş bireylerin ter elektrolit değerleri oldukça yüksektir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, infertilite olgularında, özellikle CBAVD (conjenital bilateral absence of vas deferens) vakalarının büyük bir bölümünde, durumun CFTR geninde meydana gelen mutasyon ve/veya varyasyonlardan kaynaklandığını ortaya koymuştur (3, 4).

CF, Türk toplumunda da sık görülen bir hastalıktır. Toplumumuzda, bugüne kadar tespit edilen 20'ye yakın mutasyondan en sık görüleni, yaklaşık %16'lık bir frekans ile, (F508 dir (5).

***β-talasemi:*** Hemoglobin (Hb) iki α- ve iki β-globin zincirinden oluşan tetramerik bir proteindir. Akdeniz anemisi veya Cooley anemisi olarak bilinen p-talasemi, P-globin zincirinin sentezlenmesi veya yetersiz sentezlenmesi sonucu ortaya çıkan bir hemoglobinopatidir (6). Akdeniz kıyılarındaki ülkelerden başlayarak uzak doğuya kadar uzanan kuşak içinde bulunan ülkelerde (İtalya, Yunanistan, Hindistan, Güney Çin gibi) çok sık görülür. Hastalığın ortaya çıkmasına, 11. kromozomun kısa kolu üzerine lokalize olan P-globin geninde meydana gelen mutasyonlar neden olur. Dünyada bugüne kadar belirlenmiş 180'den fazla P-talasemi mutasyonu vardır (7).

β-talaseminin kesin tedavisi olmadığı için taşıyıcıların belirlenmesi önemlidir. Buna yönelik olarak yapılan kan sayımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) değerlerinin düşmesi, periferik yaymada mikrositoz görülmesi ve hemoglobin elektroforezi sonucunda HbA<sub>2</sub> değerinde görülen artış, önemli kriterlerdir. Taşıyıcı olduğu belirlenen ebeveynlerde yapılan moleküler analiz, taşıyıcılık genotipini çoğu zaman ortaya koyar ve dolayısı ile, prenatal tanıya olanak sağlar.

Türkiye genelinde, hastalık geninin frekansı ortalama %2'dir; fakat bu frekans bölgesel farklılık gösterebilir (8). Genetik araştırmalar, çok değişik etnik grupların bir arada yaşadığı ülkemizde şimdiye kadar 40'ın üzerinde mutasyon olduğunu gös-

terdi. Bu mutasyonlardan en sık görülen IVS-I-110'un frekansı toplumumuz için %40.1'dir (9).

$\beta$ -globin geninde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanan ve  $\beta$ -talasemi çalışmaları sırasında incelenen diğer hemoglobinopatiler, hemoglobinin S (HbS) ve hemoglobinin C (HbC) dir.

**Orak hücre anemisi (SCA; HbS) :**  $\beta$ -globin zincirinin yapısal değişikliği sonucu ortaya çıkan bir hemoglobinopatidir. Eritrosit morfolojisinin bozulması orak şeklini almasına neden olur. Bu eritrositler mikrosirkülasyonda vazos-oklüzyon ve kronik hemoliz meydana getirirler. Hasta veya taşıyıcılarda, HbA1 değeri düşük ve HbS değeri yüksektir. HbS fenotipine, p-globin zincirinin 6. amino asidi olan glutamik asidin valine dönüşmesine neden olan bir nokta mutasyonu yol açar (6).

**Hemoglobin C (HbC):** Dünyada HbS'ten sonra en sık görülen hemoglobin varyantıdır. Eritrositlerde kristalleşen yapıların oluşmasına sebep olur ve homozigot HbC veya HbC/p-talasemi birleşik heterozigotlarda anemi durumu ve dalak büyümesi oluşur. HbC fenotipine, p-globin zincirinin 6. amino asidi olan glutamik asidin lizine dönüşmesine neden olan bir nokta mutasyonu yol açar (6).

**Spinal müsküler atrofi (CSMA) :** Omurilikte bulunan anterior boynuz hücrelerinde meydana gelen bir hastalıktır. Bu hastalar yürüme, baş ve boynu sabit tutma, yutma gibi istemli kas hareketlerini güç yaparlar. Klinik olarak belirlenmiş üç tipi vardır:

- SMA Tip I (Werdnig-Hoffmann Hastalığı): SMA'nın en ağır formudur. Etkilenmiş bireylerin çoğu doğumlarını takip eden ilk altı ay içinde, bir kısmı da iki yaş öncesi ölürlere (10).

- SMA Tip II : SMA'nın kronik formudur. Etkilenmiş bireyde belirtiler iki yaşından önce başlar ve tanı bu yaşlarda rahatlıkla konulabilir. Yürüme yi öğrenmeleri mümkündür fakat zayıf göğüs kasları yüzünden çabuk yorulurlar (11).

- SMA Tip III (Kugelberg-Welander Hastalığı) : SMA'nın hafif formudur. Belirtiler, iki yaş civarında ortaya çıkabileceği gibi, daha ileri yaşlarda da görülebilir (12).

SMA hastalarının çoğu, hayatlarının ilerleyen yıllarında solunum yolu yetersizliği veya enfeksiyonlarına bağlı komplikasyonlar yüzünden hayatlarını kaybederler.

Özellikle SMA tip II ve III hastalarında, kreatin fosfokinaz (CPK) değerlerinin serumda yükselmesi, elektromyografi (EMG) ve kas biyopsi sonuçları hastalık tanısını destekleyen önemli kriterlerdir.

Moleküler çalışmalar, SMA fenotipi ile bağlantılı görülen ve 5ql 1.2-13.3 kromozom bölgesine haritalanan 500 kilobazlık (kb) bir DNA bölgesinin, invert duplike halde bulunduğunu gösterdi (13, 14). 1995 yılında bu bölgeden birkaç gen izole

edildi. Bunlardan bir tanesi "survival motor neuron" (SMN) denilen, birbirine yüksek homoloji gösteren sentromerik (SMNc) ve telomerik (SMNt) iki kopyası olan gendir (15). SMA hastalarının %97'sinin SMNt geninde homozigot ekson delesyonları görülür. SMNc'de meydana gelen delesyonların hastalık fenotipine etkisi olmadığı düşünülmektedir. İzole edilen bir diğer gen, "neural apoptosis inhibitory protein" (NAİP) geni olarak isimlendirilir (16). SMA tip I hastalarının %67'inde, SMA tip II ve III hastalarının %24'ünde NAİP gene ait ekson delesyonları tespit edilmiştir. Dünyada, SMA hastalığının moleküler mekanizması ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Türk toplumunda yapılan çalışmalarda SMNt delesyon frekansının %85-90 arasında olduğu tespit edildi (17).

**Faktör V Leiden :** Aktive protein C (APC), antikoagulant özelliğe sahip bir serin proteazdır. Normal homeostaz sırasında APC faktör Va ve VIIIa'nın proteolitik inaktivasyonunu sağlayarak kanın pıhtılaşmasını sınırlar. Tromboz hastalarının yaklaşık %50'sinde, APC antikoagulant cevaba karşı bir rezistans olduğu bilinmektedir (APC rezistans)(18). APC rezistans fenotipinin, büyük oranla faktör V geninde meydana gelen bir nokta mutasyonuna (1691 G→A substitüsyonu; FVQ506) bağlı olduğu bulunmuştur, (19). Faktör V Leiden olarak isimlendirilen bu mutasyonu homozigot veya heterozigot olarak gösteren bireylerde APC rezistansına bağlı tromboz olaylarının fazla olduğu bilinmektedir.

**5. İnfantil Polikistik Böbrek Hastalığı (ARPKD) :** Otozomal resesif-polikistik böbrek hastalığı (ARPKD), en genel kalıtsal renal kistik hastalıklarından biridir. Rapor edilen insidansı canlı doğumlarda 1:6.000 (Amerika raporlarında) - 1:40.000 (Avrupa literatürlerinde)'dir. Tüm veriler dikkate alınca muhtemel insidans canlı doğumlarda 1-2:10.000'dir (20, 21).

ARPKD, birçok çocuk vakada ölüme sebep olduğu için, hasta çocuğu olan ailelerde prenatal tanıya büyük bir istek vardır. ARPKD'in fetal ultrason ile prenatal tanısı (hatta doğumda oldukça genişlemiş böbreğe sahip vakalarda bile) genellikle 22. gebelik haftasından önce mümkün değildir. Hafif manifestasyonu olan vakalarda ultrason ile prenatal tanı imkansız olabilir. ARPKD lokusunun öp'nin proksimaline haritalanması, riskli ailelerde haplotipe dayalı prenatal tanıya imkan verdi (22). Bu hastalıktan sorumlu olan gen henüz klonlanmadığı için taşıyıcılık tanısı ve prenatal tanıda henüz mutasyon analizi yapılamamaktadır. Prenatal tanı isteyen ailelerde başvurunun kabulü için gereken kriterler;

- Karakteristik ultrasonografik işaretli tipik klinik işaretlerin manifestasyonu

- Aşağıda belirtilen kriterlerden en az birinin varlığı, ebeveynlerde ultrason incelemesi sonucunda renal kistin olmayışı - hepatik fibrozun klinik işaretleri veya histopatolojik kanıtı  
en az bir hasta kardeşte ARPKD'in patolojik anatomik kanıtı ebeveynlerin akraba olması (23).

**B. Otozomal Dominant Kalıtım Gösteren Hastalıklar:** Somatik kromozomlar üzerinde bulunan ve dominant kalıtım paterni gösteren genler yolu ile, bir kuşaktan diğerine, cinsiyet farkı gözetmeksizin aktarılırlar. Mutasyonun hem homozigot hem de heterozigot formlarında hastalık görülür. Homozigot mutant bireylerde klinik tablo daha ağırdır. Her iki ebeveynin heterozigot olduğu durumlarda, çocukların %25'nin homozigot mutant, %50'sinin ise heterozigot olma riski vardır. Ebeveynlerden sadece birinin heterozigot olması durumunda, çocukların %50'sinin heterozigot olma riski vardır.

**Akondroplazi :** Kemik gelişiminde meydana gelen aksaklıklara bağlı olarak ortaya çıkan cüceliktir. Hastalığın, doğumda klinik ve radyolojik olarak rahatlıkla tanısı konulur. Hastalık, kısa ekstremiteler, çıkık bir alın ve basık burun köküne sahip büyük bir baş ve iskelet sistemi anomalileri ile karakterize edilir. Hastalığın görülme frekansı bütün toplumlarda yaklaşık 1/26000'dir (24). Akondroplazi vakalarının yaklaşık %95'inde olaya, 4p16.3 kromozom bölgesine lokalize olan, fibroblast büyüme faktör reseptörü-3 (FGFR-3) geninde meydana gelen bir mutasyon (1138G→A substitüsyonu) yol açar. Özellikle, homozigot mutant bireylerde klinik tablonun çok ağır seyretmesi ve doğumdan bir süre sonra ölümlü sonuçlanması, moleküler düzeyde prenatal tanının önemini artırır.

**C. X'e Bağlı Resesif Kalıtım Gösteren Hastalıklar:** X kromozomu üzerinde bulunan ve resesif kalıtım paterni gösteren genler yolu ile, taşıyıcı anneden erkek çocuğa aktarılırlar. Bazı durumlarda, hastalık anne taşıyıcı olmadığı halde ortaya çıkabilir. Taşıyıcı bir anneden doğacak olan erkek çocuğun etkilenmiş olma ihtimali %50'dir. Kız çocukları ise aynı oranda hastalığın taşıyıcısı olabilirler. Ak raba evliliklerinin hastalığın ortaya çıkma frekansına etkisi yoktur. Hastalığa sebep olan mutasyonların çeşitleri ve frekansları çoğu zaman etnik farklılıklar göstermez.

**Duchenne/Becker Kas Distrofisi (DMD/BMD):** DMD/BMD, kas hücrelerinin iç membran yapısında bulunan distrofin proteininin yapısal bozuklarından kaynaklanan bir kas hastalığıdır. Distrofin proteininin fonksiyonu, yapısal özellikleri ve diğer proteinler ile olan ilişkileri ko-

nularında yapılan çalışmalar hala devam etmektedir. Bununla birlikte, araştırmalar, bu proteinin eksikliğinin, kas hücre membranının stabilitesini bozduğunu göstermektedir. Buna bağlı olarak tahrip olan kas dokusu, zamanla yerini yağ dokusuna bırakır. Her 3300 erkek doğumda bir görülen DMD, ağır bir fenotipe sahiptir. Hastalık belirtileri 2-5 yaş arasında, yürüme, merdiven çıkma, oturup-kalkmada güçlük ile başlar ve zaman içinde daha da ağırlaşır. Etkilenen bireyler 18-20 yaş arasında kalp veya akciğer yetmezliğine bağlı komplikasyonlar sebebi ile ölürlür (25, 26).

Hasta serumunda, kreatin fosfokinaz (CPK) ve laktik dehidrogenaz (LDH) değerlerinin yükselmesi, elektromyografi (EMG) ve kas biyopsi sonuçları hastalık tanısını destekleyen önemli kriterlerdir.

BMD ise, DMD nin allelik, hafif bir formudur ve daha ender görülür. Hastalığa, distrofini kodlayan ve Xp21 kromozomuna lokalize olmuş gen bölgesinde meydana gelen mutasyonlar sebep olur. Olguların, %50-60'ında hastalık etkeni olan mutasyon, ekson delesyonlarıdır (27). Duplikasyonlar vakalarında sadece %6'sında görülür (28). Geri kalan durumlarda hastalık etkeni nokta mutasyonlarıdır. DMD/BMD mutasyon çeşitleri ve frekansları etnik varyasyon göstermez.

2.5 mega bazçiflik (Mbç) uzunluğu ile, distrofin geni insan genomunun, bugüne kadar izole edilmiş olan en büyük genidir. Bu özelliği dolayısı ile gen içi rekombinasyon riski oldukça fazladır. İndirekt analiz (bağlantı analizi) kullanımı sırasında, rekombinasyon olasılığı, göz önünde bulundurulması gereken faktörlerden biridir.

**Hemofili A ve Hemofili B :** Her iki hastalık gebunda da, kanın pıhtılaşmamasına bağlı olarak hayatı komplikasyonlar meydana gelir. Hemofili A, pıhtılaşma zincirinde rolü olan ve Xq28 kromozom bölgesine lokalize genin kodladığı faktör VIII proteinine, hemofili B ise yine aynı zincirde fonksiyonel olan ve Xq27 kromozom bölgesine lokalize genin kodladığı faktör IX proteinine ait gen bölgelerinde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanır (29, 30). Toplumda görülme frekansları, sırası ile, 1/5000-10000 ve 1/30000'dir. Her ikisinde de saptanmış mutasyonlar olmasına karşın ilginç bir şekilde bu mutasyonların aileye özel olduğu anlaşılmış dolayısı ile hastalarda direkt mutasyon analizi ile tanıya gidilmesi zorlaşmıştır (31, 32). Dolayısı ile, şu anda bu hastalıklar için araştırma bazında uygulanan mutasyon tarama tekniklerinin dışında, rutin olarak en sık uygulanan metod, gen içi ve gen dışı markörler kullanılarak yapılan bağlantı analizidir.

Bununla birlikte, hemofili A olgularında ağır fenotipe yol açan, faktör VIII geninin 22. intron bölgesinin (İnt22h) inversiyon mutasyonuna oldukça sık rastlanmaktadır.

Bütün bu hastalıklarda, mutasyonun, belirlendiği durumlarda taşıyıcılık tanısı ve prenatal tanı %100 kesinlikle verilebilir. Bununla birlikte ailede kalıtılan mutasyon tespit edilememişse, taşıyıcılık tanısı ve prenatal tanı ancak bağlantı analizi ile yapılabilir.

Bölümümüzde çalışılan bütün hastalıklarda, analizini yaptığımız mutasyonların ismi, her bir mutasyonun toplum frekansı ve analiz yöntemleri Tablo 1'de verilmiştir. Mutasyon tespit edilemeyen ailelerde yapılan bağlantı analizi sırasında kullanılan markörlerin isimleri ise Tablo 2'de yer almaktadır.

### KALITSAL HASTALIKLARIN MOLEKÜLER TANISINDA KULLANILAN TEKNİKLER

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) DNA'nın bir bölümünü in vitro ortamda çoğaltıp, maniple edilir hale getirmek için kullanılan hızlı bir yöntemdir. PCR'ın kullanım alanı gittikçe artmaktadır. Bu yöntem, genetik hastalıklarda, DNA'da mevcut mutas-

yonların ve polimorfizmlerin bulunmasında; enfeksiyon hastalıklarında patojen organizmalara ait DNA'nın veya RNA'nın varlığını ve miktarını göstermede büyük kolaylık sağlar. PCR tekniği, DNA'nın istenilen bölgesinin, 20-30 bazlık spesifik oligonükleotid primerler kullanılarak, ısıya dayanıklı bir DNA polimeraz olan Taq DNA polimeraz enzimi ile çoğaltılmasına dayanır. PCR, diğer analiz sistemlerine geçmek için hızlı ve duyarlı bir ara metod olarak kabul edilir.

Bölümümüzde kullanılan analiz sistemleri iki ana başlık altında toplanır. Bunlar Doğrudan Analiz ve İndirekt Analiz (Bağlantı Analizidir. Bu analiz sistemleri, kendi içlerinde gruplara ayrılır.

#### A. Doğrudan Analiz (bilinen mutasyonların taranması)

##### 1. PCR sonrası doğrudan inceleme

a. Çoklu gen amplifikasyon sistemleri (MI, Mil) : DMD/BMD hastalarının delesyon analizlerinde kullanılan primer mbderidir. Hastalığa neden olan delesyonların, 2500 kilo bazlık distofin geninin iki ayrı bölgesinde lokalize olduğu saptan-

Tablo 1. Moleküler Genetik Birimi'nde Rutin Çalışma Kapsamında Olan Mutasyonlar

Hastalık ismi	Kalıtım Şekli	Mutasyon ismi	Mutasyon çeşidi	Türk popülasyonunda görüme frekansı (%)	Kullanılan yöntem		
DMD/BMD CF	X'e bağlı resesif Otozomal resesif	ekson delesyonu	Makro delesyon	50-60	MI ve MII PCR		
		ΔF508	Mikro delesyon	15.38	Heterodupleks		
		1677delTA	Mikro delesyon	5.13	Heterodupleks		
		W1282X	Substitüsyon	1.28	REA		
		N1303K	Substitüsyon	1.28	REA		
		V520F	Substitüsyon	?	REA		
		S549X	Substitüsyon	?	REA		
		R560T	Substitüsyon	?	ASO		
		G542X	Substitüsyon	2.56	ASO		
		R349X	Substitüsyon	?	REA		
		2083AA→G	Substitüsyon	4.91	Heterodupleks		
		2043delG	Mikrodelesyon	1.64	Heterodupleks		
		CFTR-2,3 del (ekson 2 ve 3 delesyonu)	Mikrodelesyon	?	Direkt PCR		
		β-talasemi	Otozomal resesif	5T varyasyonu	T insertion	?	ARMS (infertilite)
				IVS+110	Substitüsyon	40.1	ARMS, RDB
IVS-H	Substitüsyon			5.1	ARMS, RDB		
IVS-I-5	Substitüsyon			1.1	ARMS, RDB		
IVS+6	Substitüsyon			10.1	ARMS, RDB		
IVS+116	Substitüsyon			0.2	REA		
IVS-II-1	Substitüsyon			4.9	ARMS, REA, RDB		
IVS-II-745	Substitüsyon			5.1	ARMS, REA, RDB		
Cd39	Substitüsyon			3.8	REA, RDB		
FSC-5	Mikro delesyon			2.1	REA, heterodupleks, RDB		
FSC-6	Mikro delesyon			0.6	REA, heterodupleks, RDB		
FSC-8	Mikro delesyon			5.5	Heterodupleks, RDB		
FSC8/9	İnseriyon			1.2	Heterodupleks, RDB		
HbS	Substitüsyon			4.4	REA, RDB		
HbC	Substitüsyon			?	RDB		
-87	Substitüsyon	0.8	RDB				
-30	Substitüsyon	3.1	ARMS				
Faktör V eksikliği	Otozomal resesif	FV-Leiden	Substitüsyon	-	REA		
SMA	Otozomal resesif	SMN1 ekson 7-8 del.	Makro delesyon	85	REA		
		NAIP ekson 5-6 del.	Makro delesyon	15	İkili mutipleks PCR		
Akondroplazi	Otozomal dominant	1138 G→A/C	Substitüsyon	90-98	REA		

Tablo 2. Moleküler Biyoloji Ünitesi'nde Rutin Çalışma Kapsamında Kullanılan Bağlantı Analiz Markörleri

Hastalık ismi	Kalıtım Şekli	Polimorfizm İsmi (Markör İsmi)	Markör Tipi		
DMD/BMD CF	X'e bağlı resesif	PERT87.8/Taq I	RFLP		
		PERT87.15/Xmn I	RFLP		
		PERT87.15/Bam HI	RFLP		
		I 38/Taq I	RFLP		
		5'DYS I	VNTR		
		5'DYS II	VNTR		
		5'DYS III	VNTR		
		Str 44	VNTR		
		Str 45	VNTR		
		Str 49	VNTR		
		Str 50	VNTR		
		3' (CA) <sub>n</sub>	VNTR		
		Hemofili A	X'e bağlı resesif	Intron 19/Hind III	RFLP
				St 14	VNTR
Intron 13	VNTR				
Hemofili B	X'e bağlı resesif	Intron 22	VNTR		
		Intron d/Taq I	RFLP		
CF	Otozomal resesif	+8kb3'/Hha I	RFLP		
		Intron α/Dde ±50bp insersiyon	RFLP		
		1540A→G/Hph I	RFLP		
		IVS8 (CA) <sub>n</sub>	VNTR		
ARPKD	Otozomal resesif	IVS 17b (CA) <sub>n</sub>	VNTR		
		IVS 17b (TA) <sub>n</sub>	VNTR		
		D6S1714	VNTR		
		D6S1024	VNTR		
		D6S465	VNTR		
		D6S466	VNTR		

**muştur.** Bu bölgelere hot-spot bölge denilir. Çoklu gen amplifikasyon sistemleri, hot-spot bölgesi içinde bulunan 9 ekson bölgesinin çoğalmasını sağlayan iki setten oluşur. Normal bireylerde 9 bölgenin amplifikasyonu beklenir. Delesyonlu bireylerde ise, delesyonlu bölge/bölgeler amplifikasyon negatif görülür.

**b. ARMS (Allele Refractory Mutation System) PCR:** Herhangi bir restriksiyon enzim kesim bölgesi değişikliğine neden olmayan nokta mutasyonlarının tanımlanmasında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hasta bireye ait DNA örneği, mutasyonlu ve normal bölgeye özgü primerler ile iki farklı tüpte, aynı reaksiyon koşulları altında amplifiye edilir. Ayrıca, her iki reaksiyon tüpünün içinde, amplifikasyon kontrolü için kontrol primerler kullanılır. Amplifikasyon sonucu, kontrol bölgenin tüm bireylerde amplifikasyon pozitif olması beklenir. Bununla birlikte, homozigot mutant bireyler, mutant bölge için amplifikasyon pozitif; homozigot normal bireyler, normal bölge için amplifikasyon pozitif ve heterozigotlar hem mutant hem de normal bölge için amplifikasyon pozitif olurlar.

**c. ASA (Allele Specific Amplification ; Allele Özgü Amplifikasyon):** Yöntemin temeli, mutasyonun bulunduğu bölgeye özgü, ya da bir başka

değiş ile, allele özgü primer kullanmaya dayanır. Ayrıca, amplifikasyonun kontrolü için kontrol primerleri kullanılır. İncelenen örnek mutasyonu taşıyorsa, hem kontrol bölge hem de mutasyona özgü bölge için amplifikasyon pozitif görülür; mutasyonu taşımayan ise, sadece kontrol bölge için amplifikasyon pozitifdir.

Heterozigot bireylerde, allellerden birinde mevcut olan mutasyon sebebi ile, homozigot mutantlarda olduğu gibi, her iki bölge için amplifikasyon pozitif görülür.

**2. PCR ürününün değişik işlemlerden geçirdikten sonra incelenmesi**

**a. REA (Restriksiyon Enzim Analizi) :** Tek bir baz çiftinin değişimi ile oluşan bir mutasyon restriksiyon enzim bölgesinin ortadan kalkmasına veya yeni bir kesme bölgesi oluşmasına neden olabilir. Restriksiyon enzim analizi ile tespit edilebilen mutasyonun saptanmasında kullanılan yaklaşım, mutasyonun bulunduğu bölgenin PCR ile çoğaltılması ve çoğaltılan DNA'nın mutasyona özgü restriksiyon enzimi ile kesildikten sonra analiz edilmesinden ibarettir.

**b. Heterodupleks oluşum analizi ; 1-5** nükleotidlik delesyon mutasyonunu jel üzerinde saptamak oldukça güçtür. Fakat homozigot normal ve mutant bireylere ait DNA örnekleri, aynı tüp için-

de amplifiye edildikleri takdirde, heterodupleks denilen yapıları oluştururlar. Heterodupleksler, tam uyuşmayan baz çiftlerinin varlığı nedeni ile homoduplekslere kıyasla farklı bir elektroforetik özellik gösterir.

**c. RDB (Reverse dot blot) (fi-globin strip assay; Vienna-Lab) :** Kit, 14 ayrı mutasyonun kısa sürede taranmaqsını sağlamaktadır. Kite ait prosedür içinde DNA ekstraksiyonu, PCR, hibridizasyon ve renklendirme reaksiyonu yer almaktadır. Kitten çıkan DNA ekstraksiyon çözeltileri kullanılarak elde edilen genomik DNA, yine kitin içinde bulunan PCR amplifikasyon mixleri ile karıştırılarak PCR multipleks reaksiyonuna sokulur ve reaksiyon sonucu biyotinlenir. Sonuç olarak PCR ürünü strip üzerinde bulunan immobilize mutant ve normal oligonükleotid problemler ile hibridize edilir. Bağlanan biyotinli diziler streptavidin-alkalen fosfataz ve renklendirme substratları kullanılarak belirlenir. Hastaya ait DNA'da taranan mutasyonlardan biri var ise analiz sonucunda strip üzerinde mevcut mutant prob bölgesinde bir renk belirir. Normal problemlerin bağlı olduğu bölgelerde ise mutasyonsuz normal alleller bağlanır.

**B. İndirekt Analiz (Bağlantı Analizi) :** Bu analiz mutasyonun tespit edilemediği durumlarda aile içinde anne/anne+baba ve hasta çocuk arasındaki allel geçişlerinin belirlenmesine dayalıdır. Bunun için RFLP ve/veya VNTR markörleri kullanılır.

**1. Restriction Fragment Length Polymorphisms; Restriksiyon Parça Uzunluğu Polimorfizmleri (RFLPs) :** Hastalığa neden olan mutasyonların tanımlanmadığı durumlarda aile içinde hastalık ile birlikte kalıtılan allelin dolaylı bir yaklaşım kullanılarak tespit edilmesidir.

DNA polimorfizmleri, DNA üzerinde, hastalığa neden olmayan nükleotid değişimleri olarak tanımlanır. Bu doğal farklılıklar kuşaktan kuşağa Mendel yasalarına göre aktarılırlar. Eğer bu polimorfizmler, bir restriksiyon enzimi kesme bölgesinin yok olmasına ya da yeniden oluşmasına neden olursa kolaylıkla saptanabilirler. DNA, bu enzim ile kesildiğinde farklı uzunlukta parçalar oluşur. DNA polimorfizmlerinin bulunduğu bölgeleri PCR yöntemi ile çoğaltmanın mümkün olması, bir bölgenin kolaylıkla jel elektroforezi ile doğrudan analizine olanak sağlamıştır. Restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmleri (RFLP) kalıtsal hastalıkların prenatal tanı ve taşıyıcılık tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.

RFLP analizinin temeli, anne ve babanın iki ayrı alleli taşıyan iki kromozomun birbirinden ayırılmasına ve aile içinde daha önceden bulunan hasta bir çocuk yardımı ile hangi kromozomların riskli olduğunun, yani hangi kromozomun mutasyona uğramış alleli (bozuk geni) taşıdığına saptanmasına dayanır. RFLP analizinde, iki kromozom birbirinden, gen içinde veya gen yakınında bulun-

nan bir DNA polimorfizminin bulunması (+) ya da bulunmaması (-) ile ayrılır.

Analizin kesinliği kullanılan polimorfik markörün, hastalık loküsüne yakınlığı ile doğrudan ilişkilidir. Hastalık loküsüne mümkün olduğunca yakın gen içi markörlerin kullanımı tanının kesinliğini %100'e kadar artırır. Hastalığa neden olan genin, DMD/BMD'de olduğu gibi, çok büyük olması durumunda ise, gen içi markörler kullanılsa bile tanının kesinliği %95 civarındadır. Kullanılan genetik markör ve hastalık loküsü birbirine ne kadar yakınsa rekombinasyon olasılığı o kadar küçüktür.

X kromozomuna bağlı olarak seyreden kalıtsal hastalıklarda RFLP analizinin uygulanabilmesi için ön koşul annenin herhangi bir polimorfizm için informatif (+/-) olmasıdır. Otozomal kalıtsal hastalıklarda ise, RFLP analizinin uygulanabilmesi için hem annenin hem de babanın informatif bulunması ve riskli kromozomların belirlenmesi gerekmektedir. Riskli kromozomun belirlenmesinde ise, daha önce dünyaya gelmiş hasta ve sağlıklı çocukların analizi ve hatta bazı durumlarda yakın akrabaları da içeren detaylı aile analizi gereklidir.

RFLP analizi, özellikle hastalığın kalıtsal olarak kuşaktan kuşağa geçtiği bilinen durumlarda kolaylıkla taşıyıcı tanısı için kullanılabilir. Sporadik olgularda ise taşıyıcı tanısı dikkatle verilmelidir.

**2. Variable Number of Tandem Repeats; Değişken Sayıda Tandem Tekrarları (VNTRs) :** Dolaylı bir yaklaşım kullanılarak prenatal tanı ve taşıyıcılık tanısı verilmesinde kullanılan bir yöntemdir. VNTR yönteminde kullanılan DNA polimorfizmleri, farklı sayılardaki tandem tekrarlarıdır. Her tandem tek bir birim olarak ele alınır. PCR için kullanılan primerler, bu birimi sınırlayacak nükleotid dizisine sahiptir. PCR sonucu oluşan ürünlere jel üzerinde bakarak birim sayısından kaynaklanan uzunluk farkına göre allel geçiş durumu tespit edilebilmektedir. RFLP analizinde olduğu gibi, X kromozomuna bağlı olarak seyreden kalıtsal hastalıklarda VNTR analizinin uygulanabilmesi için ön koşul annenin herhangi bir polimorfizm için informatif olmasıdır. Otozomal kalıtsal hastalıklarda ise, VNTR analizinin uygulanabilmesi için hem annenin hem de babanın informatif bulunması ve riskli kromozomların belirlenmesi gerekmektedir.

## YORUM

Özetle, bugüne kadar Düzen Laboratuvarı Moleküler Biyoloji Ünitesi, proje kapsamında başlatılmış olan hastalıklarda var olan rutin analiz yöntemlerinin uygulamaya sokulması, gerek hasta ailelerine gerekse doktorlara en kısa zamanda sonuç verilmesi ve genetik danışma zincirinde üzerine düşen görevi en doğru şekilde yerine getirebilmesi için gerekli disiplini kurmuş ve 1996 senesinden

bu yana bu disiplini korumuştur. Bununla birlikte, kalıtsal hastalıkların yukarıda bahsi geçenlerle sınırlı kalmadığının ve toplum sağlığı için tehdit oluşturan daha birçoklarının olduğunun bilincindedir. Bu sebeple amacımız, araştırma kapsamında yapılması gereken çalışmaların laboratuvarımız bünyesinde gerçekleştirilebilmesi için yeni, duyarlı ve hızlı DNA analiz yöntemlerini uygulamaya sokmaktır ve çalışma spektrumumuzu genişletmektir.

### KAYNAKLAR

1. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?219700>.
2. Cystic Fibrosis Mutation Database at HYPERLINK <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>
3. Lissens W, Liebaers I: The genetics of male infertility in relation to cystic fibrosis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1997; 11: 797-817.
4. Costes B, Girodon E, Ghanem N et al: Frequent occurrence of the CFTR intron 8 (TG)<sub>n</sub> 5T allele in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Eur J Hum Genet*, 1995; 3: 285-93.
5. Onay T, Topaloglu O, Zielenski J et al: Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L and M1028I). *Hum Genet*, 1998; 102: 224-30.
6. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?141900>
7. Huisman THJ, Carver MFH, Baysal E: A Syllabus of Thalassemia Mutations (1997), The Sickle Cell Anemia Foundation, Augusta, USA, 1997.
8. Çavdar A, Arcasoy A: The Incidence of P-Thalassaemia and Abnormal Hemoglobin in Turkey," *Açta Haematologica*, 1971; 45:312-8.
9. Tadmouri GO, Tüzmen S, Özçelik H et al: Molecular and Population Genetic Analyses of  $\beta$ -Thalassaemia in Turkey. *Am J Hem*, 1998; 57:215-20.
10. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?253300>
11. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?253550>
12. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?253400>
13. Melki J, Sheth P, Abdelhak S et al: Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. The French Spinal Muscular Atrophy Investigators. *Lancet*, 1990; 336:271-3.
14. Gilliam TC, Brzustowicz LM, Castilla LH et al; Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. *Nature*, 1990; 345:823-5.
15. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al: Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Celi*, 1995; 80:155-65.
16. Roy N, Mahadevan MS, McLean M et al: The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Celi*, 1995; 80:167-78.
17. Savaş S. The Molecular Analysis of SMA in Turkish Population. PhD Thesis, 1999.
18. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?227400>
19. Alhenc-Gelos M, Gandrille S, Aubry ML et al: Unexplained thrombosis and factor V Leiden mutation. *Lancet*, 1994; 344:555-6.
20. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?263200>
21. Guay-Woodford LM, Muecher G, Hopkins SD et al: The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetic counseling. *Am J Hum Gene*, 1995; 56:1101-7.
22. Zerres K, Muecher G, Bachner L, Deschenes G et al: Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nat Genet*, 1994; 7:429-32.
23. Zerres K, Muecher G, Becker J et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet*, 1998; 76:137-44.
24. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?100800>
25. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?310200>
26. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: *Metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. Wiley-Liss Inc., 1997; p.4199.
27. Bartlett RJ, Pericak-vance MA, Koh J. et al. Duchenne muscular dystrophy: high frequency of deletions. *Neurol*. 1988; 38, 1-4.
28. Hu X, Burghes AHM, Ray PN et al: Partial gene duplications in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *J. Med. Genet*, 1988; 25, 369-76.
29. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?306700>
30. National Center for Biotechnology Information (NCBI); On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM); HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/disp-mim?306900>
31. Tuddenham EG, Schwaab R, Seehafer J et al: Haemophilia A: database of nucleotide substitutions, deletions, insertions and rearrangements of the factor VIII gene, second edition. *Nucleic Acids Res*, 1994; 11;22:4851-68.
32. The Haemophilia A Mutation. Structure, Test and Resource Site; HYPERLINK <http://europium.mrc.rpms.ac.uk/usr/WWW/WebPages/main.dir/main.htm>
33. Turkish Human Mutation Database HYPERLINK <http://bucmpe.cmpe.boun.edu.tr/hmuttr/hemb.htm>

### TEŞEKKÜR

*Projeye olan katkıları dolayısıyla ile Türkiye Teknoloji Geliştirme Vakfı (TTGV)'na ve çalışmalarımız süresince yardımlarını esirgemeyen Boğaziçi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Betül Kırdar ve çalışma ekibine teşekkür ederiz.*

# Transvaginal Ultrasonografi ile Normal Gebelikte Gebelik Haftalarına Göre Servikal Uzunluğun İncelenmesi

Hüseyin Azer YILMAZ, Yılmaz SEYYAH, H.Cemal ARK  
SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi

## ÖZET

### TRANSVAGİNAL ULTRASONOGRAFİ İLE NORMAL GEBELİKTE GEBELİK HAFTALARINA GÖRE SERVİKAL UZUNLUĞUN İNCELENMESİ

**Amaç:** Transvajinal sonografi ile normal gebelikte gebelik haftalarına göre servikal uzunluk ve transvers servikal çap değerlerinin incelenmesi.

**Metod:** Bu çalışmada 1997 Haziran-1998 Mart yılları arasında SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Gebe Muayene Polikliniği'ne başvuran 265 normal gebede servikal uzunluk ve transvers servikal çap ölçüldü. Çalışmaya alınan gebelerin gebelik haftaları 8-37 arasında değişmekte idi. Gebeler gebelik haftalarına göre 7 gruba ayrıldı. Grup 1 (8-12 hafta), grup 2 (13-16 hafta), grup 3 (17-20 hafta), grup 4 (21-24 hafta), grup 5(25-30 hafta), grup 6 (31-33 hafta), grup 7 (34-36 hafta) olarak alındı. Gebelerin servikal uzunluk ve transvers servikal çap ölçümlerinin değerlendirilmesinde Anova tek yönlü varyasyon analizi kullanıldı. Gebelik haftasına göre servikal uzunluk ve transvers servikal çap değişikliklerinin kıyaslanmasında ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

**Bulgular:** Servikal uzunluk açısından gruplar kıyaslandığında grup 2,3,4,5,6 arasında istatistiki olarak bir farklılık bulunmazken, grup 1 ve grup 7'nin çok ileri derecede anlamlı olarak kısa olduğu gözlemlendi. Transvers servikal çap açısından kıyaslandığında ise 34-36 gebelik haftaları arasındaki grubun (grup 7) diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Pearson korelasyon yöntemi ile kıyaslandığında gebelik haftası arttıkça transvers servikal çapın belirgin olarak arttığı gözlemlendi ( $r=0,42$ ). Gravideye göre gebeler kıyaslandıklarında servikal uzunluğun ve transvers servikal çapın nullipar ve multiparlarda farklı olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada servikal uzunluk değişimin ilk trimesterden sonra olmadığı ve 3. trimesterde özellikle 33. gebelik haftasından sonra servikal kısalmanın ve transvers servikal çapın da genişlediği gözlemlendi. Serviksin doğuma hazırlanmasının 3. trimesterde gerçekleştiği ve bu değişimin erken başlamasının erken doğum eyleminde rolünün olabileceği düşünüldü. (*Perinatoloji Dergisi 1999; 7:23-26*) **Anahtar Kelimeler:** Servikal uzunluk, Gebelik, Preterm eylem.

## SUMMARY

### CERVICAL LENGHT MEASUREMENT BY TRANSVAGİNAL ULTRASONOGRAPHY DURING NORMAL PREGNANCY

**Objective:** We studied the transvaginal ultrasonographic measurement of cervical lenght and transverse cervical width changes by gestational weeks during normal pregnancy.

**Study Design:** Cross sectional study.

**Material and Methods:** The cervical lengt and transverse cervical vwidth of 265 pregnant attended to pregnancy clinicsof SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul; between June 1997 and March 1998 were measured. The gestational ages of the pregnant accepted to our study change between 8 and 37 vweeks. The pregnant were divided to seven groups according to gestational age as followv: Group 1: gestational age between 8-12 vweeks, Group 2: between 13-16 vweeks, Group 3: between 17-20 vweeks, Group 4: between 21-24 vweeks, Group 5: 25-30 vweeks, Group 6 between 31-33 vweeks, Group 7 between 34-36 vweeks. The eva-luation of cervical lenght and transverse cervical vwidth measurements vvere made by Anova one way variation analysis. The correlation between cervical lenght and transverse cervical vwidth changes according to gestational age was studied by Pearson correlation analysis.

**Main Outcome Measures:** Cervical lenght and vwidth measurements

**Results:** There vvere no significant statistical diference between cervical lenghts of Group 2,3,4,5,6; but the cervical lenghts of Group 1 and 7 vvere significantly shorter than other groups. The comparition of transverse cervical vwidth revvealed that, the measuraments of Group 7 vvere significantly higher than ali other groups. The Pearson



correlation analysis revealed that, the transverse cervical width increase as gestational age increase; and the increase was significant. ( $r=0.42$ ). We did not find any difference between cervical length and transverse cervical width of primigravid and multigravid pregnant (  $p>0.05$  ).

**Conclusion:** We concluded that there is no cervical length change after first trimester until third trimester especially 33 weeks of gestation, the time after which the cervical length decrease and transverse cervical width increase. We think that the preparation of cervix for labor occurs during the third trimester and any change before that time may indicate premature labor and delivery. (*Turkish J Perinatology 1999; 7:23-26*)

**Key Words:** Cervical length, Pregnancy, Preterm labor.

**G**ebelik boyunca serviks fetüsü korumada ve erken doğum eylemini önlemede önemli rol oynar. Preterm eylem ve servikal yetmezlik gebeliğin önemli komplikasyonlarından. Perinatal komplikasyonların % 75'i preterm doğuma bağlı olarak gelişmektedir (2). Servikal uzunluk; servikal yetmezlik ve preterm eylemin tanısında kritik öneme sahiptir (3). Gebeliğin her döneminde servikal uzunluk normogramlarının bilinmesi preterm eylem ve servikal yetmezlikte yaklaşımın belirlenmesinde yol göstericidir. Vajinal muayene bu konuda subjektif kalır ve yanlış sonuçlar doğurabilir. Çünkü anatomik olarak serviksin % 50'si palpe edilemez (4). Muayene eden kişiler arasında da büyük farklılıkların olması vajinal muayeneye olan güveni kısıtlayan diğer bir faktördür (5). Sonografik yaklaşım ise transabdominal, transperineal ve transvajinal olarak yapılır.

Bu çalışmanın amacı transvajinal ultrasonografi kullanılarak normal gebelikte gebelik haftalarına göre servikal uzunluk ve transvers servikal çapın değerlendirilmesidir.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma SSK Bakırköy doğumevi gebe muayene polikliniğinde 1997 haziran-1998 mart yılları arasında yapıldı. Çalışmaya gebelik haftası 8-37 arasında olan 265 normal gebe alındı. Çalışmaya alınan gebelerin son adet tarihi, erken dönemde yapılan ultrasonografi ölçümleri ve transvajinal ölçüm anında yapılan ultrason ölçümleri birbiri ile uyumlu idi. Bu ölçümler arasında uygunsuzluk bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca erken doğum eylemi başlayan, servikal yetmezlik anamnezi olan, erken membran rüptürü olan, aktif kanaması olan, servikal dilatasyonu olan, çoğul gebeliği olan, polihidramniosu olan, obstetrik komplikasyonları olan, fetal konjenital anomalisi olan gebelerde çalışmaya alınmadı. Vajinal sonografi Toshiba Sonolayer SSA-270A ile ve 5 MHz transvajinal transduser kullanılarak yapıldı. Ölçümler dorsal litotomi pozisyonunda ve mesane boşaltıldıktan

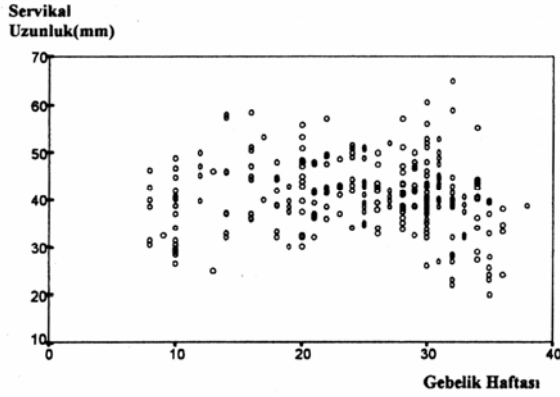
sonra yapıldı. Transducer 2-3 cm içeri konduktan sonra serviksin sağittal görünümü sağlandıktan ve endoservikal kanal bulunduktan sonra intemal os tan eksternal osa kadar yapıldı (Resim 1). İntemal osun açılması tünelleşme olarak değerlendirildi (Resim 2). Transvers servikal çapın ölçümü ise sağittal eksende serviksin orta noktasından her iki servikal dudağın dış kısımları arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı (Resim 1). Bütün hastalarda servikal uzunluk ve transvers servikal çap ölçümü kolaylıkla yapıldı. Servikal uzunluk ve transvers servikal çap ölçülemediği için çalışmadan çıkarılan gebe olmadı. Gebelik yaşma göre hastalar 7 grupta toplandı. Servikal uzunluk ve transvers servikal çap değerlerinin karşılaştırılmasında Anova tek yönlü varyasyon analizi kullanıldı. Gebelik haftası artışında servikal uzunluk ve transvers servikal çap değişikliklerin değerlendirilmesinde ise Pearson korelasyon yöntemi kullanıldı.

## BULGULAR

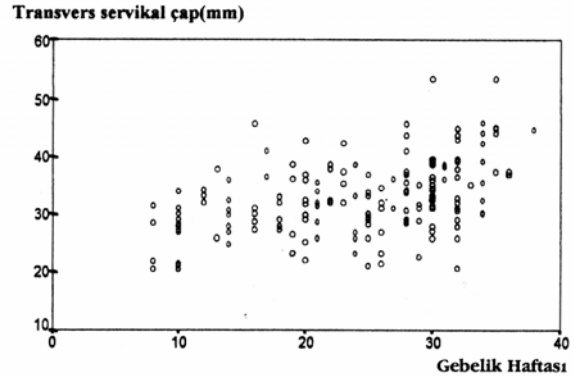
Transvajinal ölçüm sırasında gebelik yaşı 10-37 arasında olan 265 gebe gebelik haftalarına göre 7 grupta toplandı. Grup 1'de gebelik haftası 8-12 olan 26 gebe, grup 2 de gebelik haftası 13-16 olan 18 gebe, grup 3'de gebelik haftası 17-20 olan 31 gebe, grup 4'te gebelik yaşı 21-24 olan 34 gebe, grup 5'te gebelik yaşı 25-30 olan 92 gebe, grup 6'da gebelik yaşı 31-33 olan 37, grup 7'de gebelik yaşı 34-36 olan 27 gebe bulunmaktaydı. 128 hasta primipar 137 hastada multipardı. Gebelerin yaşlarının ortalaması 25 idi ve yaşları 18 ile 43 arasında değişmekteydi.

**TABLO 1. Grupların Servikal Uzunluk ve Transvers Servikal Çap Değerleri (mm)**

	Servikal uzunluk	Transvers servikal çap
8-12 hafta	38,146±7,098	28,238±4,583
13-16 hafta	43,300±9,418	31,143±5,538
17-20 hafta	41,577±6,974	32,368±5,710
21-24 hafta	43,015±5,805	32,835±4,956
25-30 hafta	41,498±6,307	33,044±5,854
31-33 hafta	39,981±9,193	34,942±6,407
34-36 hafta	34,404±8,616	40,033±6,549



Grafik 1. Gebelik haftalarına göre servikal uzunluk scatterogramı



Grafik 2. Gebelik haftalarına göre transvers servikal çap scatterogramı

Gebelerin servikal uzunluk açısından değerler istatistiki olarak karşılaştırıldığında 2,3,4,5,6 arasında belirgin bir fark bulunmazken, bu gruplardaki değerler grup 1 ve grup 7'den çok ileri derecede anlamlı olarak yüksektir (Tablo 1).

Gebelerin transvers servikal çap değerleri kıyaslandığında ise 1,2,3,4,5,6 grupları arasında belirgin bir fark gözlenmezken 34-36 haftalar arasındaki hastalarda (grup 7) istatistiki olarak çok ileri derecede anlamlı olarak yüksek olarak bulundu (Tablo 1).

Gebelik haftalarına göre servikal uzunluk değişimleri pearson korelasyon yöntemi ile incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunamazken ( $r=-0,08$ ), gebelik haftaları arttıkça transvers servikal çapta artış gözlenmektedir ( $r=0,42$ ).

Gebelik haftalarına göre servikal uzunluk değerlerinin dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.

Grafik 2'de transvers servikal çap değerlerinin dağılımı gösterilmiştir.

7 grupta gebeler multipar ve primigravid oluşlarına göre servikal uzunluk ve transvers servikal

çap açısından kıyaslandıklarında ise istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tünelleşme (Funneling) en erken olarak 32. gebelik haftasında gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Erken doğuma bağlı komplikasyonlar perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Erken doğum eylemi ve servikal yetmezliğin erken tanısı için servikal kılma ve dilatasyonun objektif bir şekilde gösterilmesi gerekmektedir. Serviksin değerlendirilmesinde vajinal muayenin getirdiği bireysel farklılıklar ve serviksin anatomik olarak yarısının vajinal muayene ile değerlendirilememesi sonografik olarak servikal görüntüleme metodlarını gündeme getirmiştir. Başlangıçta sonografik görüntülemeye transabdominal sonografi kullanılmaya başlanmıştır (6). Transabdominal prob ile serviks arasındaki mesafe relatif olarak uzundur. Etraftaki değişik anatomik oluşumlar benzer akustik impedans verebilir. Bu da serviks



Resim 1. Servikal uzunluğun ölçümü.



Resim 2. Internal Os'da tünelleşme.

uzunluğunun yanlış ölçülmesine sebep olabilir (1). Ayrıca transabdominal servikal uzunluk değerlendirilmesinde mesanenin dolmuş derecesi kritik düzeyde önemlidir. Boş bir mesanenin varlığında uterus antevertliği artarak uterus ve serviks arasındaki açılma derecesi değişerek serviks olduğundan daha kısa bulunmasına neden olacaktır. Bunun tersine olarak aşırı dolu bir mesanenin varlığında da anterior ve posterior uterin duvarlara olan baskı sonucu serviks olduğundan daha uzun olarak bulunacaktır. Mason ve ark. mesane volümü arttıkça servikal uzunluğun arttığını göstermişlerdir (7). Transducere olan manuel basınç, transducerin açılma dereceleri arasındaki farklılıklar transabdominal serviks değerlendirilmesinde rol oynayan diğer faktörlerdir. Transabdominal servikal değerlendirmenin üzerinde bu kadar etkili faktörün bulunması diğer alternatif sonografik incelemeleri gündeme getirmektedir. Bunlar transperineal yaklaşım ve transvajinal yaklaşımdır. Transperineal yaklaşımda mesane boşaltıldıktan sonra 3,5 MHz'lik konveks prob kullanılarak her iki labianın birleştiği noktadan en iyi görüntü elde edilene kadar transducerin ayarlanması ile yapılır. Önderoğlu yaptığı çalışmada preterm doğumu tanımlayan transperineal servikal sonografinin vajinal muayeneyle üstün olduğunu ve transvajinal sonografi yapılamayan koşullarda kullanılabileceğini bildirmektedir (8).

Transvajinal servikal ölçümde transabdominal ölçümdeki problemler aşılmıştır. Mesanenin dolu olması gerekmez. Transabdominal ölçümde karşılaşılan serviks görüntülenememesi problemi ortadan kalkmıştır. Brown ve ark. yaptıkları çalışmada transabdominal yaklaşımda % 76 oranında serviks görüntüleyebilmelerine rağmen, bu çalışmada transvajinal serviks ölçümü ile % 100 oranında serviks görüntülenmiştir (8).

Serviks normal gebelikteki seyrini değerlendirmek için 265 gebe üzerinde yaptığımız bu çalışmada gebeliğin 13. ve 33. haftaları arasında servikal uzunluğun değişmediğini ve 33- gebelik haftasından itibaren serviks giderek kısaldığını gözlemledik. 8-12 haftalar (grup 1) arasındaki servikal uzunlukta gaip 2,3,4,5,6'ya göre belirgin olarak kısa idi. Servikal uzunluğun pariteden etkilenmemesinde daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu idi (1,6,11). Cook ve ark benzer şekilde aynı gebeler üzerinde 18., 22., 24., 26., 30. haftalarda yaptıkları ölçümlerde servikal uzunluğun ve transvers servikal çapın değişmediğini fakat primiparlarda servikal uzunluk ve genişliğin nulliparlara göre belirgin olarak artmış olduğunu savunmaktadır (10). Tongsong ve ark. prospektif olarak 175 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada 8. haftadan 30. haftaya kadar serviks uzunluğunda bir değişim gözlemezken 31.

haftadan itibaren doğuma kadar progressif olarak azalmanın olduğunu savunmaktadır (11).

Bu çalışmada transvers servikal çap açısından değerlendirildiğinde ise servikal enin gebelik haftalarına göre arttığı ( $r=0,42$ ) ve en fazla genişliğe de grup 7'de (34-36 hafta grubunda) ulaştığı görüldü.

## SONUÇ

Normal servikal gelişimin gösterilmesi servikal yetmezlik ve erken doğum eyleminin erken saptanmasında ve önlenmesinde yol göstericidir. Servikal değişimin ilk trimesteri takiben 33- gebelik haftasına kadar olmadığı, serviks doğuma hazırlanmasının bu haftadan sonra gerçekleştiği gözlemlendi. Servikal hazırlanmanın daha erken dönemlerde başlamasının erken doğum eyleminde rol oynadığı ve bunun tespitinin erken dönemlerde yapılmasının preterm doğumu önlemede başarıyı arttırdığı düşünüldü.

## KAYNAKLAR

1. Ori Kushnir, Debbie A. Vigil, Luis Izquierdo, Melissa Schiff, Luis B. Curet: Vaginal ultrasonographic assesment of cervical lenght changes during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1990;162:991-3
2. Micheal T. Parsons, William N. Spellacy: Erken Doğum Eylemi, Scott James R. (ed.): Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. (Çev. ed Erez S.) 7. Baskı. İstanbul: Yüce Yayınları, 1997, 289-304.
3. Creasy RK: Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R (eds) Maternal fetal medicine. Principles and practice-third edition. Philadelphia,W.B. Saunders company, 1994: 494-520.
4. Micheals WH, Montgomery C, Karo J, Temple J, Ager J: Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix: Prevention of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:537-46.
5. Holcomb WL Jr, Smeltzer JS: Cervical effacement: Variation in belief among clinicians. Obstet Gynecol 1991;78;43-5.
6. Ayers J, Degrood R, Compton A, Barclay M, Ansbacher R: Sonographic evaluation of cervical lenght in pregnancy diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. Obstet Gynecol 1988; 71:939-44.
7. MC Mason, MJA Maresh: Alterations in bladder volume and the ultrasound appearance of the cervix. Br Obstet Gynaecol 1990; 97: 457-8.
8. LS Önderoğlu: Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical lenght to assess risk of preterm delivery. Int J Gynecology Obstet 1997; 59: 223-8.
9. Brown J, Thieme G, Shah D, Fleischer A, Boehm F: Transabdominal and transvaginal endosonography: Evaluation of the cervix and lower uterine segment in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 721-6.
10. CM Cook, DA Ellwood: A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. Br J Obstet Gynecol 1996; 103: 16-8.
11. T Tongsong, P Kamprapant, J Pitaksakorn: Cervical lenght in normal pregnancy as measured by transvaginal sonography. Int J Gynecol Obstet, 1997; 58: 313-5.



# İkiz ve Tekiz Yenidoğanların Perinatal Morbidite ve Mortalite Açısından Karşılaştırılması\*

Betül ACUNAŞ, Suriye ALTIAY, Ülfet VATANSEVER, Serap KARASALİHOĞLU, Özer PALA  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD-EDİRNE

## ÖZET

### İKİZ VE TEKİZ YENİDOĞANLARIN PERİNATAL MORBİDİTE VE MORTALİTE AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** İkiz yenidoğanlar ile benzer gestasyon haftası ve doğum tartısına sahip tekiz yenidoğanları perinatal morbidite ve mortalite açısından karşılaştırmak.

**Metod:** Ocak 1993-Haziran 1998 tarihleri arasında yenidoğan ünitesinde izlenen 45 ikiz yenidoğan ve benzer gestasyon haftası ve doğum tartısına sahip 90 tekiz yenidoğanın perinatal morbidite ve mortalitesi retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** ikiz ve tekiz yenidoğanlar arasında Apgar skorları, respiratuar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, sepsis, gestasyona göre düşük doğum tartısı oranı, polisitemi, hipoglisemi ve mortalite yönünden fark saptanamazken, ikiz doğum yapan gebelerin %4,4'ünde, tekiz doğum yapan gebelerin ise %28,9'unda preeklampsi tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Hastanede kalım süresinin ikizlerde tekizlere göre daha az olduğu tespit edildi ( $p=0.02$ ).

**Sonuç:** İkiz yenidoğanlar tekizlerle karşılaştırıldıklarında daha yüksek perinatal morbidite ve mortalite oranı göstermemektedirler. (*Perinatoloji Dergisi 1999; 7:27-30*) **Anahtar Kelimeler:** İkiz, Tekiz, Morbidite, Mortalite

## SUMMARY

### THE COMPARISON BETWEEN TWINS AND SINGLETONS IN TERMS OF PERINATAL MORBIDITY AND MORTALITY

**Objective:** To compare twins with gestational age and birth weight matched singletons in terms of perinatal morbidity and mortality.

**Study Design:** Retrospective case-control study.

**Methods:** 45 twin newborn babies and 90 gestational age and birth weight-matched singletons followed up at neonatal unit between January 1993 and June 1998 were evaluated retrospectively in terms of perinatal mortality and morbidity.

**Main Outcome Measures:** Perinatal morbidity, mortality.

**Results:** There was no difference between twin and singleton newborn babies with respect to Apgar scores, respiratory distress syndrome, intraventricular haemorrhage, sepsis, small for gestational age, polycythemia, hypoglycemia and mortality rate. However, preeclampsia had been more frequently observed in mothers of singletons (%28,9) than twins (%4,4) and the difference between the two was statistically significant ( $p<0.001$ ). Duration of hospital stay was shorter in twins when compared to singletons ( $p=0.02$ ).

**Conclusion:** Twin newborn babies are not associated with a higher rate of perinatal mortality and morbidity when compared to singletons. (*Turkish J Perinatology 1999; 7:27-30*) **Key Words:** Twin, Singleton, Morbidity, Mortality

İkiz gebeliklere, yaşlı gebelerde, aile öyküsünde çoğul gebelik olanlarda ve infertilite nedeniyle hormon tedavisi uygulananlarda sık rastlanmaktadır.

dır. İkizlerin %20-30'unu tek yumurta ikizleri oluşturmaktadır. Ayırımında, cinsiyet, kan grubu, fiziksel özellikler, plasentanın özellikleri ve doku tipleri yardımcıdır. İkiz yenidoğanlarda, polihidroamnios, intrauterin gelişme geriliği, anormal prezantasyon (makat), intrauterin fetal sıkıntı, preterm doğum, doğumsal anomaliler, ikizden-ikize transfüzyon

*Yazışma Adresi:* Doç. Dr. Betül Acunaş, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

\*Trakya Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD çalışmalarından IX. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde sunulmuştur (25-29 Ekim 1998, Mersin)

**Tablo 1: İkizlerin Özellikleri**

	İkizler n=90
Doğum tartısı* (g)	1834±473
Gestasyon haftası*	34±2,3
> 38 hafta**	4 (4)
32-37 hafta**	70 (78)
<32 hafta**	16 (18)
Erkek cinsiyet**	49 /54
Monozigot**	52 (58)
Diskordans**	14 (15)

\* ortalama ± SD; \*\* n (%)

sendromu gibi eşlik eden sorunlar sıktır (1-3). Neonatal asfiksi ve respiratuar distres açısından, özellikle ikinci doğan ikiz için daha da artmış risk tanımlanmaktadır (1), dolayısıyla tekiz gebeliklere göre artmış perinatal morbidite ve mortalite beklenmektedir. Bununla beraber yapılan çalışmalarda, morbidite ve mortalite açısından, ikizlerle, doğum tartısı ve gestasyon haftası uyumlu tekizler karşılaştırıldığında, farklı, çelişkili sonuçlar bildirildiği gözlenmektedir (4-7).

Bu çalışma ile ikiz yenidoğanlar ile doğum tartısı ve gestasyon haftası uyumlu tekiz yenidoğanların, antenatal risk faktörleri, postnatal morbidite ve mortal itelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Yenidoğan Ünitemizde Ocak 1993-Haziran 1998 tarihleri arasında izlenen 45 çift (n=90) ikiz

yenidoğan çalışma grubunu, eşit sayıda benzer doğum tartısı ve gestasyon haftasına sahip tekiz (n=90) yenidoğan kontrol grubunu oluşturdu. Anne ve bebek dosya kayıtlarından:

- Prenatal öyküde; anne yaşı, önceki çoğul gebelik, infertilite nedeniyle tedavi öyküsü, aktif veya pasif sigara içimi, preeklampsi (sistolik arteriyel tansiyon (TA) (140 mmHg, diastolik TA (90 mmHg, proteinüri ve ödem) ve erken membran rüptürü (>24 saat) varlığı,
- Natal öyküde; doğum şekli ve prezantasyon, Apgar skorları,
- Postnatal öyküde; cinsiyet, gestasyon haftası (son adet tarihi ve Dubowitz skorlama sisteme göre), doğum tartısı, intrauterin gelişme geriliği (SGA; gestasyon haftasına göre tartının %10'un altında olması), ikizlerin doğum sırası, tek veya çift yumurta oluşu, karakteristik klinik ve röntgen bulgularına göre respiratuar distres sendromu (RDS) (8), intraventriküler kanama (IVH), sepsis (hemokültürde üreme olması), hipoglisemi (<40 mg/dl), polisitemi (santral hematokrit >%65), konjenital anomali varlığı, hastanede yatış süresi ve mortaliteye ait veriler elde edildi.

İkizlerin tek veya çift yumurta ikizi olup olmadıkları, cinsiyet ve kan gruplarına göre belirlendi. 1. ve 2. ikiz, arasındaki tartı farkının %20'den fazla olması diskordans olarak değerlendirildi.

**Tablo 2: İkiz ve Tekiz Yenidoğan Bebelerin Demografik Özellikleri**

	İkiz (n=90)	Tekiz (n=90)	P
Doğum tartısı (gr)*	1834 ± 473	1802 ± 490	AD
Gestasyon haftası*	34 ± 2,3	34 ± 2,4	AD
Cinsiyet (E)**	49 (54)	47 (53)	AD
SGA **	20 (22)	20 (22)	
Anne yaşı *	26,5 ± 5,2	24,7 ± 5,4	0,026
Aktif veya pasif sigara kullanımı**	18 (20)	20 (22)	AD
Preeklampsi**	4 (4,4)	26 (29)	0,0001
EMR (>24 s)**	8 (8,8)	9 (10)	AD
Apgar 1***	7 (1-9)	7 (2-9)	AD
Apgar 5***	9 (3-9)	9 (5-10)	AD
Doğum şekli (NSVY)**	48 (53)	54 (60)	AD
RDS**	18 (20)	15 (17)	AD
IVH**	9 (10)	7 (12)	AD
Hipoglisemi**	16 (18)	13 (14,4)	AD
Polisitemi**	3 (3)	9 (10)	AD
Sepsis**	16 (18)	26 (29)	AD
Mortalite**	16 (18)	8 (9)	AD
Hastanede kalım süresi (gün)*	11,5 ± 10	16,5 ± 13	0,02

\* ortalama ± SD ; \*\*n (%) ; \*\*\*ortanca (min-max); NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol; AD: Anlamsız değer

Gruplar arası karşılaştırmalar için Windows bilgisayar programı için hazırlanan Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (SPSS Inc, 6.0, Chicago, II, USA) kullanıldı. Student- t test, ki-kare veya Mann-Whitney U testi duruma uygun olarak seçildi. P<0,05 anlamlı farklılık olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 çift (n=90) ikiz yenidoğanın tartı ortalamaları 1834 ± 473 gr, gestasyon haftası ortalamaları 34 ± 2,3 hafta olup dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Olguların % 78'i 32-37 gestasyon haftasında, % 18'inin gestasyon yaşı 32 haftadan küçük, % 4'ünün ise 38 gestasyon haftasından büyük idi. Erkek cinsiyet oranı %54, monoziyot oranı %58, normal spontan yol ile doğum oranı %53 olarak bulundu. SGA oranı % 22 olup, birinci ve ikinci ikizler karşılaştırıldığında 7 çift (n=14) arasında diskordans saptandı.

İkiz yenidoğan bebekler ile aynı doğum tartısı ve gestasyon haftasında seçilen tekiz yenidoğanların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Tartı ortalamaları 1802 ± 490 gr, gestasyon haftası ortalamaları 34 ± 2,4 hafta olup, SGA oranı ikiz yenidoğan grubuna benzer şekilde % 22 bulundu. Erkek cinsiyet oranı %53, normal spontan yol ile doğum oranı ise %60 idi.

İki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda; anne yaşı ikiz grupta 26,5 ± 5,2, tekiz grupta 24,7 + 5,4 (p=0,026) ile ikiz grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. İki grup arasında aile öyküsü, erken membran rüptürü (ikizlerde 8, tekizlerde 9 bebek), aktif ve pasif sigara içiciliği, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, polisitemi, respiratuar distres sendromu, sepsis, intraventriküler kanama, hipoglisemi ve mortalite oranı açısından fark saptanmazken, tekiz gebelerde preeklampsi %29 oranı ile ikiz gebelerdeki %4,4 oranına göre anlamlı derecede artmış olarak bulundu (p=0,001). Hastanede kalım süresi ikiz yenidoğanlarda 11,5 ± 10 gün, tekiz yenidoğanlarda ise 16,5 ± 13 gün idi, ikiz yenidoğanların hastanede daha kısa süre kalmaları istatistiksel anlamlılık gösterdi (p=0,01).

## TARTIŞMA

İkiz gebeliklerde prematüre doğum oranı yüksektir (1). Çalışmamızda da ünitemizde izlenen 32-37 haftalık ikiz yenidoğanların sayısı diğer gestasyon haftalarına göre fazla bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda monoziyotluk oranı %20-30 saptanırken, çalışmamızda %58 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç, çalışma grubunun yatan hastalardan oluşturulması ve dizigotlara göre monoziyotlann sorunlarının fazla olması nedeniyle hastaneye daha sık

yatırılmalarına bağlanabilir. İkiz yenidoğanları tartıya göre kendi aralarında değerlendirdiğimizde, 7 çiftin tartıları arasında %20'den fazla fark saptandı. Çalışmamızdaki %15'lik diskordans oranı, Rodis ve ark., Blickstein ve ark. ile Yalçın ve ark. saptadıkları ikizler arasındaki diskordans insidansına uyumaktadır (9-11).

İkiz gebeliklerde anne yaşının yüksek olması etyolojide rol oynamaktadır (1,2). Çalışmamızda da ikiz yenidoğanların anne yaşı ortalaması, tekiz yenidoğanlara göre daha büyük olarak belirlendi.

Preeklampsi oranı, ikiz doğum yapan gebelerde %4,4, tekiz doğum yapan gebelerde %28,9 olarak saptandı. Bu durum, referans hastanesi olmamız nedeniyle tekiz preeklampşik gebelerin daha fazla hospitalize edilmesine atfedilebilir.

İkinci ikizde artmış asfiksi riski ve anormal prezentasyon nedeniyle ikiz gebeliklerdeki doğum şeklinin daha yüksek oranda sezaryen olması beklenirken (12), bu çalışmada ikiz ve tekiz gebeliklerin doğum şekli arasında anlamlı fark saptanmadı.

İkiz yenidoğanlar ile ilgili, farklı morbidite oranları bildirilmektedir. Doğum tartısı ve gestasyon haftası uyumlu yenidoğanlar ile karşılaştırıldığında, morbiditenin iki grup arasında benzer olduğu şeklinde yayınlar vardır. Bu çalışmada ikiz ve tekiz yenidoğanlar arasında sepsis, İVH, polisitemi ve RDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Zanardo ve ark. ikiz yenidoğanlarda tekiz yenidoğanlara göre, hastanede kalım süresi, hipoglisemi ve İVH'ı artmış olarak bulmalarına rağmen (7), bu çalışmada hipoglisemi ve İVH arasında anlamlı bir fark saptanmazken, hastanede kalım süresi ikizlerde daha az olarak tespit edildi. İkizlerde tekizlere göre hastanede kalım süresinin az olması, bu grupta daha az sayıda preeklampşik anne bebeğinin olmasına atfedilebilir.

Elis ve ark. yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada ikizlerdeki perinatal mortalitenin tekiz yenidoğanlara göre 3 kat fazla, Campbell ve ark.'nın benzer çalışmasında ise 4-5 kat fazla olduğu saptanmıştır (4, 5). Buna karşılık Bleker ve ark. gestasyon haftası uyumlu ikiz ve tekiz yenidoğanlarda mortalitenin 37-38 haftaya kadar olan dönemde benzer olduğu, mortalite artışının 38 haftadan sonraki ikiz yenidoğanlar için istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır (6). Minakami ve Şatoda Bleker'a benzer sonuçlar bildirmişlerdir (13). Bleker'in çalışmasında ayrıca perinatal mortalitenin; erkeklerde, monokoryonik ikizlerde ve multi-par annelerin ikizlerinde fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ise ikiz yenidoğan ile tekiz yenidoğan arasındaki perinatal mortalite benzer bulunmuş olup, bu sonuç 38 haftanın üzerindeki gestasyona sahip ikiz yenidoğan sayımızın az olmasına bağlanabilir.

## SONUÇ

Bu çalışma; ikiz yenidoğanların doğum tartısı ve gestasyon haftası uyumlu tekiz yenidoğanlar ile benzer morbidite ve mortaliteye sahip olduklarını, ikiz yenidoğanların yenidoğan servislerine ek bir yük getirmediğini ortaya koymuştur.

## KAYNAKLAR

1. Kochenour NK. Obstetric management of multiple gestation. In Fanaroff AA, Martin RJ (eds): Neonatal-Perinatal Medicine: Disease of the fetus and infant, St Louis: Mosby Co, 1992, 225-9.
2. Kliegman RM. The fetus and neonatal infant. In Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds) : Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia : WB Saunders Co, 1996, 453-4.
3. Avery ME. Placental function and disease: The placenta, fetal membranes and umbilical cord. In Taeusch HW, Ballard RA, Avery Me (eds): Disease of the newborn, Philadelphia: WB Saunders Co, 1991, 51-7.
4. Ellis RF, Berger GS, Keith L, et al: The Northwestern University Multihospital Twin Study II Mortality of first versus second twin. Acta Genet Med Gemellol, 1979, 28: 347-52.
5. Campbell DM, MacGillivray I: Outcome of twin pregnancies. In MacGillivray EI, Campbell DM, Thompson B (eds): Twinning and Twins, New York: John Wiley&Sons, 1988, 179-202.
6. Bleker OP, Oosting H: Term and postterm twin gestations. J Reprod Med, 1997, 42: 715-8.
7. Zanardo V, Cagdas S, Marzari F: Factors associated with neonatal hypoglycemia in premature twins and singletons. Acta Genet Med Gemellol, 1997, 46: 69-77.
8. Thompson PJ, Greenough A, Gamsu HR, Nicolaidis KH: Ventilatory requirements for respiratory distress syndrome in small for gestational age infants. Eur J Pediatr, 1992, 51:528-32.
9. Rodis JF, Vintzielos AM, Campbell WA, Nochimson R: Characterization of the growth in discordant twin gestation. J Ultrasound Med, 1990, 9:443-8
10. Blickstein I, Lancet M: The growth of discordant twin. Obstet Gynecol Surv, 1988, 43:509-15.
11. Yalçın HR, Zorlu CG, Lambet A, Özden S, Gökmen O: The significance of birth weight difference in discordant twins: a level to standardize? Acta Obstet Gynecol Scand, 1998, 77:28-31.
12. Zhang J, Bowes WA, Grey TW, McMahon MJ: Twin delivery and infant mortality: a population-based study. Obstet Gynecol, 1996, 88: 593-8.
13. Minakami H, Sato I: Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. JAMA, 1996, 275: 1432-4.



# Kalp Hastalığı ve Gebelik Olgularının İrdelenmesi

Rıza MADAZLI, Nuri CEYDELİ, Esra TUŞTAŞ, Cihat ŞEN, Feridun AKSU  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

## ÖZET

### KALP HASTALIĞI VE GEBELİK OLGULARININ İRDELENMESİ

**Amaç:** Kliniğimizin kalp hastalığı ve gebelik olgularına ait deneyimini irdelemek. Kalp hastalığı olan gebelerin perinatal ve maternal sonuçlarını değerlendirerek, bu tip gebelere en uygun yaklaşımı belirlemeye çalışmak.

**Materyal ve Metod:** Kliniğimizde 1995 ile 1998 yılları arasında doğum yapan 86 kalp hastalığı ve gebelik olgusu retrospektif olarak irdelendi. Gebelerin, kalp hastalığının tipine ve New York Heart Association (NYHA) evrelerine göre, perinatal ve maternal sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların % 68.6'sının romatizmal, %12.8'inin konjenital kalp hastalığı, %16.3'nün mitral valv prolapsu-su ve %2.3'nün kalpte ritim bozukluğu olduğu belirlendi. En sık saptanan romatizmal kapak hasarının mitral darlığı olduğu tespit edildi. Olguların % 87.2'sinin fonksiyonel olarak NYHA evre I-N'de olduğu saptandı. Takip edilen 86 gebede perinatal ve maternal mortalite gözlenmedi. Dört olguda maternal morbidite geliştiği belirlendi. NYHA'a göre evre I-II ve evre III-IV olan kalp hastaları arasında doğum kilosu, doğum haftası, intrauterin gelişme geriliği ve perinatal morbidite açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Maternal morbidite ve sezaryen ile doğum oranlarının ise evre III-IV olan olgularda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0.001$ ). NYHA'a göre evre I-M'de olan gebelerde, müdahaleli ve müdahalesiz vaginal doğumlar arasında maternal morbidite açısından fark saptanmadı.

**Sonuç:** Kalp hastalığı olan gebeler, bu konuda deneyimli kardiyolojist ve doğum hekiminin oluşturduğu bir ekip tarafından takip edilmelidir. Uygun yaklaşım ve ekip anlayışı ile olguların büyük bir kısmında ciddi sorunlar yaşanmadan çocuk sahibi olunulabilir. (*Perinatoloji Dergisi 1999; 7: 31-35*)

**Anahtar kelimeler:** Kalp hastalığı, Gebelik, Maternal morbidite

## SUMMARY

### PREGNANCIES COMPLICATED BY MATERNAL HEART DISEASE

**Objective:** To evaluate the pregnancies complicated by maternal heart disease.

**Study Design:** Retrospective, observational study.

**Material and Methods:** 86 pregnancies complicated by maternal heart disease and delivered at Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynaecology

**Main Outcome Measures:** Cardiac risks among specific forms of heart disease and severity, perinatal and maternal mortality and morbidity

**Results:** Most of the cases had rheumatic heart disease (68.6%) and the most frequent lesion seen was mitral stenosis. Most of the patients (87.2%) were with NYHA functional class I or II. There were no perinatal or maternal mortality and maternal morbidity developed in 4 of the cases during pregnancy. There were no significant difference between NYHA functional class I or II and III or IV cases in terms of birth weight, gestational age at delivery and perinatal morbidity. Maternal morbidity and C/S rate were significantly higher in NYHA functional class III or IV cases. Mode of vaginal delivery (operative or spontaneous) was found to have no influence on maternal morbidity in cases with NYHA functional class I or II.

**Conclusion:** Medical care for pregnant women with heart disease is best provided through the cooperative efforts of a cardiologist and an obstetrician familiar with these kinds of cases. With this kind of team approach, in most of the cases it will be possible to have a satisfying result for both mother and fetus. (*Turkish J Perinatology 1999; 7: 31-35*)

**Key Words:** Heart disease, Pregnancy, Maternal morbidity

Kardiyoloji ve obstetrik alanındaki gelişmeler, kalp hastalığı olan gebelerin takibinde ve tedavisinde önemli ilerlemelere neden olarak, günü-

müzde pek çok kalp hastasının gebeliğinin sorunsuz geçmesine ve olumlu sonuçlanmasına olanak sağlamıştır. Gebelikte kalp hastalıklarına yaklaşım, son yüzyıl içinde önemli değişikliklere sahne olmuştur. Yüzyılın başlarında, kapak hastalığı olan kişilerde gebeliğin kontraendle olduğu düşünül-

*Yazışma Adresi: Dr. Rıza Madazlı  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği/İst.*

lürken, son yıllarda, kalp hastalığının çok nadiren gebeliğin sonlandırılması için bir gerekçe olabileceği kabul edilmektedir (1,2).

Bu konudaki bütün bu olumlu gelişmelere karşın, yine de unutulmamalıdır ki, gebelikteki fizyolojik değişiklikler kalp hastaları için önemli bir yüküdür. Kalp hastalıkları günümüzde de önemli bir maternal mortalite ve morbidite nedenidir (3). Bu tür gebeler, bir ekip anlayışı içinde, kadın doğum hekimi ve kardiyologun yakın işbirliği ile takip edilmelidir. Daha da iyisi, bu işbirliğinin gebe kalınmadan önce başlaması, aile ile olası risklerin tartışılması ve en uygun koşullarda gebe kalınmasının sağlanmasıdır. Bu ekibin içine, kalp hastaları için özellikle önem taşıyan doğum ve erken postpartum dönemde uygun analjezi ve anesteziyi uygulayacak anesteziistin katılmasında da büyük yarar vardır. Dolayısıyla kalp hastası olan gebelerde, anne ve çocuk açısından istenilen amaçlara ulaşabilmek için multidisipliner, yakın ve dikkatli bir yaklaşım gereklidir.

Daha önce kalp hastası olduğu bilinmeyen gebelerde, kalp hastalığının gebelikte tanısının konulabilmesi için, kadın doğum hekiminin, gebelikte sık rastlanabilecek taşikardi ve dispne gibi şikayetleri önemsemesi gerekir. Romatizmal kalp hastalığı sıklığının oldukça yüksek olduğu ülkemizde, bu tür yaklaşım daha da önem kazanır. Kardiyovasküler cerrahi alanındaki gelişmeler sayesinde de konjenital kalp hastalığı olan kişilerin yaşam süreleri ve kalitelerinde çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu sayede kompleks kalp anomalisi olan olgular bile, gerekli ameliyatlarını olduktan sonra çocuk sahibi olabilir hale gelmişlerdir. Gelişmiş ülkelerde, konjenital kalp anomalili gebelerin oranı, romatizmal kalp hastalığı olanların önüne geçmiştir (4). Bu tür gebelerin takibi konusunda da, gerekli deneyime sahip olma ihtiyacı vardır.

Çalışmamızda, kliniğimizin son dört yıl içindeki kalp hastalığı ve gebelik olgularına ait deneyimini irdelemeyi amaçladık. Romatizmal ve konjenital kalp hastalığı olan gebelerin perinatal ve maternal sonuçlarını değerlendirdik. Bulgulardan hareketle, kalp hastalığı ve gebelik olgularına en uygun yaklaşımı belirlemeye çalıştık.

## MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde 1995 ile 1998 yılları arasında doğum yapan 86 kalp hastalığı ve gebelik olgusu retrospektif olarak irdelendi. Kalp hastalığı olan gebelerden 40 tanesi antenatal takipleri kliniğimiz dışında yapılarak doğum için kliniğimize sevk edilen, geriye kalan 46'sı ise antenatal takipleri de kliniğimizde yapılan olgulardı. Gebelerin doğum, yenidoğan dosyaları ve kliniğimizde takip edilen ol-

**Tablo 1: Kalp Hastalığı ve Gebelik Olgularının Klinik Özellikleri**

N	86
Yaş (ort ± sd)	27.4 ± 5.2
Nullipar (n, (%))	38, (44.2)
Doğum hafta (ort ± sd)	38.6 ± 1.8
Doğum kilo (gr) (ort ± sd)	3228 ± 525
Sezaryen (n, (%))	28 (32.5)
IUGG (n, (%))	1 (1.1)
Perinatal mortalite	-
Maternal mortalite	-

guların antenatal takip formları incelendi. Olguların kalp hastalıklarının öyküleri, şikayetleri ve gebelik süresince gösterdiği değişiklikler, kardiyoloji konsültasyonları, maternal ekokardiyografi bulguları ve kullandıkları tedaviler değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sonucuna göre gebeler, New York Heart Association'ın (NYHA) ortaya koyduğu fonksiyonel sınıflamaya göre Evre I ile IV arasında sınıflandırıldı (5). Doğum dosyalarından, doğum haftaları, doğum kiloları, doğum şekilleri, yenidoğan dosyalarından ise yenidoğana ait bilgiler değerlendirildi.

Gebelerin, kalp hastalığının tipine ve NYHA evrelerine göre, perinatal ve maternal sonuçları değerlendirildi. Maternal morbidite gelişen olgular irdelendi. Kalp hastalığı ve gebelik olgularında doğum şeklinin, maternal ve perinatal sonuçlar üzerine etkisi araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede, ki kare ve Student t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Kliniğimizde doğum yapan kalp hastalığı ve gebelik olgularının klinik özellikleri Tablo-1'de gösterildi. Takip edilen 86 gebede perinatal ve maternal mortalite gözlenmedi. Gebelerin iki tanesinde kalp hastalığı tanısının gebelik takibi sırasında konulduğu, diğerlerinde ise kalp hastalığının gebelik öncesi de bilindiği belirlendi. Olguların 59'unda (% 68.6) romatizmal kalp hastalığı, 11'inde (%12.8) konjenital kalp hastalığı, 14'ünde (%16.3) mitral valv prolapsusu ve 2'sinde (%2.3) kalpte ritim bozukluğu (bir olgu atrioventriküler ekstrasistol, bir olgu ventriküler erken atım) olduğu saptandı.

Romatizmal kalp hastalığı olan olguların NYHA sınıflaması ve kapak hastalığı cinsine göre dağılımı Tablo-2'de belirtildi. Bu gebelerin 14'ünde (14/59, %23.7) gebeliklerinde digoksin kullanma ihtiyacı olduğu belirlendi. En sık saptanan kapak hasarının, olguların % 57.6'sında gözlenen mitral darlığı (16 olguda tek, 18 olguda ise diğer kapak hasarlarıyla birlikte) olduğu tespit edildi. Mitral kapak alanı 1.5

**Tablo 2: Romatizmal Kalp Hastalığı Olan Olguların NYHA Sınıflaması ve Kapak Hastalığı Cinsine Göre Dağılımı**

NYHA	I	II	III-IV	Toplam
Aort darlığı		1		1
Aort yetmezliği		1	1	2
Mitral darlık	4	10	2	16
Mitral yetmezlik	3	1		4
Multipl kapak	13	14	4	31
Mitral kapak replasmanı	5			5

**Tablo 3: Konjenital Kalp Hastalığı Olan Olguların NYHA Sınıflaması ve Kalp Hastalığının Cinsine Göre Dağılımı**

NYHA	I	II	III-IV	Toplam
Biküspid aorta	1		1	2
Opere Ebstein	1	1		2
Opere Fallot		1		1
ASD	2		1	3
VSD	1		2	3

cm<sup>2</sup> ve altında olan 12 olgudan, 6'sının (%50) fonksiyonel olarak NYHA III-IV'üncü evrede olduğu ve 10'unda (%83-3) digoksin kullanma ihtiyacı olduğu; buna karşılık 1.5 cm<sup>2</sup> üzerinde olan 22 olgunun tamamının NYHA I-IFinci evrede olduğu ve digoksin kullanma ihtiyaçları olmadığı belirlendi. Ancak gebelik süresince atrial fibrilasyon gelişen iki olguda da kapak alanın 1.7 cm<sup>2</sup> olduğu gözlemlendi. Gebe kalmadan önce mitral kapak replasmanı operasyonu geçiren ve antikoagulan tedavi altında olan 5 gebenin kardiyak açıdan sorunsuz olduğu ve gebeliklerinin de sorunsuz geçtiği gözlemlendi.

Konjenital kalp hastalığı olan olguların NYHA sınıflaması ve kalp hastalığının cinsine göre dağılımı Tablo-3'de belirtildi. Ebstein ve Fallot anomalileri nedeniyle kalp operasyonu yapılan 3 gebenin sorunsuz bir gebelik dönemi geçirerek, miadında sağlıklı doğumlar yaptıkları belirlendi. Geniş (2.5 cm) VSD'si olan ve pulmoner arter basıncı doppler ile 125 mmHg hesaplanan bir gebe medikal tedavi ile takip edilerek miadında vaginal doğum yaptı. VSD nedeniyle gebelik öncesi operasyon geçiren 2 gebeden birinde, operasyon nedeniyle oluşan atrioventriküler tam blok nedeniyle bradikardi ve hipotansiyon semptomları olup, pacemaker takılmasına gerek olmadığına karar verilerek takip edildi ve gebeliği sorunsuz tamamlandı. ASD nedeniyle opere edilen ikinci gebede herhangi bir problem yaşanmazken, ASD ile birlikte pulmoner stenozu olan bir gebede ise gebelik takibinde kalp yetmezliği gelişti ve medikal tedavi ile takip edilerek miadında doğum yaptı.

Maternal ekokardiyografi ile mitral valv prolapsusu tanısı konan 14 gebenin 7'sinde (%50) hafif mitral yetmezliği bulunduğu belirlendi. Mitral valv prolapsusu olan gebelerin, hafif mitral yetmezliği olsun yada olmasın, gebeliklerinde herhangi bir medikal tedaviye ihtiyaç duymadıkları ve gebeliklerinin sorunsuz geçtiği saptandı.

Kalp hastalığı ve gebelik nedeniyle takip edilen 86 olgunun NYHA sınıflarına göre klinik özelliklerinin dağılımı Tablo-4'de gösterildi. Olguların % 87.2'sinin ( 75/86) NYHA evre I-II'de olduğu saptandı. Evre III-IV'de olduğu saptanan gebelerden

6'sında ciddi mitral stenoz, birinde ileri derecede aort yetmezliği, birinde ileri derecede aort yetmezliği olan biküspid aorta, birinde geniş VSD, birinde VSD operasyonu sonrası atrioventriküler tam blok ve birinde de ASD ile birlikte pulmoner stenoz olduğu belirlendi. NYHA göre evre I-II ve evre III-IV olan kalp hastaları arasında doğum kilosu, doğum haftası, intrauterin gelişme geriliği ve perinatal morbidite açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Maternal morbidite ve sezaryen ile doğum oranlarının ise evre III-IV olan olgularda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.001). Maternal morbidite, dört olgudan üçünde antepartum, birinde ise erken postpartum dönemde gelişti (Tablo-5). Mitral stenoz (kapak alanı 1.7 cm<sup>2</sup>), triküspit ve aort yetmezliği olan gebede 37. gebelik haftasında şuur bulanıklığı ve nörolojik bulguların gelişmesi üzerine yapılan bilgisayarlı beyin tomografisinde serebral emboli tanısı konuldu, gerekli tedavisi yapıldıktan sonra sezaryen ile doğurtuldu, postpartum dönemi sorunsuz geçti. İleri derecede aort yetmezliği olan ve 31. gebelik haftasında hipotansiyon ve senkop gelişen gebe medikal tedavi ile takip edildi ve 34. gebelik haftasında spontan vaginal doğum yaptı. Mitral kapak alanı 1.7 cm<sup>2</sup> olan bir gebede ise 27. gebelik haftasında atrial fibrilasyon gelişti, hospitalize edilerek gerekli medikal tedavisi yapılan gebenin daha sonraki takibi sorunsuz geçti ve 40. gebelik haftasında vaginal doğum yaptı. Pulmoner arter stenozu ve atrial septal defekti olan ve 38. gebelik haftasında sezaryen ile doğum yapan gebe, doğum sonrası kardiyak sorunun ağırlaşması nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilmek zorunda kaldı.

NYHA'a göre evre I-II'de olan 75 gebenin 23'ü (%30.6) sezaryen, 20'si (%26.6) vakum veya forseps ile vaginal doğum ve 35'i (%42.8) ise müdahalesiz vaginal doğum ile doğurdu. Bu gruptaki sezaryen endikasyonları kalp hastalığı dışındaki endikasyonlardı. Müdahaleli ve müdahalesiz vaginal doğumlar arasında, gebelerde doğum eylemi ve erken postpartum dönemde gözlenen dispne ve taşikardi açısından fark saptanmadı. NYHA'a göre evre III-IV'de olan 11 gebenin 5'i (%45) sezaryen, 3'ü (%27.2) vakum veya forseps ile vaginal

doğum ve 3'ü (%27.2) ise müdahalesiz vaginal doğum yaptı. Sezaryen endikasyonunun olguların 4'ünde kalp hastalığı olduğu belirlendi. Postpartum maternal morbidite saptanan tek olgunun da sezaryen ile doğduğu belirlendi.

### TARTIŞMA

Kardiovasküler sistemde meydana gelen fizyolojik değişiklikler, gebeliğin, kalp hastalığı olan kadınlarda risk taşımaya nedendir. Kalp hastalığı ve gebelik olgularında perinatal, maternal mortalite ve morbidite, mevcut kalp hastalığının cinsine, hastanın kardiyak açıdan fonksiyonel durumuna ve gebeliğe bağlı komplikasyonların gelişip, gelişmediğine bağlıdır.

Romatizmal kalp hastalıkları, günümüzde, gelişmiş ülkelerde hızla azalırken, gelişmekte olan ülkelerde, gebelikte kalp hastalığının neden olduğu mortalite ve morbiditenin en önde gelen sebebi olmaya devam etmektedir (6). Kliniğimizde doğum yapan kalp hastalarının %69'u da romatizmal kalp hastalığı olan gebelerdir. Bu bulgu da ülkemiz açısından romatizmal kalp hastalıklarının önemini koruduğunu ve bu açıdan gerekli önlemlerin daha etkili olarak alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Mitral kapak darlığı, romatizmal ateş sonrası en fazla oranda gelişen kapak lezyonudur (6). Romatizmal kalp hastalığı olan gebelerde, mortalite ve morbiditeden en fazla sorumlu olan kapak lezyonu da mitral kapak darlığıdır (7). Gebeliğe bağlı olarak oluşan kalp atım hacminde artma, taşikardi, su ve tuz tutulumu mitral darlığı olan gebelerde kalp probleminin ağırlaşmasına neden olur. Kalp atım hacmi 28 ile 34. gebelik haftalarında en üst düzeye çıktığından ve doğum eylemi de kalbin yükünü daha da arttırdığından, mitral darlığı olan gebelerde kalp yetmezliği ve ölüm riski üçüncü trimestir ve erken postpartum dönemde en yüksek düzeye çıkar (6,7). Maternal mortalite üzerine etkili önemli bir diğer faktör de atrial fibrilasyonun gelişmesidir. Mitral kapağın genişliğinin gebeliğe etkisini değerlendirdiğimizde, çalışmamızdan çıkan sonuç, mitral kapak alanının  $1.5 \text{ cm}^2$  ve altında olmasının kalp yetmezliği gelişimi (digoksin kullanma ihtiyacı doğması) ve fonksiyonel yetersizlik açısından yüksek risk taşıdığıdır. Mitral kapak alanı  $1.5 \text{ cm}^2$  üzerinde olan olgularımızda gebeliğin iyi tolere edilmesine karşın, atrial fibrilasyon gelişen iki olgunun da kapak alanının  $1.7 \text{ cm}^2$  olması, bu olgularda da dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Literatürde de, hafif ve orta derecede mitral darlıkta atrial fibrilasyon gelişmediği sürece gebeliğin sorunsuz geçeceği bildirilmektedir (7). Bazı araştırmacılar kapak alanı  $1 \text{ cm}^2$  ve altında olan olgularda gebelik esnasında operasyon

**Tablo 4: Kalp Hastalığı ve Gebelik Nedeniyle Takip Edilen 86 Olgunun NYHA Sınıflarına Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı**

NYHA	I-II	III-IV	p
N	75	11	
Doğum hafta (ort ± sd)	38.7±1.7	37.6±1.7	0.06
Doğum kilo (gr) (ort ± sd)	3261±534	3001±407	0.12
IUGG (n, (%))	1, (1.3)	-	
Sezaryen (n, (%))	23, (30.6)	5, (45.5)	<0.01
Perinatal morbidite	-	-	
Maternal morbidite(n,(%))	1, (1.3)	3, (27.3)	< 0.01

önermektedir (8). Mitral kapak alanı  $0.9$  ve  $1 \text{ cm}^2$  olan iki olgumuz medikal tedavi ile takip edilerek sağlıklı doğumlar yapmışlardır. Ciddi miktar kapak hasarı olan kişilerin, kapak replasmanı sonrası gebe kalmaları önerilmektedir (7). Çalışmamızda da mitral kapak replasmanı olan 5 olgunun gebeliği son derece iyi tolere ettiği gözlenmiştir. Dolayısıyla, ciddi kapak hasarı olan kişilere kanımızca da, kapak replasmanı sonrası gebe kalmalarını önermek uygundur. Diğer romatizmal kapak lezyonlarından mitral yetmezlik, aort yetmezliği ve darlığının gebelikte önemli sorun yaratmayacağı ve kombine lezyonlarda belirleyici faktörünün mitral kapaktaki sorun olacağı bildirilmektedir (6). Bizim serimizde de bu yorumu destekleyici bulgular ortaya çıkmıştır.

Kalp cerrahisindeki ilerlemeler, kompleks kalp anomalileri olan kişilerin bile, gebe kalarak doğum yapabilir yaşam kalitesine ulaşmasına olanak sağlamıştır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde kalp hastalığı ve gebelik olgularının önemli bir kısmını konjenital kalp anomalisi olan olgular oluşturmaktadır. Çalışmamızda, bir Fallot tetralojisi ve iki Ebstein anomalisi nedeniyle öpere edilen üç gebe, sorunsuz gebelikler geçirerek, sağlıklı doğumlar yapmışlardır. Literatürde de, operasyon sonrası kardiyak açıdan problemi olmayan Fallot ve Ebstein anomalili olgularda gebelik sonuçlarının genel popülasyondan farklılık göstermediği yönündedir (7). Konjenital kalp anomalili olgularda unutulmaması

**Tablo-5 : Kalp Hastalığı ve Gebelik Olgularında Saptanan Maternal Morbiditeler**

Kalp hastalığı	Tipi*	NYHA Evre	Morbidite
Pulmoner stenoz+ASD	KKH	III	postpartum 1 gün yoğun bakım
Aort yetmezliği (şiddetli)	RKH	IV	antepartum senkop
Multiple kapak hastalığı	RKH	III	antepartum serebral emboli
Mitral darlık	RKH	II	antepartum atrial fibrilasyon

\*KKH: Konjenital kalp hastalığı, RKH: Romatizmal kalp hastalığı

gereken önemli bir nokta, fetusda da kalp anomalisi olma riskinin arttığıdır (9). Bundan dolayı, bu tip gebelerde antenatal takipte, fetal ekokardiyografi ile fetusun kalbinin mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Konjenital anomalili olgulardan geniş (2.5 cm) VSD'si ve pulmoner hipertansiyonu (125 mm Hg) olan gebe, 26. gebelik haftasında takibimize alınan, 34. gebelik haftasından itibaren hastanede medikal tedavi ile kontrol altında tutulan ve doğum eylemi süresince yakın kardiyak monitorizasyon ile miadında vaginal doğumu yapılan bir olgudur. Soldan sağa şant olan anomalilerde, pulmoner hipertansiyonun gelişmesi Eisenmenger sendromu olarak tanımlanır (7). Eisenmenger sendromunda, gebelik son derece risklidir ve maternal mortalite %30 ile 70 oranlarında bildirilmektedir (10). Bu tip olgularda ani anne ölümü, gebeliğin herhangi bir döneminde, doğumda veya erken postpartum dönemde olabilir ve Eisenmenger sendromlu kadınların gebe kalmamaları önerilmektedir (2).

Mitral valv prolapsus'u genç kadınlarda sıkça rastlanan ve semptomatik olmadığı sürece gebelik açısından önemli bir problem oluşturmayan bir patolojidir (6). Takip ettiğimiz mitral valv prolapsuslu olgularda da gebelikte herhangi bir sorunla karşılaşmamıştır.

Kalp hastalığı olgularını fonksiyonel olarak değerlendirdiğimizde, çok büyük bir kısmının NYHA sınıflamasına göre I ve II. evrede olduğu ve bu olguların gebeliği iyi tolere ettiği gözlemlendi. Fonksiyonel açıdan kardiyak ciddi sorunu olmayan gebelerin, gerek fetus ve gerekse de anne açısından gebelik sonuçlarının, genel popülasyondan anlamlı bir farklılık göstermediği sonucuna varıldı. NYHA'ya göre III ve IV. evrede olan gebelerde de çalışmamızda perinatal mortalite ve morbidite gözlemlenmedi. Dolayısıyla çalışmamızdan çıkan sonuç, kalp hastalığı olan gebelerde uygun antenatal takip ile fetusun prognozunun genel anlamda yüz güldürücü olduğudur. Maternal mortalite ve morbidite açısından, takip ettiğimiz olgularda anne ölümü olmadı, ancak serebral emboli ve atrial fibrilasyon gibi ciddi morbiditeler gelişti. Özellikle ciddi kardiyak problemleri olan olgularda, gebelik anne için tehlikeli olabilmekte ve bu olguların çok yakın takibi gerekmektedir.

Doğum eylemi ve erken postpartum dönem kalp hastalarında özellikle riskli dönemlerdir. Travayda ve doğum anında kalp atım hacminde %10 ile 65 oranında artış olur (11). Bu zaten kısıtlı kapasite ile çalışan kalbin yükünü daha da artırır. Ancak unutulmamalıdır ki, kalp hastalığı, kendisi bir sezaryen endikasyonu değildir. Sezaryen sırasında uygulanacak aneztesinin de ciddi tehlikeleri vardır.

Doğumun ikinci evresini kısaltmak amacıyla forseps veya vakum uygulaması önerilen yöntemlerdir. Ancak çalışmamızın sonuçlarına göre, fonksiyonel olarak ciddi sorunu olmayan kalp hastalarında (NYHA I-II) rutin vakum veya forseps uygulamasına gerek yoktur. Literatürde de bu yönde görüş ağırlık kazanmaktadır (6). Sonuç olarak kalp hastalarında vaginal doğum tercih edilmelidir. Ancak intrapartum ve erken postpartum dönemde çok sıkı kardiyak monitorizasyon ve takip uygulanmalıdır. Özellikle ciddi kardiyak problemi olan olguların, doğum hekimi, kardiyolojist ve aneztesiyo-lojistten oluşan ve acil müdahaleler konusunda deneyimli bir ekip tarafından doğurtulmasında büyük yarar vardır.

Kalp hastalığı olan gebeler, bu konuda deneyimli kardiyolojist ve doğum hekiminin oluşturduğu bir ekip tarafından takip edilmelidir. Daha da iyisi, kalp hastalarının gebe kalmadan önce değerlendirilerek, gebelikle ortaya çıkabilecek sorunlar konusunda bilgilendirilmesi ve gereken durumlarda kalp sorununun cerrahi tedavisinden sonra gebe kalmalarının sağlanmasıdır. Uygun yaklaşım ve ekip anlayışı ile, kalp hastalığı olan gebelerde, ciddi sorunlar yaşamadan çocuk sahibi olabilirler.

#### KAYNAKLAR

1. Jensen T: The heart in pregnancy. St. Louis, CV Mosby Co, 1938
2. Cheitlin MD: Cardiac problems in pregnancy. Maternal aspects to the pregnant patient with heart disease. JAMA 1984; 251:2838-9
3. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. 1982-84, 1985-87, 1988-90, 1991-93, (1989,1991,1994,1996). London: HMSO
4. McFaul PB, Dorman JC, Lamki H: Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. Br J Obstet Gynecol 1988; 95:861-8
5. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, ed 8. New York Heart Association, 1979
6. Riberio P, Al Zaibag M: Rheumatic heart disease. In Oakley C (ed). Heart disease in pregnancy. London, BMJ Publishing Group, 1997: 112-27
7. Shabetai R: Cardiac Diseases. In Creasy RK, Resnik R (eds). Maternal - fetal Medicine 4th ed. London, WB Saunders Comp., 1999: 793-819
8. Noller KL, Weinbaum PJ: Cardiac surgery. In Gleicher (ed). Principles and practice of medical therapy in pregnancy, 2nd ed. California, Appleton and Lange, 1995:834-40
9. Connolly HM, Warnes CR: Ebstein's anomaly: Outcome of pregnancy. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1194
10. Yentis SM, Steer PJ, Plaat F: Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s. Br J Obstet Gynecol 1998; 105: 921-2
11. Robson SC, Hunter S, Boys RJ et al: Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. Am J Physiol 1989; 256: 1060-5

# İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Ağır Preeklampsili Gebelerde Renin ve Prorenin Düzeyleri

**Bilgi GÖKCAN, Selman LAÇİN, Ferda ATMACA, Ayşe GÜRBÜZ, Doğan CANTEKİN**  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi-İSTANBUL

## ÖZET

### İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLAN AĞIR PREEKLAMPİLİ GEBELERDE RENİN VE PRORENİN DÜZEYLERİ

**Amaç:** Fetusta intrauterin gelişme geriliği olan ağır preeklampşik gebelerin plazma renin ve prorenin düzeylerini incelemek ve benzer gebelik haftasındaki kontrol grubu ile karşılaştırarak intrauterin gelişme geriliği ve şiddetli preeklampsisi fizyopatolojisindeki rollerini araştırmak.

**Metod:** Çalışmaya ağır preeklampsisi ve intrauterin gelişme geriliği tanısı alan 39 gebe ile kontrol grubu olarak başka sebeplerle hospitalize edilen ve fetal gelişme geriliği olmayan 32 gebe dahil edildi. İki günlük düşük sodyum içeren diyet alımını takiben renin ve prorenin için ölçüm yapıldı. Prorenin düzeyleri için total renin düzeyleri ölçüldü ve aktif renin düzeyleri bu değerden çıkarıldı.

**Bulgular:** Ağır preeklampşik grupta renin düzeyleri ortalama  $68.71 \pm 34.47$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $35.09 \pm 11.94$  ng/ml idi ( $p < 0.05$ ). Prorenin düzeyleri ise ağır preeklampsisi grubunda  $41.23 \pm 23.73$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $14.35 \pm 6.19$  ng/ml idi ( $p < 0.05$ ). Hem renin hem de prorenin düzeyleri ile diastolik tansiyon yüksekliğinin şiddeti, serum kreatinin ve SGPT düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.53$  ve  $r=0.62$ ). Ayrıca gelişme geriliğinin derecesi ile prorenin düzeyleri arasında da yine pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0.35$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız preeklampsisi ile renin ve prorenin düzeyleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir, intrauterin gelişme geriliği olan ağır preeklampsisi olgularında proreninin gelişme geriliği ile doğrudan ilişkili olmasını, reninden farklı olarak plasentadan geçip fetal dolaşımında aktivitesini gösterebilmesine bağladık. (*Perinatoloji Dergisi 1999; 7:36-39*)

**Anahtar Kelimeler:** Ağır preeklampsisi, intrauterin gelişme geriliği, Renin, Prorenin

## SUMMARY

### RENİN AND PRORENİN LEVELS IN SERA OF PREGNANCIES COMPLICATED WITH SEVERE PREECLAMP-SIA AND IUGR

**Objective:** We measured the renin and prorenin levels in sera of pregnancies complicated with severe preeclampsia and intrauterine growth retardation to investigate the pathophysiology of these conditions.

**Study Design:** Prospective case-control study.

**Methods:** Thirty-nine severe preeclamptic women with intrauterine growth retardation and 32 pregnant women hospitalized for some reasons other than preeclampsia were compared. After having treated with low-sodium diet of two days, we measured the serum levels of renin and prorenin in both groups. Plazma prorenin was calculated by subtracting plasma renin activity from total renin.

**Main Outcome Measures:** Serum renin and prorenin levels.

**Results:** Renin levels in severe preeclamptic and control group were  $68.71 \pm 34.47$  ng/ml and  $35.09 \pm 11.94$  ng/ml respectively ( $p < 0.05$ ). Prorenin levels in severe preeclamptic and control group were  $41.23 \pm 23.73$  ng/ml,  $14.35 \pm 6.19$  ng/ml respectively ( $p < 0.05$ ). We defined a positive correlation between both renin and prorenin levels and the severity of the diastolic pressure, serum creatinin and hepatic transaminase levels ( $r=0.53$  and  $r=0.62$  respectively). There was also a correlation between grade of the growth retardation and prorenin levels ( $r=0.35$ ).

**Conclusion:** Our results support the relationship between both renin and prorenin levels and preeclampsia. We concluded that the direct relation of prorenin with the intrauterine growth retardation in severe preeclamptic cases was due to placental transfer of this substance unlike renin. (*Turkish J Perinatology 1999; 7: 36-39*)

**Key Words:** Severe preeclampsia, Intrauterine growth retardation, Renin, Prorenin.

**R**enin - Angiotensin - Aldosteron sistemi gebelikte kan basıncı ve volüm regülasyonunu sağlayan temel mekanizmadır. Gebelik öncesi duruma göre renin substratı, plazma renin aktivitesi ve renin konsantrasyonu düzeylerinde dramatik değişiklikler meydana gelmektedir (1,2).

Bu sistemdeki anormalliklerin preeklampsideki rolleri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar rapor edilmiştir. Renin substratı çoğu araştırmacı tarafından preeklampsisi vakalarında yüksek bulunmuş, plazma renin aktivitesi ise bazı araştırmacılar tarafından yüksek, bazılarında ise değişmez ya da düşük bulunmuş ve farklı yorumlar yapılmıştır (3-6). Bu durum plazma prorenin konsantrasyonu, aldosteron ve angiotensin-II için de geçerlidir (7,8). Yine intrauterin gelişme geriliği (İUGG) ile fetal renin-angiotensin sistemi arasındaki ilişkiye de değişik araştırmacılar değinmişlerdir (9,10). İUGG olan gebelerin önemli bir kısmında fetal plazma renin aktivitesinin arttığı bildirilmiş ve hipoksinin indüklediği bu aktivasyonun angiotensin-II aracılığıyla placentel vazokonstriksiyon ve İUGG gelişimine yol açabileceği ileri sürülmüştür. Ancak çalışmaların sonuçlarında görülen bu çeşitliliğin laboratuvar metodoloji farklılığından, sodyum alımının iyi kontrol edilmediğinden, postür ve soğuk aktivasyonu konusunda yeterli dikkat sarf edilmemesi gibi noktalardan kaynaklanması olasıdır.

Bu çalışmada, önceki çalışmaların metodoloji hatalarından kaçınılmaya çalışılarak, fetusta intrauterin gelişme geriliği (İUGG) olan ağır preeklampitik gebelerin renin ve prorenin düzeyleri incelendi ve benzer gebelik haftasındaki kontrol grubu ile karşılaştırdık. Böylelikle, ağır preeklampsisi ile birlikte olan gelişme geriliği fizyopatolojisinde renin ve proreninin rolünü araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Aralık 1996 - Aralık 1997 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran ve ağır preeklampsisi ve İUGG tanısı alan ve hospitalize edilen 39 gebe ile başka sebeplerle (EMR, Plesenta Previa vs.) hospitalize edilen ve fetal gelişimi gebelik haftası ile uyum gösteren 32 gebe dahil edildi. Tüm gebeler son trimester içerisinde ve tekil gebelik idiler. Ağır preeklampsisi tanısı için 6 saat arayla en az iki kez ölçülen diastolik kan basıncının 110 mmHg'dan yüksek olması ve buna ek olarak minör kriterler olarak kabul edilen 24 saatlik idrarda 5 gramdan fazla proteinüri, trombosit sayısının  $100000/\text{mm}^3$ 'den az olması, seaim kreatinin değerlerinde yükseklik, karaciğer enzimlerinde artış ve sübjektif klinik bulguların (frontal baş ağrısı, epigastrik ağrı vs.) olması şartlarından en az ikisinin

varlığı arandı.

Tüm olgularda fetal BPD, FL ve karın çapları ultrasonografi ile ölçülerek fetal biyometride gestasyonel yaşa göre İUGG'nin olup olmadığı saptandı. İUGG tanısı gestasyonel yaşa göre olması gereken ağırlığın 10. persentil değerine göre hesaplandı (11).

Her iki grupta da gebelere gerekli bilgiler verilerek onayları alındıktan sonra iki gün boyunca aynı miktarda düşük sodyum içeren diyet verildi ve iki günün sonunda 15 dakika istirahati takiben oturur pozisyonda EDTA'lı tüplere venöz kan örneği alındı ve - 30°C'da depolandı. Ağır preeklampitik gruptaki gebelerin 6 tanesinde düşük sodyum diyeti uygulaması sırasında fetal ve maternal sebeplerle gebelik acil olarak sonlandırıldığından bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra alınan örnekler toplanarak oda ısısında 2000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Nichols enstitüsünce tarif edilen sandviç tipi immunoradyometrik yöntemle prorenin ve renin düzeyleri ölçüldü (12).

Prorenin düzeyleri için total renin düzeyleri ölçüldü ve aktif renin düzeyleri bu değerden çıkarıldı. Verilerin ve grupların ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel analizinde SPSS programı kullanılıp yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı. Kontrol ve hasta grupları arasında incelenen değişkenler açısından fark olup olmadığı Student-t test ile araştırıldı. Bazı değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiyi saptamak için korelasyon analizi uygulandı.

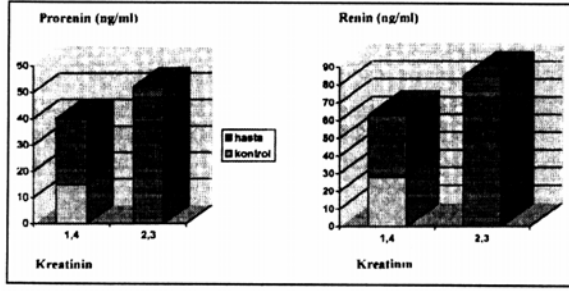
## BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve parite ortalamaları açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca iki grupta da prorenin ve renin düzeyleriyle yaş ve gebelik haftası arasında bir korelasyon gösterilemedi. Ağır preeklampitik grupta renin düzeyleri ortalama  $68.71 \pm 34.47$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $35.09 \pm 11.94$  ng/ml idi (Tablo 1). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ).

Prorenin düzeyleri ise ağır preeklampsisi grubunda  $41.23 \pm 23.73$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $14.35 \pm 6.19$  ng/ml idi ve yine aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Hem renin hem de prorenin düzeyleri ile diastolik tansiyon yüksekliğinin şiddeti arasında pozitif bir kore-

**Tablo 1: Preeklampitik ve Kontrol Grubunda Prorenin ve Renin Düzeyleri**

	Prorenin (ng/ml)	Renin (ng/ml)
Ağır preeklampitik grup	$41.23 \pm 23.73$	$68.71 \pm 34.47$
Kontrol grubu	$14.35 \pm 6.19$	$35.09 \pm 11.94$
	$p < 0.05$	$p < 0.05$



Şekil 1. Serum prorenin ve renin değerleri ile kreatinin arasındaki ilişki.

lasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.53$  ve  $r=0.62$ ). Ayrıca serum kreatinin ve SGPT düzeyleri ile prorenin ve renin düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyonun varlığı dikkat çekmekteydi ( $r=0.45$ ) (Şekil 1).

Getişme geriliğinin derecesi ile prorenin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanırken ( $r=0.35$ ) renin düzeyleri ile gelişme geriliği arasında böyle bir ilişki saptanmadı.

## TARTIŞMA

Gebeliğin başlıca komplikasyonlarından biri olan, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan preeklampsi konusunda prognostik değerlendirme için pek çok belirteç tanımlanmıştır. Biz de çalışmamızda ağır preeklampsi ve İUGG fizyopatolojisinde rol aldığını düşündüğümüz prorenin ve renin düzeylerini, 3. trimester İUGG'li ağır preeklampsi 33 gebenin serumunda ölçtük. Bu değerleri benzer gebelik haftalardaki 32 gebenin serum prorenin ve renin düzeyleriyle karşılaştırdık.

Renin angiotensin sistemi normal gebelik fizyolojisinde kan basıncını düzenlemede en önemli faktördür. Bir aspartil proteaz olan ve esas kaynağı böbrekler olan renin vazokonstriktör etkilidir. Prorenin ise reninin prekürsörüdür ve latent renin gibi aktivite gösterir (13)- Dolaşımda reninden 10 kat fazla bulunur ve Aldosteron-II reseptörlerine reproduktif organlarda reversibl bağlanır (14). Proreninin yanlanma ömrü 47 dakikadır ve bugüne kadar immunohistokimyasal ve biyokimyasal olarak dokulardan ayrıştırılamamış ve total reninden aktif reninin çıkarılmasıyla elde edilmiştir (15,16).

Çalışmamızda preeklampsi ile renin ve prorenin düzeyleri arasındaki ilişkiyi destekleyen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Renin, estrogen ve progesteronla yarışarak maternal dolaşıma salınırken, fetal dolaşıma geçemez. Prorenin ise tek yönlü de olsa fetal dolaşıma geçer (17). Bu sebeple proreninin fetal gelişimin regülasyonunda yer aldığı düşünülmüştür. McQuenn ve ark. (18) plasentanın vasküler düz kasında angiotensin-II için spesifik resep-

törlerin varlığını göstermişlerdir. Ayrıca koyun fetusları üzerinde yapılan çalışmalarda da angiotensin-II infüzyonlarının fetoplental perfüzyonu azalttığı ve İUGG tablosuna yol açtığı ortaya konmuştur (19,20). Bizim çalışmamızda da İUGG'li ağır preeklampsi olgularında proreninin gelişme geriliği ile doğrudan ilişkili olmasını, reninden farklı olarak plasentadan geçip fetal dolaşımda aktivitesini gösterebilmesine bağlamak mümkündür. Nitekim aynı korelasyon renin düzeyleri için gösterilememiştir.

Daha önceki çalışmaların sonuçlarındaki çeşitlilik araştırmacıları prorenin ve renin düzeyleri ile preeklampsi fizyopatolojisi arasındaki ilişkiyi ortaya koyma açısından karamsarlığa düşürmüştür. Biz ise gruplar arasındaki standardizasyona ve metodolojiye azami dikkat göstererek çalışmamızı tamamladık.

Ağır preeklampsi tanısı için gerekli kriterlerinden olan SGPT, ürik asit, kreatinin düzeyleri, proteinüri, trombositopeni gibi parametreler ile iyi bir korelasyon gösteren plazma prorenin ve renin düzeylerinin de bu biyokimyasal parametreler arasında yer alabileceğini düşündük.

Çalışmamızın başında planladığımız, gelişme gerilikli yenidoğanlardan aldığımız kan örneklerinin teknik bir hata sonucu bir bölümünün değerlendirilememesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamamamız çalışmamızın en önemli eksikliğini oluşturmaktadır.

## SONUÇ

Plazma renin aktivitesi, renin ve prorenin konsantrasyonu ve angiotensin-II seviyelerinin preeklampsi hastalardaki kan basıncı regülasyonuna etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları birbiriyle uyumsuz olsa bile, preeklampsi ile bu sistemler arasında kompleks bir ilişki olduğu ortadadır. Özellikle plasentayı geçebilen proreninin İUGG fizyopatolojisindeki rolünün tam olarak aydınlatılabilmesi için bu konuda daha çok sayıda olguyu içeren detaylı çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. East TR, Benedetti TJ: Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study. *Obstet Gynecol*, 1990, 76: 1061-6.
2. Bay WH, Ferris TF: Factors controlling plasma renin aldosterone during pregnancy. *Hypertension*, 1979, 1: 410-6.
3. August P, Lenz T, Ales KL, Druzin M, Edersheim TG et al: Longitudinal study of renin angiotensin aldosterone system in hypertensive pregnant women: deviations related to the development of superimposed preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 63: 1612-7.
4. Tapia HR, Johnson CH, Strong CG: Renin angiotensin system in normal and hypertensive disease of pregnancy. *Lancet*, 1972, 2: 847-53.



5. Symmonds EM, Pipkin FB, Craven DJ: Changes in the renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive women during pregnancy and parturition. *Isr J Med Sci*, 1976, 12: 945-9.
6. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM: Analysis of changes in the renin-angiotensin system during pregnancy. *Clin Sci*, 1972, 42: 479-83.
7. Nielsen AH, Paulsen K: Is prorenin of physiological and clinical significance? *J Hypertens*, 1981, 6: 949-58.
8. Kalenga MK, Gasparo M, Hertogh D: Determination of renin, angiotensin converting enzyme and angiotensin II levels in human placenta, chorion and amnion from women with pregnancy induced hypertension. *Clin Endocrinol*. 1996, 44: 429-33.
9. Ferraris P, Quorso P, Gazzano G: Plasma active and inactive renin and fetal complications in women with high risk pregnancies. *Can J Physiol Pharmacol*, 1991, 69: 1321-6.
10. Kingdom J, McQuinn J, Connell J, Whittle M: Fetal angiotensin II levels and vascular angiotensin receptors in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol*, 1993, 100: 476-82.
11. Ertan F, Yılmaz N, Tinar S, Çağlayan O: Standardization of biparietal diameter and femur length in Turkish population. *Gynecol Obstet Reprod Med*, 1995, 1: 42-5.
12. Matilauri I, Eskola JU, Aalto M, Koskinen J, Irjala K: Time-resolved immunofluorometric assay of total renin in plasma and follicular fluid. *Clin Chem*, 1994, 1: 74-9.
13. Sealey JE, Rubattu E: Prorenin and renin as separate mediators of tissue and circulating systems. *Am J Med*, 1989, 81: 1041-5.
14. Sealey JE, Glorioso N, Kavitz J: Prorenin as a reproductive hormone. *Am J Med*, 1986, 81: 1041-5.
15. Hsueh WA, Carlson EJ, Hagmas I: Mechanism of acid activation of renin: role of callicrein in renin activation. *Hypertension*, 1981, 1: 122-9.
16. Show KJY, Anderson W, Shinagawa T, Dubeau L: Human decidua is a major source of renin. *J Clin Invest*, 1989, 83: 2085-92.
17. Lentz T: Prorenin and active renin in human fetal circulation. *Açta Obstet Gynecol Scand*, 1996, 75: 291-3.
18. McQuinn J, Kingdom JCP, Jardine AG, et al: Vascular angiotensin-II and atrial natriuretic peptide receptors in normal and growth retarded human placenta. *J Endocrinol* 1990, 126: 341-7
19. Parisi WM, Walsh SM: Fetal vascular placental vascular responses to prostacyclin after angiotensin-II induced vasoconstriction. *Am J Physiology*, 1989, 257: 102-7.
20. Rurak DW, Richardson BS, Patrick JE: Blood flow and oxygen delivery to fetal organs and tissues during sustained hypoxia. *Am J Physiology*, 1990, 258: 1116-22.

# Yüksek Riskli Gebeliklerde 2. Trimester Genetik Amniyosentez: 165 Olgunun Klinik Değerlendirmesi

Murat YAYLA, Gökhan BAYHAN, Ahmet YALINKAYA, Nail ALP, Mehmet FİDANBOY, Hüseyin GÖRMÜŞ, Turgay BUDAK, A.Ceylan ERDEN  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı-DİTARBAKIR

## ÖZET

### YÜKSEK RİSKLİ GEBELİKLERDE 2. TRİMESTER GENETİK AMNİYOSENTEZ: 165 OLGUNUN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

**Amaç:** İkinci trimesterde yapılan karyotip amaçlı amniyosentez girişimlerinde endikasyonların dağılımını, girişim ve hücre kültürü başarısını, feto-maternal komplikasyonları değerlendirmek.

**Metod:** 1995-1998 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları-Doğum ve Genetik Anabilim Dallarında prenatal tanı amacı ile izlenen ve amniyosentez yapılan 165 gebe klinik ve genetik yönden prospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** İleri anne yaşı, önceki gebelikte fetal-perinatal kayıp veya anomali öyküsü amniyosentez endikasyonlarının başında yer aldı. Başarılı kültür oranı %93, prenatal tanı verebilme oranı %96 olarak belirlendi. Amniyotik hücre kültürü yöntemi ile kromozom anomalisi saptanan altı olgudan biri Klinefelter sendromu (47,XXY), dördü dengeli translokasyon: 46,XX,t(13:15), 46,XX,t(4:10), 46,XY,t(2:15), 46,XX,t(6:7), sonuncusu ise poliploidi olarak tespit edildi. Serinin diğer bir olgusunda kordosentez ile trisomi 13 belirlendi. Amniyosentez girişimleri sonucunda 3 fetal kayıp gelişti (%1.8). Düzeltilmiş fetal kayıp oranı %0.6 bulundu. Terminasyon yapılan olgular dikkate alınmadığında, doğuma kadar takip edilen diğer olgularda fetomaternal prognozu etkileyecek bir komplikasyona rastlanmadı.

**Sonuç:** Yeni oluşturulan bir seri olmasına rağmen, yapılan klasik amniyosentez girişimlerinde yüksek tanı ve düşük fetal kayıp oranları saptanmış, bu sonuçların daha ileri çalışmalar için ümit verici olduğu düşünülmüştür. (*Perinatoloji Dergisi 1999; 7: 40-46*)

**Anahtar Kelimeler:** Amniyosentez, Endikasyon, Başarı, Komplikasyon.

## SUMMARY

### SECOND TRIMESTER GENETIC AMNIOCENTESIS IN HIGH RISK PREGNANCIES: CLINICAL EVALUATION OF 165 CASES

**Objective:** To evaluate the types of indications, fetomaternal complications, the success of the intervention and of the cell culture in second trimester genetic amniocenteses. **Study Design:** Observational study.

**Methods:** Hundred sixty-five pregnant women who were followed for prenatal diagnosis and underwent genetic amniocentesis were evaluated prospectively in Dicle University Medical Faculty, at Gynecology&Obstetrics and Genetic Departments, between 1995-1998 years.

**Main Outcome Measures:** Fetomaternal complications and success of the intervention.

**Results:** Advanced maternal age, fetal-perinatal loss or fetal abnormality in previous pregnancies were the major indications of genetic amniocentesis. Amniotic cell culture was successful in 93% of the samples, prenatal diagnosis was done in 96% of the cases. Six cases of abnormal karyotype were detected: one case of Klinefelter syndrome (47,XXY), four cases of balanced translocation: 46,XX,t(13:15), 46,XX,t(4:10), 46,XY,t(2:15), 46,XX,t(6:7), and one case of polyploidy. An other case of trisomy 13 was detected after a cordocentesis attempt. Three fetal losses were immediately seen after amniocentesis procedure (1.8%). Revised fetal loss rate was 0.6%. Any significant complication that influence fetomaternal prognosis was not seen in the remainder of the group observed until term after excluding terminated cases.

**Conclusion:** High rate of diagnosis and low rate of fetal loss were detected in this new serial procedure of classic amniocentesis and our results can be accepted encouraging for future approaches. (*Turkish J Perinatology 1999; 7: 40-46*)

**Key Words:** Amniocentesis, Indication, Success, Complication.

Amniyotik hücrelerin incelenmesi esasına dayanan amniyosentez, ilk defa 1950'li yıllarda cinsiyet tayini amacı ile yapılmıştır (1). 1966 yılında Steele ve Breg'in, fetusun deri ve boşaltım sisteminden amniyon sıvısına dökülen hücreleri kültür etmeleriyle klasik anlamda karyotip tayini başlanmıştır (2). Günümüzde prenatal tanı yöntemleri arasında girişimi en kolay, maternal morbidite ve fetal kayıp riski en az olan yöntem haline gelmiştir.

Karyotip amaçlı olarak yapılan amniyosentez tecrübeli merkezlerde 10. gebelik haftasından itibaren yapılabilir, ancak erken olan bu dönemde kayıp oranı daha yüksektir. Gebeliğin 20. haftasından sonra ise sonuç verme zamanı uzar. Bu nedenlerle genetik amaçlı amniyosentez sıklıkla gebeliğin 16-20. haftaları arasında uygulanır (3).

Bu çalışmayı yaparken amaçlarımız, üniversitemizde ilk defa uygulanan karyotip amaçlı amniyosentez girişimleri sonrasında pozitif kültür elde etmedeki başarılarımızı, amniyosentez endikasyonlarımızın dağılımını ve fetomaternal komplikasyonları değerlendirmektir.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, kromozom anomalisi yönünden yüksek risk taşıyan 165 gebe Aralık 1995-Aralık 1998 tarihleri arasında prospektif olarak klinik ve genetik yönden değerlendirilmiştir.

Önceki gebeliklerinde habitüel abortus, nedeni belirlenemeyen birden fazla perinatal kayıp, anomalili fetus, Down sendromu belirlenmiş çocuk öyküsü, maternal-paternal karyotip anomalisi ve fetal anomali olasılığı yönünde anksiyetesi olan gebeler inceleme grubunu oluşturdu. Ayrıca üçlü tarama testi riskli 01/270) bulunan gebeler de çalışmaya dahil edildi.

Amniyosentez yapılacak olan her aileye önceden genetik danışma verildi, gebeler amniyosentezin yapılış tekniği ve komplikasyonları hakkında bilgilendirildi. Gebelerin eğitim seviyeleri ve girişim hakkındaki endişeleri not edildi. Amniyosentez öncesinde her fetus ultrasonografi ile detaylı olarak incelendi. Plasentanın yeri, amniyon sıvısı miktarı, girişimin yapılacağı yer tespit edildi. Bütün olgular karyotip sonuçlandıktan sonra en az bir kere kontrol edildi. İşlem sonrası doğuma kadar takip edilen olgularda doğum zamanı ve özelliği, yenidoğan bulguları ve neonatal prognoz kayıt edildi. Takip edilemeyen olgular muhtemel doğum tarihinden sonra telefon ile aranarak prognoz öğrenildi.

Uygulamayı kabul eden 165 olguya, gebeliklerinin 16 ile 23. haftaları arasında uzmanlar tarafından veya uzman gözetimi altında amniyosentez uygulandı. Cilt temizliği povidone-iodine ile yapıldı.

**TABLO 1: Amniyosentez Uygulanan Olgularda (n:165) Endikasyonların Dağılımı**

Endikasyon	n	%
İleri anne yaşı (>34)	71	43.03
Anomalili fetus öyküsü	27	16.36
Anormal üçlü test sonucu	23	13.94
Anormal ultrasonografi bulgusu	21	12.73
Kötü obstetrik anamnez	11	6.67
Down sendromlu çocuk doğumu	7	4.24
Parental dengeli translokasyon	3	1.83
Maternal anksiyete	2	1.21

di. Ponskiyon ve aspirasyon amacı ile tek kullanımlık 2 ve 10 ml'lik enjektörlerden, 9 cm'lik 20 veya 22 G spinal iğnelerden yararlanıldı. Önceden ultrasonografi odası belirli aralıklarla ultraviyole ışınlamaya tabi tutuldu. Girişimler Toshiba SSH-140A renkli Doppler cihazının 3,5 MHz konveks probu ile ve sürekli ultrasonografik izlem tekniği ile yapıldı. Genellikle uterusun üst ve orta hatta yakın bölümlerine ponskiyon yapılmasına, ayrıca plasentadan geçilmemesine dikkat edildi. Plasentadan geçmek zorunda kalındığında, umbilikal damarların plasentaya giriş yeri ve kenar bölgeler kullanılmadı, kotiledon yüzeyi dik geçildi. Uygun sıvı cebinde fetal kısım ve kordon segmenti bulunmasına dikkat edildi. Gelen sıvı hafif negatif basınç uygulanarak aspire edildi. Amniyosentez sırasında gebelik haftası başına ortalama 1 mi olmak üzere amniyon sıvısı alındı. Kontaminasyonu önlemek amacıyla ayrı enjektörler kullanıldı ve ilk 2-3 mi. sıvı atıldı. İkizlerde ayrı enjektörler kullanıldı. Amniyosentez girişimlerinde rutin lokal anestezi ve girişim sonrasında rutin antibiyotik profilaksisi uygulanmadı. Rh uygunsuzluğu riski bulunan olgulara 300 mikrogram anti-D IG yapıldı. Alınan sıvılar genetik laboratuvarında hücre kültürüne tabi tutuldu.

Amniyotik hücre kültüründe, Hoehnn ve arkının (4) protokolü modifiye edilerek uygulandı. Amniyotik sıvının santrifüjü sonrasında çöken hücrelerin üzerine 2 mi. Chang medyumunu eklendi. Süspansiyon haline gelen hücreler 20 cm<sup>2</sup>'lik kültür flasklarına aktarıldı, 37 derecede %5 CO<sub>2</sub>, %95 nemli ortamda inkübe edildi, 3-4 gün sonra kültür flaskının zeminine yapışan hücre oranı invert mikroskop altında izlendi. Kültür ortamında uygun sayıya ve mitotik aktiviteye ulaşan amniyotik hücreler kromozomal çalışmaya alındı. Preparatlar 6 gün 37 derecede bekletilerek kurutuldu ve GTG bantlama uygulandı. Her olgu için en az 20 metafaz değerlendirildi. Patolojik metafaz alanları ve normal metafaz alanlarından en az 2 metafaz alanı, bilgisayar ortamında fotoğraflanarak karyotip yapıldı. Karyotip sonuçları en erken 16. en geç 21. günde

TABLO II : Amniyosentez Olgularında Patolojik Sitogenetik Sonuçlar ve Özellikleri

No	Karyotip	Yaş	Gravida	Yaşayan Çocuk	Gebelik Haftası	Amniyosentez Endikasyonu	Doğum Haftası	Prognoz
1	47, XX,+13	41	5	1	16	Yaş+ Fetal anomali	22	Spontan kayıp 500g-25cm-Eksitus
2	47,XXY	34	5	3	23	Fetal anomali öyküsü	40	Haricte sezaryen 3000g-50cm-Sağlıklı
3	46,XX,(13:15)	35	4	1	23	Yaş	39	Vaginal doğum 3000g-50cm- Sağlıklı
4	46,XX,(4:10)	31	6	0	17	Annede dengeli translokasyon	40	Sezaryen 3200g-50cm- Sağlıklı
5	46,XY,(2:15)	31	1	0	18	Babada dengeli translokasyon	40	Vaginal doğum 3200g-49cm- Sağlıklı
6	46,XX,(6:7)	40	8	4	18	Yaş	40	Vaginal doğum 3200g-50cm- Sağlıklı
7	Poliploidi	28	4	1	16	Anormal üçlü test sonucu	17	Spontan abortus 350g-25cm

alındı. Gereken olgularda doğumu takiben fetustan elde edilen kanda sitogenetik çalışmalarla amniyosentez sonucu doğrulandı. İstatistiklerde X2 testi uygulandı.

### BULGULAR

Prenatal tanı amacı ile 165 olguya toplam 179 amniyosentez girişimi yapılırken, girişimlerin 172'sinde ilk, 3'ünde ise ikinci girişimde yeterli amniyon sıvısı elde edildi. Dört olguda gerekenden daha az miktarda amniyon sıvısı alınabildi. Olgulardan üçü diamiyotik ikiz gebelik olduğu için ikişer amniyosentez yapıldı. Olguların 13 ünde amniyotik hücre yetersizliği, mikrobik kontaminasyon ve diğer teknik nedenlerle hücre kültürü başarısız oldu. Bunlardan 7'sinde amniyosentez tekrarlandı, 2'sine kordosentez yapıldı, 4 olgu ise 2. girişimi kabul etmedi. Amniyosentez serisinde hücre kültürü elde etme başarısı (162/175) %92.57, prenatal tanı sonucu verebilme başarısı (159/165) %96.36 olarak belirlendi.

Amniyosentez serimizde yüksek gebelik ve doğum sayıları ile karşılaştık. Ortalama gravida:  $4.87 \pm 3.27$ , para:  $2.69 \pm 2.42$ , abortus:  $1.16 \pm 1.63$ , yaşayan çocuk sayısı ise  $2.02 \pm 2.10$  idi. İncelenen olgular 18-45 yaş aralığında yer aldı (ortalama:  $30.96 \pm 6.89$ ). Amniyosentez işleminin ortalama  $19.33 \pm 3-61$  haftada yapıldığı belirlendi.

Amniyosentez uygulanan olgularda endikasyonların dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Bu endikasyonlar içinde en büyük grubu ileri anne yaşı (>34) oluşturdu. Anormal ultrasonografi bulguları içinde oligohidramniyos (n:3), polihidramniyos (n:3), intra uterin gelişme geriliği (n:1), tek umbilikal arter (n:1), ikiz eşi ölümü (n:1) ve fetal anomaliler (n:12) yer aldı. Kötü obstetrik anamnez grubunun tamamı habitüel abortus veya birden fazla se-

bebi bilinmeyen perinatal kayıp olguları idi.

Ayrıca çalışmamızda medikal endikasyonu olmadığı halde kliniğimize refere edilen ve ileri derecede anksiyetesi bulunan iki anne adayına da amniyosentez yapıldı. Her ikisinde de karyotip sonucu normal bulundu, gebelikleri normal sonuçlandı.

Olguların 151'inde (%91.51) amniyotik sıvı berrak olarak alınırken, 14'ünde (%8.49) renkli amniyon sıvısı elde edildi. Bunlardan 4'ü travmatik (kanlı), 2'si bulanık sarı, 8'i kahverengi renklerde idi. Son gruptakilerin hepsinde fetal anomali saptanırken, birinde kromozom anomalisi belirlendi (trisomi 13)-

Amniyosentez işlemlerinin %78.85'inde 22G, %21.15'inde 20G spinal iğne kullanıldı. Girişimlerin %79.43'ü transamniyotik, %20.57'si transplental olarak gerçekleştirildi. İğne kalınlığı ve girişim yolu ile maternal morbidite ve fetal kayıp arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda amniyon kültür sonuçlarına göre kromozom anomalisi oranı 160 gebede %3.75 ve 163 fetusta %3.68 olarak bulunmuştur. Ek olarak, serinin ilk olgusu ve saptanan ilk kromozom anomalisi olan trisomi 13 olgusunda karyotip sonucu, başarısız amniyon kültürünü takiben kordosentez ile elde edildi. Bu olgu da dikkate alındığında anomali oranı gebelik için %4.35, fetus için %4.27'dir. Gebeliklerin 154, fetusların ise 157'sinde normal karyotip saptandı. Başarısız kültüre sahip dört olgu ikinci girişimi istemedi.

Amniyotik hücre kültürü yöntemi ile kromozom anomalisi saptanan altı olgudan biri Klinefelter sendromu, dördü dengeli translokasyon, sonuncusu ise poliploidi olarak tespit edildi. Kromozom anomalisi saptanan olguların özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

TABLO III : Amniyosentez Yapılan Olgularda Doğum Şekli, Karyotip Sonucu, Fetal - Neonatal Prognoz

	n	%	Karyotip Anomalisi	Fetal Mortalite	Neonatal Mortalite
Miadında vaginal doğum	96	58.18	5	-	1 *
Sezaryen	30	18.18	-	-	2 *
Erken vaginal doğum	8	4.85	-	-	1**
Gebelik sonlandırması	13	7.88	-	13	-
Spontan kayıp-abortus	5	3.03	2	5	-
Takip edilemeyen	13	7.88	-	?	?
TOPLAM	165	100	7/164 (%4.27)	18/152 (%11.84)	4/152 (%2.63)

\* Klinik dışında doğum

\*\*Anomalili ikiz eşi

Amniyosentezi takiben kordosentez ile saptanan trisomi 13 olgusunda fetus gebeliğin 22. haftasında spontan kaybedildi, gebelik indüksiyon uygulanarak sonlandırıldı. Otopside tek orbita, probosis, holoprosensefali ve ekstremitte anomalisi saptandı.

47,XXY olgusunun ailesi karyotip sonucunu takiben gebelik tahliyesini talep etti, kabul edilmemesi üzerine bir merkez üniversitemizde karyotip tayinini tekrarladı, sonucun aynı gelmesi ve taleplerinin ilgili birim tarafından da geri çevrilmesi üzerine miadında, kliniğimiz dışında sezaryen ile sağlıklı bir erkek çocuk doğurdu.

İleri yaş nedeni ile girişim yapılan bir olguda dengeli translokasyon bulundu, gebelik miadında normal olarak sonlandı, yenidoğanda yapısal malformasyon saptanmadı.

Maternal ve paternal dengeli kromozom anomalisi olan 4 olgudan 3'ünün çocuklarında aynı tipte dengeli translokasyon bulundu, gebelikleri miadında normal olarak sonlandı, yenidoğanlarda yapısal malformasyon saptanmadı.

Poliploidi saptanan olgu girişimden sonraki hafta içinde spontan abort yaptı.

Amniyosentez yapılan 165 gebeden 108'inin takibi doğuma kadar kliniğimizde yapılmış, onsekiz olguda gebelik spontan olarak veya indüksiyon ile sonlanmıştır. Yirmibeş gebe diğer hastanelerde, 19'u ise evlerinde doğum yapmış, 13'üne ise ulaşamamıştır. Üçüncü trimesterde 104 vaginal, 30 abdominal doğum olmuştur. Fetal-neonatal prognoz doğuma kadar izlenebilen 130 olguda (%85.53) iyi, 22 olguda ise (%14.47) kötü bulunmuştur.

Amniyosentez serimizde erken fetal kayıp (n:3) oranı, 165 olguda %1.82, 179 girişimde %1.68 dir. Bunlardan birincisi, amniyosentezden sonra ilk hafta içinde abort yapan poliploidik karyotipe sahip olgudur. İkincisi gebeliğin 18. haftasında amniyon sıvısında yoğun bakteri varlığı saptanan, 5. günde tedaviye rağmen abort yapan, daha sonra fetal karyotipi normal bulunan olgudur. İleri yaş endikasyonu ile girişim yapılan üçüncü olguda, 16. haftada yapılan amniyosentezden 4 gün sonra am-

niyon sıvı kaçağı ve buna bağlı olarak abortus gelişmiştir. Amniyosentez girişiminden 6 hafta sonra karyotip anomalili, 8 hafta sonra ise multipl anomalili 2 olguda spontan kayıp gerçekleşmiştir. Morbidite olarak bir olgumuzda amniyosentezden sonraki 2 gün boyunca alt karın ağrısı devam etmiş, ancak fetal veya maternal önemli bir komplikasyon gelişmemiş ve olgu termde sağlıklı bir bebek doğurmuştur. Bir olguda ise 2-4 gün süren minimal amniyon sıvısı kaçağı saptanmıştır. Onüç olgu, karyotip sonuçları normal olmasına rağmen ultrasonografide saptanan majör fetal anomaliler veya preeklampsi gibi sistemik hastalıklar nedeni ile ikinci trimester içinde doğurtulmuştur. Neonatal mortalite gelişen 4 gebelikten 3'ü hastanemiz dışında doğum yaparken, sonuncusu kliniğimizde erken doğum yapan anomalili ikizdir çiftidir.

Sonuç olarak serimizde amniyosenteze bağlı girişimsel mortalitenin bir (%0.6), morbiditenin ise iki olguda (%1.2) geliştiğine karar verildi. Amniyosentez yapılan olgularda gebelik seyri ve doğum şekli Tablo IH'te, gebeliğin 28. haftasından sonra mortalite gelişen olguların özellikleri ise Tablo IV'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda, amniyosentez yaptığımız olguların sıklıkla eğitim görmüş anne adayları olduğunu gözlemledik. Anne adaylarını 63'ü (%38.18) üniversite mezunu, 41'i (%24.85) lise ve ortaokul mezunu, 27'si (%16.36) ilkokul mezunu, 34'ü (%20.61) ise eğitimsiz idi. Amniyosentezi kabul eden olgularımızın %80'i uygulama öncesi acı duyacakları, fetusa zarar verileceği ve düşüğe neden olabileceği gibi nedenlerden ötürü endişe duyduklarını belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmaya katılan anne adaylarının tamamı, karyotiplemede patolojik sonuç alınrsa gebeliğin sonlandırılmasını kabul edeceklerini belirtmişlerdir.

## TARTIŞMA

İleri anne yaşı, parental dengeli translokasyon, tekrarlayan düşük ve kromozom anomalili çocuk öyküsü, anormal maternal aFP düzeyi veya üçlü

test sonucu ile fetal anomali varlığı klasik amniyosentez endikasyonlarıdır. Çalışma serimizde bu endikasyonların hepsi yer alırken en sık girişim nedenini, 52 olgu ile (%43) ileri anne yaşı oluşturmuştur. Sjögren ve ark (5), yaptıkları amniyosentezler içinde en sık başvuru nedeninin %57 oranında ileri anne yaşı olduğunu tespit etmişlerdir. Lindemann ve ark (6), bu oranı %61, Bal ve ark ise (7) %51 olarak belirlemişlerdir.

Olguların 16 ve 20. gebelik haftalarında pik yapması, hastalarımızın kendilerine prenatal danışmada önerilen bu sınır haftaları akılda tutmalarından ileri gelmiştir. Olguların 35 yaş ve üzerinde daha fazla görülmesi ileri yaş tarama programından kaynaklanmıştır.

Amniyosentez serimizde bulduğumuz kromozom anomali oranı 7 olgu ile %4.2'dir. Sjögren ve ark (5), 211 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada bu oranı % 2.5 olarak tespit etmişlerdir. Başaran ve ark (8), 301 olguluk serilerinde kromozom anomali oranını 11 olgu ile %3.5 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda anne yaşı 35 ve üzerindeki 75 olgunun üçünde (%4) kromozom anomalisi saptanmıştır. Cruikshank ve ark (9), bu tip gebeliklerde % 3, Hassold ve ark (10) ise, % 3-7 oranında fetal kromozom anomalisi saptamışlardır. Sjögren ve ark (5), 35 yaşın üzerindeki annelerde bu oranın % 2.2, 40 yaşın üzerindeki annelerde ise % 5.3 olduğunu tespit etmişlerdir. Bal ve ark (7), sınırlı sayıdaki serilerinde bu oranın %13.3 gibi çok yüksek değerlere tırmandığını bildirmişlerdir.

Parental kromozom anomalisi bulunması fetusta riski artırır ve bu durum genetik inceleme endikasyonudur (1). Serimizde dengeli translokasyona sahip 3 olgu vardı. Bunların ikisinde anne veya baba ile aynı tipte dengeli translokasyona sahip fetus belirledik ve gebeliklerin devamına karar verdik. Hepsinde fetal prognoz normal bulundu.

Dallaire ve ark (11), fetal anomalilerde % 27.1 oranında kromozom anomalisi bildirmişlerdir. Bizim serimizde 21 anormal fetal ultrasonografi olgusundan birinde (%4.76), anormal karyotip elde edilmiştir. Rizzo ve ark (12), ultrasonografide anomali saptadıkları 273 fetusta %16.8, Stoll ve ark

(13) ise, 119 fetusta %8.9 kromozom anomalisine rastlamışlardır. Diğer çalışmalardaki oranların farklılığını, kendi serimizde kısıtlı sayıda fetal anomali olgusuna amniyosentez girişimi yapmamıza bağladık. Nitekim daha geniş olan fetal anomali serimizde kordosentez ile elde ettiğimiz kromozomal anomali oranımız %13-6 dır (14).

Amniyosentez sonrası yaklaşık %0.1 amniyonitis, %1-2 arasında da amniyotik sızıntı görülür. Ancak amniyotik kaçak mutlak yatak istirahati ile genellikle 48-72 saat içerisinde kendiliğinden durur. Persistan amniyotik sıvı kaçağı nadir olarak asandan enfeksiyon ve oligohidramniyosa yol açabilir (15). Bu durumda girişim sonrası hasta yakın takibe alınır ve hidrasyonu artırılır. Vajinal kanama veya amniyotik sızması olan olgularda abortus oranının %18, fetal kayıp oranının ise %40'a kadar çıkabileceği bildirilmiştir (16). Serimizde sadece dört olguda (%2.4) erken dönemde benzer semptomlar ortaya çıktı ve üçünde gebelik kaybedildi.

Amniyosentez girişiminden sonra gebelik kayıpları 1970'li yıllarda %3.5 olarak verilmiş, bu alandaki teknik ilerleme ile komplikasyon oranı %0.5'in altına düşmüştür (17). Golbus ve ark (18), 3000 olguluk amniyosentez serilerinde girişim sonrası %1.5 oranında spontan abortus saptamışlar ve girişim için 16. hafta beklenirse fetal kayıp oranının %6'dan %0.7'ye düştüğünü bildirmişlerdir. Genel olarak düşük oranı %1.9, ölü doğum oranı %0.9, neonatal ölüm oranı %0.2 olup toplam fetal kayıp riski %3'tür (16). Bazal kayıp oranı %1 den biraz fazladır (3). Serimizde toplam perinatal kayıp oranı %14.47, girişim sonrası erken kayıp oranı %1.82, düzeltilmiş kayıp oranı ise %0.6'dır. İyatrojenik olduğunu düşündüğümüz erken abortus olgularımızdan (n:3) birinde amniyon sıvısı 2. girişimde ve uterus alt kısımdan alınabilmiş ve ertesi gün amniyon kaçağı ve amniyonit gelişmişti. İkinci olgumuzda amniyon kaçağı hızla artmış ve abort gerçekleşmiş, daha sonra poliploidi saptanmış idi. Üçüncüsünde ise amniyonda önceden var olan asemptomatik yoğun bakteri varlığı saptanmış idi. Girişimden 6-8 hafta sonra spontan kayıp gerçekleşmiş diğer iki olguda fetal anomali mevcuttu. İlk

Tablo IV : Gebelik Sonlandırması Dışında Gelişen Perinatal Mortalite Olgularının Özellikleri

No	Amniyosentez Endikasyonu	Amniyosentez haftası	Fetal karyotip	Doğum haftası	Doğum şekli	Özellik	Eksitus
1	3 Neonatal Kayıp	22	N	41	Sezaryen*	Eski Sezaryen	3.gün
2	Down Sendromlu çocuk	18	N	39	Vajinal*	-	21 . gün
3	Ailede Down Sendromu	18	N	36	Sezaryen*	Fetal Distres	3. gün
4	Fetal anomalilikiz	21	N / N	34	Vajinal	Erken Doğum	1. ve 7.gün
5	Multipl Anomali	20	N	28	Vajinal	Fetal Ölüm	27.hafta

\* Diğer sağlık kurumlarında doğum

olgular dışında saptadığımız bulgular fetal kaybın sadece amniyosentez girişimimize bağlı olmadığını düşündürmektedir.

Anderson ve ark (19), 1200 olguluk amniyosentez serilerinde %0.8 fetal kayıp bulmuşlardır. Eydox ve ark (20), yaptıkları çalışmada %1.3, Lockwood ve ark (21), 1375 olguluk serilerinde %0.4 fetal kayıp oranı tespit etmişlerdir. Bal ve ark (7), serilerinde bu oranı %3.3, Başaran ve ark ise (8), 427 olgu içinde %2.45 olarak tespit etmişlerdir.

Fetal travma, ortopedik problemler (%1), anne solunum sıkıntısı (%2.5), RH izoimmünizasyonu (%5), amniyosenteze bağlı olarak görülebilen diğer komplikasyonlardır (3). Preeklampsi, plasenta previa, dekolman, erken doğum riski ile amniyosentez girişimi arasında bir ilgi bulunamamış, sezaryen oranının ise arttığı ileri sürülmüştür (3). Serimizde, gebeliği doğuma kadar izlenen olguların %8'inde erken doğum eylemi gelişti, preeklampsi %2.4 oranında görüldü, sezaiyen oranı %18 idi. Bu oranlar kliniğimizde erken doğum eylemi, preeklampsi ve sezaiyen oranlarından düşük idi.

Amniyotik hücrelerin sitogenetik analizi %99'a varan doğruluk derecesi ile fetal genotipi gösterir. Amniyosentezin yapıldığı ilk serilerde %30'a ulaşan başarısız oranı son yıllarda %1 in altına düşmüştür (1,18,22,23). Amniyosit kültüründe maternal hücre kontaminasyonu riski %0.2 olarak bildirilmiştir (1). Serimizde amniyondan fetal hücre üretme başarımız %93'tür. Kısmen düşük olan bu oranı, serimizin hemen başlarında ortaya çıkan kontamine örneklerle bağlamaktayız. Nitekim serimizin ilk 50 girişiminde 5 (%10), son 125 girişiminde ise sadece 4 (%3.2) kontamine örnek ile karşılaştık.

Kullanılan iğnenin ölçüsü komplikasyonların oranını etkiler; 19 G iğneden daha kalın iğnelerin kullanılmasının fetal kayıp oranını artırdığı ileri sürülmektedir (16). Biz 20 ve 22 G iğneler kullanmayı tercih ettik.

Amniyosentez yapılan olguların %1-5'inde kahverengi veya yeşil amniyotik sıvı elde edilmektedir. Kahverengi amniyotik sıvı daha önceden olan intraamniyotik kanamayı göstermektedir. Bu durum artmış gebelik kaybı ve başarısız hücre kültürü riski taşımaktadır (3,24). Kahverengi amniyotik sıvı saptandığında 4 kat daha fazla patolojik karyotip saptanmaktadır (24).

Amniyosentez ile elde ettiğimiz 175 amniyotik sıvının 12'si (%6.9) renkli amniyon sıvısı karakterindeydi. Biz renkli amniyotik sıvıların ikisinde (%16.7) kromozom anomalisine rastladık. Lockwood ve ark (21), serilerinde elde ettikleri renkli amniyotik sıvıların %10.3'ünde kromozom anomalisine rastlamışlardır.

Çalışmamızın diğer boyutunu amniyosentez ya-

pılan riskli gebelerin uygulamaya yönelik tutumlarını değerlendirmek oluşturmuştur. Prenatal tanı ile ilgilenen uzmanların tartıştıkları ve fikir birliğine varamadıkları konular içinde: herhangi bir genetik hastalık olmaksızın cinsiyet tayini amacı ile, tıbbi bir endikasyon olmaksızın yalnız maternel anksiyete nedeni ile veya inceleme sonunda patolojik sonuç alınsa bile gebeliği sonlandırmamaya kararlı ailelere prenatal tanı uygulanması gibi durumlar sayılabilir. Wertz ve Fletcher (25), onsekiz ülkeyi içeren çalışmalarında, uzmanların A.B.D.'de %34, Kanada'da %29, İsveç'te %27, Hindistan da ise %47 oranında cinsiyet tayini amacıyla amniyosentez yapılmasına karşı çıkmadıklarını saptamışlardır. Çalışma süremiz boyunca ekibimize cinsiyet tayini amaçlı başvurular oldu, ancak bu istekle başvuran aileler amniyosentez grubu içinde yer almadı.

Maternal anksiyete sebebiyle yapılan amniyosentezler tartışılan diğer konulardan biridir. Anne adayının taşıdığı riskin, müdahale riskinden az olması nedeniyle ortaya çıkan bu tartışmada değişik fikirler öne sürülmektedir. Wertz ve Fletcher'e göre (25) uzmanların %75'i böyle bir endikasyonla amniyosentez yapılmasını olumlu karşılamaktadırlar. Bu uygulamaya karşı çıkan uzmanların %70'i kaynakların israf edilmemesini ve fetusa verilebilecek zararı göz önüne almaktadırlar. Biz çalışmamızda, iki olgumuza (%1.21) maternel anksiyete sebebiyle amniyosentez yaptık. Her iki anne adayında da amniyosentez sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve karyotip sonuçları normal olarak saptandı.

Sjögren ve ark (5), yaptıkları çalışmada anne adaylarının %92'sinin amniyosentez sonrası patolojik karyotip sonucu çıkarsa medikal abortus yaptıracağını, %5'inin kararsız olduğunu, %3'ünün ise anormal karyotip sonucu çıkarsa bile doğum yapmak istediklerini belirtmişlerdir (5). İnceleme sonunda patolojik sonuç alınsa bile gebeliği sonlandırmayı düşünmeyen, ancak hasta bir çocuk dünyaya getirecekse buna kendini önceden hazırlamak için prenatal tanı isteyen anne adayları ile karşılaşıldığında, uzmanların %85'i amniyosentez yapılmasını doğru bulmaktadır (25,26). Kliniğimizdeki çalışmada anne adaylarının tamamı patolojik sonuç alınırsa gebeliklerinin sonlandırılmasını talep etmişlerdir.

Çalışmamızda amniyosentezi kabul eden olgularımızın %80'i uygulama öncesi: acı hissetmek, fetusa zarar verilmesi veya düşük gelişmesi gibi nedenlerden endişe duyduklarını belirtmişlerdir. Finley ve ark (27), amniyosentez yapılmadan önce en çok endişe duyulan konuların patolojik bir sonuç alınması (%66), fetusa zarar verilmesi (%60) ve gebeliği sonlandırmak zorunda kalınması (%49) olduğunu saptamışlardır.

## SONUÇ

Amniyosentez prenatal tanı yöntemlerinin içinde en sık kullanılanı ve komplikasyonları en az olanıdır. En önemli dezavantajı sonuçlarının diğer prenatal tanı yöntemlerine göre daha geç alınmasıdır. İleri anne yaşı ve önceki gebeliklerde görülmüş fetal anomali ve mortalite hikayesi bizim amniyosentez endikasyonlarımızın başında yer almıştır. Çalışmamızdaki olgularda prenatal tanı verilebilme başarıımız % 96'dır. Elde ettiğimiz kromozom anomali oranı (%4.2), bazı iç ve dış kaynaklı yayınlara paralellik göstermektedir. Gebelik kaybı oranımız %1.8, düzeltilmiş gebelik kaybı oranımız ise %0.6'dır.

Batı ülkelerinde riskli ailelere verilen prenatal tanı hizmeti, artık ülkemizde de bazı merkezlerde uygulanmaktadır. Bölgemizde bu konuda şimdilik tek merkez olan üniversitemizin çalışmalarıyla birlikte daha ileri tanı olanaklarını gündeme getirmesi genel arzumuzdur. Çeşitli bilim dalları ve üniversite dışındaki sağlık birimleri ile birlikte yapılacak ortak çalışmaların bu alandaki eksikliği kapatacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Drugan A, Johnson MP, Evans MI: Amniocentesis in: Evans MI (Ed) Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis. Appleton & Lange Connecticut 1992; 191-200
2. Steele WW, Breg WR: Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. Lancet 1966; 1: 383-5.
3. Schemmer G, Johnson A: Genetic amniocentesis and chorionic villus sampling. Obstet Gynecol Clin N Am 1993, 20: 497-521
4. Hoehn H, Bryant EM, Karp LE, Martin GM: Cultivated cells from diagnostic amniocentesis in second trimester pregnancies. I. Clonal morphology and growth potential. Pediatr Res 1974, 8: 746-54
5. Sjögren B, Uddenberg N: Decision making during the prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interview study of 211 women participating in prenatal diagnosis. Prenat Diagn 1989, 9: 263-73
6. Lindemann CH, Theile U: Prenatal karyotyping in second trimester pregnancies. Prenat Diagn 1989, 9: 594-8
7. Bal F, Uğur G, Yıldız A, Şahin İ, Menekşe A: 2. trimester riskli gebeliklerinde amniyosentez uygulamaları. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi 1995; 5: 249-56.
8. Başaran S, Karaman B, Aydın K, Yüksel A: Amniyotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler. 527 olguluk seri sonuçları. Jinekoloji Obstetrik Dergisi 1992, 6: 81-9.
9. Cruikshank DP, Varner MW, Grant SS, Donnelly E: Midtrimester amniocentesis; An analysis of 923 cases with neonatal follow-up. AmJ Obstet Gynecol 1991, 146: 204-10.
10. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Matsuyama A, Wilson C: Cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. Ann Hum Genet 1980, 44: 15-64.
11. Dallaire L, Michaud J, Melankon SB, Potier M, Lambert M: Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy, Their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. Prenat Diagn 1991, 11: 629-35.
12. Rizzo N, Pittalis MC, Pulu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L: Prenatal karyotyping in malformed fetuses. Prenat Diagn 1990, 10:17-23.
13. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M: Evaluation of routine prenatal ultrasound examination in detecting fetal chromosomal abnormalities in a low risk population. Hum Genet 1993, 91: 37-41.
14. Yayla M, Bayhan G, Alp N, Göçmen A, İsi H, Budak T: Fetal anomalilerde kordosentez ile karyotip analizi: 50 olgunun değerlendirilmesi. Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji 1998, 2: 76.
15. Crane JP, Rohland BM: Clinical significance of persistent amniotic fluid leakage after genetic amniocentesis. Prenat Diagn 1986, 6: 6-25.
16. Şener T: Complications of amniocentesis. Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji 1998, 2: 11.
17. Wenstrom KD, Andrews WW, Tamura T, DuBard MB, Johnston KE, Hamstreet GP: Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. AmJ Obstet Gynecol 1996, 175: 830-3.
18. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, Hail BD: Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. N Engl J Med 1979, 300: 157-63
19. Anderson RL, Goldberg JD, Golbus MS: Prenatal diagnosis in multiple gestation. 20 years experience with amniocentesis. Prenat Diagn 1991, 11:263-70
20. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Thepot F, Szpiro-Tapia S et al: Chromosomal prenatal diagnosis: Study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. Prenat Diagn 1989, 9: 255-68
21. Lockwood H, Neu R: Cytogenetic analysis of 1375 amniotic fluid specimens from pregnancies with gestational age less than 14 weeks. Prenat Diagn 1993, 13: 801-5
22. Nelson MM, Emery AE: Amniotic fluid cells: prenatal sex prediction and culture. Br Med J 1970, 1: 523-6
23. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, O'Bell EB et al: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1987, 1: 1287-93
24. Verp MS, Gerbie AB: Amniocentesis for prenatal diagnosis. Clin Obstet Gynecol. 1981, 24: 1008-21
25. Wertz DC, Fletcher JC: Ethical problems in prenatal diagnosis, A cross cultural survey of medical geneticists in 18 nations. Prenat Diagn 1989, 9: 145-7
26. Verjaal M, Leshot JN, Treffers PE: Women's experiences with second trimester prenatal diagnosis. Prenat Diagn 1988, 8: 195-209
27. Finley SC, Verner PD, Winson PC: Participants reaction to amniocentesis and prenatal genetic studies. JAMA 1987, 238: 2377-9





# Gestasyon Yaşma Göre Düşük Doğam Ağırlıklı Yenidoğanların Tartı ve Hafta Uyumlu, Gestasyon Yaşma Göre Uygun Tartıdaki Kontrol Grupları ile Karşılaştırılması\*

Betül ACUNAŞ, Ülfet VATANSEVER, Suriye ALTIAY, Serap KARASALİHOĞLU, Özer PALA  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD-Edirne

## ÖZET

### GESTASYON YAŞINA GÖRE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL YENİDOĞANLARIN TARTI VE HAFTA UYUMLU, GESTASYON YAŞINA GÖRE UYGUN TARTIDAKİ KONTROL GRUPLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI Amaç:

Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı term ve preterm yenidoğanların perinatal morbidite ve mortalite sonuçları çelişkilidir. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanları, hafta ve tartı uyumlu gestasyon yaşına göre uygun tartıdaki kontrol grupları ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

**Metod:** Ocak 1993-Haziran 1998 tarihleri arasında yenidoğan ünitemizde izlenen, 53 gestasyon yaşına göre düşük doğum tartılı yenidoğan ile gestasyon haftası ve tartısı uyumlu eşit sayıda uygun tartıdaki yenidoğan grupları, düşük doğum tartısına yol açan risk faktörleri, perinatal morbidite ve mortalite yönünden retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu 3 grubun ortalama gestasyon haftaları sırasıyla 35,2±3,2, 35,3±3,1 ve 32,5±2,7 hafta; ortalama doğum tartıları 1597 ± 487, 2291 ± 817, 1628 ± 453 gr; erkek cinsiyet oranı %42, %56 ve %54 idi. Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartısına yol açan en önemli faktörün preeklampsi olduğu belirlendi (tahmini relatif risk: 4.3, % 95 güven aralığı 2,0-9,2). Bu üç grup doğum şekli, Apgar skorları, respiratuar distres sendromu, sepsis, hastanede kalım süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı. Ancak hipoglisemi ve polisitemi düşük doğum tartılı grupta diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,001, p=0,001). Mortalite oranı gestasyon haftasına göre uygun tartılı grupta daha az idi (p=0,02). Gruplar kendi aralarında term ve preterm olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında preterm düşük tartılı grupta, preterm uygun tartılı gruba göre daha az oranda respiratuar distres sendromu saptanırken (p=0,045), sepsis ve mortalite açısından fark bulunamadı. **Sonuç:** Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartılı yenidoğanlarda, tartı ve hafta uyumlu, uygun tartılı yenidoğanlara göre sadece polisitemi ve hipogliseminin daha fazla geliştiği, diğer sorunlar açısından yenidoğan ünitemize ek bir yük getirmediği saptandı. (*Perinatoloji Dergisi* 1999; 7:47-51) **Anahtar Kelimeler:** Gestasyon yaşına göre düşük doğum tartılı yenidoğan, Morbidite, Mortalite.

## SUMMARY

### THE COMPARISON OF SMALL FOR GESTATIONAL AGE INFANTS WITH BIRTH VVEIGHT AND GESTATIONAL VVEEK-MATCHED APPROPRIATE FOR GESTATIONAL AGE CONTROL GROUPS

**Objective:** There are conflicting results about perinatal morbidity and mortality rates of preterm and term small for gestational age infants. The objective is to compare small for gestational age infants with birth vveight and gestational week-matched, appropriate for gestational age control groups. **Study Design:** Retrospective Case-Control Study

**Method:** 53 small for gestational age infants and equal number of birth vveight and gestational vveek-matched appropriate for gestational age infants admitted to our neonatal unit between January 1993 and June 1998 were evaluated retrospectively with respect to risk factors leading to small for gestational age birth, perinatal morbidity and mortality.

**Main Outcome Measures:** Perinatal mortality, respiratory distres syndrome, sepsis, duration of hospital stay.

**Results:** The three groups had mean gestational age of 35,2±3,2, 35,3±3,1 and 32,5±2,7 vveeks ; mean birth vveight of 1597 ±487, 2291 ±817 and 1628 ± 453 gr; and male gender ratio of 42%, 56% and 54% respectively. The most important risk factor leading to small for gestational age birth was preeclampsia ( Odds ratio:4.3, 95% confi-

dence interval 2,0-9,2). There was no statistically significant difference among the 3 groups in terms of mode of delivery, Apgar scores, respiratory distress syndrome, sepsis, duration of hospital stay. However, hypoglycemia and polycythemia were more frequently observed in the small for gestational age group when compared with the control groups ( $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ). The mortality rate was significantly lower in the birth weight-matched control group when compared with the other 2 groups ( $p=0,02$ ). When these groups were further divided into preterm and term subgroups, respiratory distress syndrome was observed less frequently in the preterm small for gestational age group than preterm appropriate for gestational age group ( $p=0,045$ ). No difference was noted with respect to sepsis and mortality rate.

**Conclusion:** Polycythemia and hypoglycemia were the only two more frequently observed variables in the small for gestational age group when compared with birth weight and gestational week-matched appropriate for gestational age groups, otherwise there was no additional burden of small for gestational age infants on our neonatal unit in terms of other outcome variables. (*Turkish Perinatology 1999; 7:47-51*)

**Key Words:** Small for gestational age infant, Morbidity, Mortality.

Yenidoğan ünitelerine yatırılan olguların önemli bir kısmını gestasyon haftasına göre düşük doğum tartılı (Small for gestational age-SGA) yenidoğanlar oluşturmaktadır ve sıklığı % 3-7 arasında değişmektedir (1,2). Antenatal bakımın gereğince yapılamadığı, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyi yetersiz, gelişmekte olan ülkelerde oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir (3). SGA etyolojisinde anneye ait (utero-plasental kan akımında yetersizlik, toksemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, hipoksi, kötü alışkanlıklar), plasentaya ait (yapısal bozukluklar, geniş infarktlar), fetüse ait (kromozom anomalileri, intrauterin enfeksiyon) patolojiler yer almaktadır. Nedenlere ve etkilenim zamanına bağlı olarak SGA bebekler simetrik veya asimetrik olabilirler (1,2).

SGA'lığın term ve preterm yenidoğanlar üzerindeki perinatal morbidite ve mortalite sonuçları, halen en çok çalışılan konulardan birisidir. Bu konuda yapılan çalışmalar, çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Bazı çalışmalarda SGA'ların perinatal mortalite ve morbiditesi gestasyon haftasına uygun tartılı bebeklere (AGA) göre yüksek bulunurken, bazı çalışmalarda ise farklılık saptanmamıştır (4-8). Bu derece farklı sonuçların nedeni SGA gruplarının, rastgele seçilmiş AGA gaıplarla karşılaştırılması olabilir. SGA yenidoğanlar tartısı benzer AGA yenidoğanlar ile karşılaştırılırsa AGA yenidoğanlar daha az matür olacağı için, bu grubun perinatal ve postnatal mortalite ve morbiditeleri daha fazla, preterm SGA yenidoğanların sorunları relatif olarak daha iyi saptanacaktır. Bu nedenle SGA'ların haftası benzer AGA yenidoğanlar ile karşılaştırılmasının daha uygun olacağı bildirilmektedir (5).

Bu çalışma ile SGA yenidoğanların, hafta uyum-

lu ve tartı uyumlu AGA yenidoğanlar ile mortalite ve morbidite açısından karşılaştırılması, SGA'lığa yol açan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Yenidoğan Ünitimizde Ocak 1993-Haziran 1998 tarihleri arasında izlenen toplam 1817 hastanın 53'ü (%2,9) SGA olarak tanımlandı. Bu bebeklerin gestasyon haftasına uyan tartılan Lubchenco'nun intrauterin büyüme eğrilerine göre 10. persantilin altında idi. Birinci kontrol grubunu oluşturan eşit sayıdaki gestasyon haftası uyumlu ( $\pm 3$  gün) yenidoğanlar, Lubchenco eğrisinde gestasyon haftasına göre 10.-90. persantiller arasında yani uygun tartıya (Appropriate for gestational age-AGA) (Grup AGA-GH) sahipti. İkinci kontrol grubu, tartısı çalışma grubu ile benzer ( $\pm 100$  gram) eşit sayıda yenidoğandan (Grup AGA-DT) oluşturuldu. Gestasyon haftaları Dubowitz skorlamasına göre belirlendi. 37 hafta 6 günden büyük olanlar term, küçükler preterm olarak tanımlandı.

Anne ve bebek dosya kayıtlarından:

- Prenatal öyküde; anne yaşı, maternal kronik hastalık, önceki SGA gebelik, intrauterin enfeksiyon öyküsü, aktif-pasif sigara kullanımı, preeklampsi (sistolik arteryel tansiyon (TA)  $>140$  mmHg, diastolik TA  $>90$  mmHg, proteinüri ve ödem), erken membran rüptürü ( $>24$  saat), korioamnionit varlığı,
- Natal öyküde; Apgar skorları, doğum şekli ve prezantasyon, cinsiyet özellikleri,
- Postnatal öyküde ise; karakteristik klinik ve röntgen bulgularına göre respiratuar distress sendromu (RDS) (9), intraventriküler kanama (IVH), sepsis (hemokültürde üreme olması), hipoglisemi ( $<40$  mg/dl), polisitemi (santral hematokrit  $>65$ ), konjenital anomali varlığı, hastanede yatış süresi ve mortaliteye ait veriler elde edildi.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Biitcl ACUNAŞ  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
ABD-EDİRNE  
\*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
ABD çalışmalarından IX. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde  
sunulmuştur (25-29 Ekim 1998, Mersin)

Gruplar arası karşılaştırmalar için Windows bilgisayar programı için hazırlanan Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (SPSS Inc, 6.0, Chicago, II, USA) kullanıldı. Student- t test, ki-kare veya Mann-Whitney U testi duruma uygun olarak seçildi.  $P < 0,05$  anlamlı farklılık olarak değerlendirildi. SGA gelişiminde etkisi olduğu düşünülen parametreler için lojistik regresyon analizi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 53 SGA yenidoğan ve kontrol grubunu oluşturan eşit sayıdaki gestasyon haftası uyumlu AGA (AGA-GH) ve doğum tartısı uyumlu AGA (AGA-DT) yenidoğanların demografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmektedir. Doğum tartısı ortalamaları sırasıyla  $1597 \pm 487$  gr,  $2291 \pm 817$  gr,  $1628 \pm 453$  gr, gestasyon haftası ortalamaları  $35.2 \pm 3.2$  hafta,  $35.3 \pm 3.1$  hafta,  $32.5 \pm 2.7$  hafta idi. 32-37 gestasyon haftası arasındaki olgu oranı, SGA grupta % 60, AGA- GH grupta % 60, AGA- DT grupta % 64 olup. birbirine benzerdi. 32 gestasyon haftasından küçük olgu oranı AGA- DT grupta beklenildiği şekilde daha yüksek (%15, %15, %34), 38 gestasyon haftasından büyük olgu oranı (% 25, %25, %2) daha düşük idi. Erkek cinsiyet oranı %42, %56 ve %54 olarak saptandı. Sezaryen ile doğum oranı her 3 grupta birbirine benzerdi (%52,

SGA gelişiminde rolü olduğu düşünülen parametrelerden anne yaşı, parite, annede kronik hastalık, annede enfeksiyon, önceki SGA doğum öyküsü ve preeklampsi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde sadece preeklampsinin SGA olma riskini 4,3 kat arttırdığı (%95 güven aralığı

2,0-9,2), diğer değişkenlerin SGA gelişimine katkıda bulunmadıkları belirlendi.

Bu üç grup doğum şekli, Apgar skorları, RDS, sepsis, hastanede kalım süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Polisitemi ve hipoglisemi SGA grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ). Gruplar mortalite açısından karşılaştırıldıklarında AGA-GH grubunda daha az mortalite tespit edildi ( $p=0.02$ ). Gaırlar kendi aralarında term ve preterm şeklinde sınırlandırıldığında preterm SGA grupta, preterm AGA gruba göre daha az oranda RDS saptanırken ( $p=0.045$ ), sepsis ve mortalite açısından fark bulunamadı .

## TARTIŞMA

SGA etyolojisinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Hadders ve ark. term ve preterm SGA ile AGA-GH yenidoğanları karşılaştırdıkları çalışmada, SGA'lığın term SGA'da %19, preterm SGA'da %59 oranında preeklampsiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (6). Aynı çalışmada olguların çoğunda SGA'lığın nedeni tespit edilememiştir. Ley ve ark. ise AGA gruptaki annelerde preeklampsiyi %8, SGA gruptaki annelerde ise %44,4 oranında saptayarak, SGA gaıpta anlamlı fark tespit etmişlerdir (10). Çalışmamızda da SGA yenidoğanların annelerinde preeklampsi oranı (%44) diğer iki kontrol grubuna göre (%16, %16) belirgin yüksek bulundu. Anne yaşı, parite, annede kronik hastalık, enfeksiyon, önceki SGA doğum öyküsü ve preeklampsi değişkenlerinin SGA oluşumuna etkilerini belirlemek amacıyla yapılan stepwise lojistik regresyon analizi sonucunda, yalnızca preeklampsinin SGA

Tablo 1: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

	SGA	AGA-GH	AGA-DT	P
Tartı (gr) *	$1597 \pm 487$	$2291 \pm 817$	$1628 \pm 453$	$<0,001$
Gestasyon yaşı (hafta)*	$35,2 \pm 3,2$	$35,3 \pm 3,1$	$32,5 \pm 2,7$	$<0,001$
>37 hafta**	13 (25)	13 (25)	1 (2)	
32-37 hafta**	32 (60)	32 (60)	34 (64)	
<32 hafta**	8 (15)	8 (15)	18 (34)	
Cinsiyet (E)**	22 (42)	30 (56)	29 (54)	AD
Doğum şekli (c/s)**	28(52)	22(41)	18(34)	AD
Anne yaşı*	$25 \pm 7$	$26 \pm 5$	$24 \pm 6$	AD
Preeklampsi**	23 (44)	8 (16)	8 (16)	0,004
Apgar 1***	7 (1-9)	7 (2-9)	7 (3-9)	AD
Apgar 5***	8 (4-10)	8,5 (6-10)	8 (5-9)	AD
RDS**	1(2)	1 (2)	4 (7,5)	AD
Hipoglisemi**	13 (24,5)	0 (0)	3 (5,7)	0,001
Polisitemi**	9 (17)	0 (0)	2 (4)	0,001
Sepsis**	13 (24,5)	12 (23)	12 (23)	AD
Mortalite**	12 (23)	4 (7,5)	15 (28)	0,02
Hastanede kalım süresi (gün)*	$17 \pm 14$	$11 \pm 10,5$	$14,5 \pm 13,5$	AD

\* ortalama  $\pm$  sd; \*\* n (%); \*\*\* ortanca (alt-üst değer); AD: anlamsız değer

gelişimini 4 kat arttırdığı, diğer değişkenlerin etkili olmadığı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda, SGA yenidoğanlarda morbidite genel olarak yüksek tespit edilmiştir. Ancak SGA yenidoğanlar gestasyon yaşlarına göre alt gruplara ayrıldığında, morbidite ile ilgili sonuçlar farklılık göstermektedir. Preterm SGA grubunda morbidite artmışken, term SGA grubunda kontrol AGA gruplarına göre anlamlı fark bulunamamıştır (8). Bancher ve ark.'larının 27- 36 gestasyon yaşındaki SGA ile AGA yenidoğanları karşılaştırdıkları çalışmada 5. dakika Apgar skorunun SGA yenidoğanlarda daha düşük olduğu, buna karşılık solunum desteğinin ve hastanede kalım süresinin AGA yenidoğan grubunda daha yüksek olduğu, mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (11). Çalışmamızda gruplar arasında Apgar skoru bakımından fark tespit edilmezken, polisitemi ve hipoglisemi SGA grubunda diğer iki kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.

Pena ve ark.'larının çalışmasında 35 prematür SGA, eşit sayıda AGA-GH ve AGA-DT grupları ile karşılaştırıldığında Apgar skorları ve RDS arasında fark saptanmazken, grupta ağır derecede SGA bebek olmamasına rağmen SGA grupta hastanede kalım süresi açısından anlamlı farklılık mevcuttu (5). Her iki AGA grupta ise İVH SGA gruba göre yüksekti. Çalışmamızda gruplar arasında İVH saptanan olgu sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirilmeye alınamamıştır.

Daha önceki çalışmalarda preeklampatik annelerden doğan SGA bebeklerde akciğer matüritesinin hızlı gelişmesine bağlı olarak RDS oranının az olduğu bildirilmekteydi (12-13). Yakın zamanda Fridman ve arkadaşlarının preeklampatik anne çocuklarında yaptıkları bir çalışmada ise, küçük preterm SGA'larda RDS oranının (%48) AGA-GH kontrol grubuna (%43) göre artmış olduğu saptanmıştır (14). Ley ve ark.'ları RDS açısından SGA ve AGA-GH yenidoğan gruplarını karşılaştırdıklarında, 25-28 gestasyon yaşı arasındaki SGA yenidoğanlarda kontrol grubuna göre daha fazla oranda RDS geliştiğini saptamışlar, 29-32 gestasyon yaşı arasındaki SGA yenidoğanlarda ise anlamlı fark bulmamışlardır (10). Çalışmamızda RDS açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, gruplar kendi aralarında term ve preterm alt gruplarına ayrıldığında, preterm AGA-DT grupta RDS %9'a karşılık %26 oranı ile yüksek tespit edildi. AGA-DT grubunun daha fazla immatür yenidoğan içermesine bağlı olarak bu zaten beklenen bir sonuçtur. Ayrıca Sung ve ark.'larının 27 SGA yenidoğan ile AGA-GH ve AGA-DT kontrol grupları arasında yaptıkları çalışmada, AGA-DT grubunda çalışmamızla benzer olarak artmış RDS oranı bulunmuş olup , diğer

neonatal komplikasyonlar açısından fark saptanmamıştır (15).

Mortalitenin SGA yenidoğanlarda arttığı belirtilmektedir. Preterm SGA alt grubunda mortalite ile birlikte sepsisin de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5,16). Thompson ve ark.'ları gestasyon yaşı 30 haftadan küçük olan SGA yenidoğanları AGA-GH ve AGA-DT ile karşılaştırdıklarında konjenital anomalili yenidoğanlar çalışma dışında tutulmasına rağmen, SGA grupta mortalite yüksek bulunmuştur (%46'ya karşılık %35) (9). Aynı çalışmada, SGA grupta Apgar skorları düşük, doğumda resüsitasyon ve RDS oranı yüksek, hastanede kalım süresi uzun bulunmuştur. Kontrol gruplarına göre ileri derecede İVH, SGA grupta daha az saptanmıştır. Çalışmamızda mortalite AGA-GH grubunda çalışma ve AGA-DT gruplarına göre daha düşük bulundu. SGA ile AGA-DT grupları arasında mortalite açısından fark yoktu.

## SONUÇ

Bu çalışmada her ne kadar SGA yenidoğanlarda, AGA-DT, AGA-GH yenidoğanlara göre sadece polisitemi ve hipogliseminin daha fazla geliştiği, diğer sorunlar açısından yenidoğan ünitelerine ek bir yük getirmediği saptanmışsa da, uzun dönemli morbidite ve mortalitenin değerlendirilebilmesi için, gestasyon yaşları daha küçük, geniş olgu gruplarını içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Kochenour NK: Obstetric management of multiple gestation. In Fanaroff AA, Martin RJ (eds): Neonatal- Perinatal Medicine Diseases of The Fetus and Infant. St Louis: Mosby Co., 1992, 225-9.
2. Avery ME: Placental function and disease; The placenta, fetal membranes and umbilical cord. in Taeusch HW, Ballard RA. Avery ME (eds): Disease of the newborn. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1991, 51-7.
3. Metin F, Çoban A, Üçsel R, Yücer G, Can G: SGA yenidoğanların klinik özellikleri. İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi, 1995, 30: 84-9.
4. Hack M, Fanaroff AA: The outcome of growth failure associated with preterm birth. Clin Obstet Gynecol, 1984, 27:647-63.
5. Pena IC, Teberg AJ, Finello KM: The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life: Comparison by birth weight and gestational age. J Pediatr, 1988, 113:1066-73.
6. Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BCL: Preterm or small-for-gestational-age infants. Eur J Pediatr, 1988, 147: 460-7.
7. Eaves LC, Nuttall JC, Klonoff H, et al: Developmental and psychological test scores in children of low birth weight. Pediatrics, 1970, 45: 9-20.
8. Holmqvist P, Ingemarsson E, Ingemarsson I: Intra-uterine growth retardation and gestational age. Acha Obstet Gyne-

- col Scand, 1986, 65: 633-8.
9. Thompson PJ, Greenough A, Gamsu HR, Nicolaides KH: Ventilatory requirements for respiratory distress syndrome in small-for-gestational-age infants. *Eur J Pediatr*, 1992, 151:528-31.
  10. Ley D, Wide-Swensson D, Lindroth M, Svenningsen N, Marsal K: Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Açta Pediatr*, 1997, 86:1090-6.
  11. Bancher-Todesca D, Lee A, Dadak C, Weninger M, Kainz C: Morbidity and mortality of retarded and normal weight premature infants. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 1995, 1199: 54-7.
  12. Kulovich MV, Gluck L: The lung profile II: complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 135:64-70.
  13. Chiswick ML: Prolonged rupture of membranes, pre-eclamptic toxemia, and respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*, 1976, 51: 674-9.
  14. Friedman SA, Schiffer E, Lu K, Sibai BM: Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172: 1785-92.
  15. Sung IK, Vohr B, Oh W: Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation: Comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *J Pediatr*, 1993, 123: 618-24.
  16. Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A: Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics*, 1997, 100:4.

# Diyafram Yüksekliği, Son Trimesterde Ortaya Çıkan Oligohidramniosun Fetal Akciğer Gelişimi Üzerine Etkisini Gösteren Bir Kriter Midir?

F.Suat DEDE, Hülya ULUDAĞ, Eyüp EKİCİ, Nuri DANIŞMAN, Oya GÖKMEN  
Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi -ANKARA

## ÖZET

### DIYAFRAM YÜKSEKLİĞİ, SON TRİMESTERDE ORTAYA ÇIKAN OLİGOHİDRAMNİOSUN FETAL AKCİĞER GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİ GÖSTEREN BİR KRİTER MİDİR?

**Amaç:** Oligohidramniosun fetal toraks ve fetal diyafram yüksekliği üzerine etkilerini değerlendirmek ve diyafram yüksekliğinin oligohidramnioslu olgularda fetal iyilik halinin belirlenmesinde prediktif bir değer taşıyıp taşımadığını araştırmak.

**Metod:** 24-36. gebelik haftaları arasında yer alan ve tespit edilmiş bir konjenital anomalisi bulunmayan 52 oligohidramniotik ve 48 kontrol hastası çalışmaya alındı. Tüm olguların amniotik indeksleri (AI), toraks çevresi (TÇ), transtoraksik çapları (TTÇ) ve diyafram yükseklikleri (DY), ultrasonografi (US) ile tespit edildi. Doğum sonrası tüm bebekler klinik durumlarına göre üç gruba ayrıldı. Oligohidramnioslu gebelerden elde edilen veriler kontrol grubu ile kıyaslanıp, istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubundan elde edilen DY, TÇ, TTÇ değerleri ve DY/TÇ, DY/TTÇ oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bebeklerin klinik durumları ve fetal iyilik halleri ile DY, TÇ, TTÇ, DY/TÇ, DY/TTÇ değerleri arasında korelasyon gözlenmedi.

**Sonuç:** Son trimesterde ortaya çıkan oligohidramniosun fetal akciğer gelişimi üzerine etkisini belirlemede, diyafram yüksekliğinin tek başına yeterli bir kriter olmadığı kanısına varıldı. (*Perinatoloji Dergisi 1999; 7:52-56*)

**Anahtar Kelimeler:** Diyafram yüksekliği, Oligohidramnios, Fetal akciğer gelişimi

## SUMMARY

### IS DIAPHRAGMATIC HEIGHT A CRITERIA FOR THE INFLUENCE OF OLIGOHYDRAMNİOS ON FETAL LUNG DEVELOPMENT IN THE THIRD TRIMESTER ?

**Objective:** To assess the effects of oligohydramnios on fetal thorax and diaphragmatic height and to evaluate whether diaphragmatic height has any predictive value for the determination of fetal well-being in oligohydramnionic fetuses.

**Study Design:** Prospective Case-Control Study

**Method:** 52 oligohydramnionic fetuses and 48 controls without any detected congenital anomalies at 24 to 36 weeks of gestation were studied. Amniotic index (AI), thoracic circumference (TC), transthoracic diameter (TTD) and diaphragmatic heights (DH) were determined by ultrasonography (US) in all cases. After the delivery all infants were clinically divided into 3 groups. Data obtained from oligohydramnionic pregnant were statistically compared with the control group.

**Main Outcome Measures:** DH, TC, TTD values and DH/TC, DH/TTD ratios.

**Results:** There were statistically no significant difference in DH, TC, TTD values and DH/TC, DH/TTD ratios between two groups. There were no correlation between fetal well-being and the clinical status of the infants with DH, TC, TTD, DH/TC, DH/TTD values.

**Conclusion:** These results suggest that, diaphragmatic height can not be the only criteria in determining the influence of oligohydramnios on fetal lung development. (*Turkish J Perinatology 1999; 7:52-56*)

**Key Words:** Diaphragmatic height, Oligohydramnios, Fetal lung development

Oligohidramnioslu gebeliklerde akciğer hipoplazisinin etiopatogenezinde eksternal torasik kompresyona bağlı olarak, fetal toraks kavitesinin sıkışıp küçülerek akciğer gelişimini engellediği en yaygın kabul gören teorilerdendir. Potter sendromunda kafadaki ve ekstremitelelerdeki kompresyon bulguları bu görüşü desteklemektedir (1,2). Midtrimesterde, erken membran rüptürü (EMR) saptanan hastalarda ortaya çıkan oligohidramnios ve pulmoner hipoplazinin perinatal iyilik üzerine önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (3-6). Pulmoner hipoplazinin ölümcül karakteri pek çok araştırmacıyı fetusu pulmoner hipoplazi riski açısından değerlendirmek ve prediktif bir kriter bulmak amacıyla fetal toraks boşluğu ölçümleri yapmaya, normal ve oligohidramnioslu gebeliklerdeki ölçümleri karşılaştırarak kritik bir değer bulmaya yönlendirmiştir. Bu amaçla toraks çevresinin, kalp çevresi/göğüs çevresi oranının, toraks çevresi/abdominal çevre oranının ve akciğer uzunluğunun pulmoner hipoplazi açısından prediktif değerinin varlığının tespiti için pek çok araştırma yapılmıştır (7,8). Toraks çevresi/abdominal çevre oranı akciğer hipoplazisinin prediktörü olarak ileri sürülmüştür ve kompresyonun bir başka delili olarak gösterilmiştir (7,8). Bununla birlikte etkilenmiş gebeliklerde gebeliğin terminasyonu açısından bu metotların yeterliliği ve güvenilirliği kuşkuludur.

Torasik çevresi ölçümleri, atrioventriküler halka hizasından yapılmakta ve diyafram yüksekliği hesaba katılmamaktadır. Oysa son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda akciğer hipoplazisi gelişen oligohidramnioslu gebeliklerde diyaframın yüksek olabileceği ileri sürülmüştür (9). Bu durumda şekli konik olan toraksta yukarı seviyeden yapılan bir ölçümde toraks çevresinin ve dolayısı ile torasik çevre/abdominal çevre oranının düşük çıkması doğaldır.

Bu çalışma oligohidramniosun fetal toraks ve fetal diyafram yüksekliği üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Şubat 1995-Ağustos 1995 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Hastanesi Yüksek Riskli Gebelikler Ünitesi'nde, son adet tarihine göre ve/veya ultrasonografik (US) ölçümlerine göre 24-36 hafta arasında, tek gebeliği olan ve rutin US ile tespit edilmiş bir konjenital anomalisi bulunmayan oligohidramnioslu gebeler çalışmamıza dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak hastanemiz Gebe Polikliniği'nde takip edilen ve tespit edilmiş herhangi bir maternal ve fetal sorunu olmayan, USG ile amnion sıvı hacmi normal olarak belirlenmiş yukarıda belirtilen gebelik haftasında ve tek gebeliği olan olgular alınmıştır.

**Tablo 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Oligohidramnios Tespit Edildiği Gebelik Haftasına Göre Dağılımları**

GEBELİK HAFTASI	HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU	
	OLGU SAYISI	%	OLGU SAYISI	%
≤28	18	35	13	27
>28 -<35	22	42	21	44
35≤	12	23	14	29
<b>Toplam</b>	<b>52</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

Phelan ve ark.nın (10) metodu esas alınarak, uterusun dört ayrı kadranında fetal kısım veya kordon parçası içermeyen vertikal olarak en geniş amnion sıvı bulunan paketlerin ölçümlerinin toplamı <50 mm olan olgular oligohidramnios olarak kabul edilmişler ve hasta grubunu oluşturmuşlardır. Ölçümleri 50-180 mm arasında olan olgular ise normal olarak değerlendirilmiş ve kontrol grubu olarak alınmışlardır. Oligohidramnios tespit edilen tarihten itibaren olgular en az iki hafta ara ile olmak üzere rutin US ölçümleri ile doğuma kadar takip edilmişlerdir. Kontrol grubundaki takiplerde gebelik ile ilgili sorunu tespit edilenler ise çalışmadan çıkarılmışlardır.

Tüm ölçümler hastanemiz US Departmanındaki aynı klinisyen tarafından (EE) Toshiba 140-A 3-75 Mhz konveks transducer ile yapılmıştır. Her yaklaşımda olguların amniotik indeksleri (AI), femur uzunlukları (FL), karın çevresi (AÇ), toraks çevresi (TÇ), transtorasik çap (TTÇ) ve diyafram yükseklikleri (DY) tespit edilmiştir.

FL ve AÇ Hadlock'un metoduna göre (11-13), %50 persentil üzerinden değerlendirilmiştir. TÇ ölçümleri ise Nimrod ve ark.nın metodu (14,15) esas alınarak, fetal nefes alma hareketinin olmadığı bir dönemde atrioventriküler kapakçıklardan geçen bir kesitte kalbin dört odacığının görüldüğü düzlemde yapılmıştır. Fetal diyaframın toraksa yapıştığı noktalar arası mesafe transtorasik çap olarak kabul edilmiş ve bu hattan diyafram kubbesinin en yüksek noktasına dikey olarak ölçülen mesafe ise diyafram yüksekliği olarak alınmıştır.

Çalışmamızdaki olgularımızın doğumları hastanemiz Doğum Ünitesi veya Yüksek Riskli Gebelikler Ünitesi'nde gerçekleşmiştir. Bebeklerin değerlendirilmesi, takip ve tedavileri ise yine hastanemiz Pediatri servisindeki klinisyenler tarafından yapılmıştır. Bebekler klinik durumlarına göre üç ayrı grupta incelenmişlerdir. Birinci grup; hiçbir sorunu olmayan, özel bakım ve tedavi gerektirmeyen ve anne yanında takip edilen bebekleri içermektedir. İkinci grup; iki günden daha kısa bir süre pediatri servisinde tutulan, minör problemleri olan ve kısa süreli takip edilen bebeklerdir. Üçüncü grup ise; iki günden uzun süre pediatri servisinde kalan,



özel destek ve bakım gerektiren bebekleri içermektedir. Her bebek günlük fizik muayene ve tetkiklerle takip edilmiştir. Rutin kan tetkikleri, akciğer grafileri, gerekli olanlara arterial kan gazları ve ventilasyon desteği yapılmıştır.

Oligohidramnioslu gebelerin takiplerinden elde edilen veriler (FL, AÇ, TÇ, Al, DY, TTÇ) ve oranlar [TÇ/AÇ, DY/FL, DY/TÇ j, kontrol grubundan elde edilen veriler ve oranlarla kıyaslanmıştır. İstatistiksel olarak karşılaştırmalar Student's-t testi ile yapılmıştır.

Hasta grubundan elde edilen, yukarıda belirtilen veriler ve oranlar, oligohidramniosun genel olarak fetal iyilik üzerine olan etkilerini belirlemek ve bir korelasyon tespit etmek amacı ile yukarıda belirtilen üç grup için ayrı ayrı kıyaslanmıştır. Bu karşılaştırma Mann Whitney U, Wilcoxon Rank Sum W testi kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

7 aylık çalışma süresince 52 adet oligohidramnioslu ve 48 adet kontrol olmak üzere toplam 100 hasta takip edilmiştir. Oligohidramniosun tespit edildiği gebelik haftasına göre hastaların 18'i (%35), 28. gebelik haftasının altında; 22'si (%42), 29.-34. gebelik haftasında; 12'si (%23), ise 34. gebelik haftasından büyüktü. Kontrol grubu olarak seçilen olguların çalışmaya dahil edildikleri gebelik haftalarına göre dağılımları ise şöyledi; 13'ü (%27), 28. gebelik haftasından küçük, 21'i (%44), 29-34. gebelik haftasında, 14'ü (%29), 34. gebelik haftasından büyüktü (Tablo. 1).

Çalışmamızdaki ortalama amniotik indeks değeri 28.4 mm olarak tespit edilmiştir. DY hasta grubunda ortalama 14.84 mm, kontrol grubunda ise 15.90 mm olarak ölçülmüştür. TTÇ hasta grubunda ortalama 58.22 mm, kontrol grubunda ise 55.22 mm olarak tespit edilmiştir.

Torakal çevrenin abdominal çevreye oranı hasta grubunda 0.85 kontrol grubunda ise 0.86'dır ( $p>0.05$ ).

DY/FL oranı sırasıyla 0.25 ve 0.26 olarak tespit edilmiştir ( $p>0.05$ ). DY/TÇ oranı hasta grubunda 0.064, kontrol grubunda ise 0.067'dir (Tablo. 2). FL, AÇ ve TÇ'nin son adet tarihine göre uygunlukları açısından yapılan karşılaştırma sonucu FL'nin 0.9012 ile en uygun, AÇ'nin ise 0.8604 ile ikinci uyumlu ölçüt olduğu saptandı ( $p<0.01$ ).

Kontrol grubunda uzun süreli takip ve tedavi gerektiren bebek olmamıştır. Bebekler daha önce bahsedilen gruplandırma sistemine göre değerlendirilmişlerdir. Buna göre II. grupta 3 bebek (%6.25) ve I.grupta 45 bebek (%93.75) takip edilmiştir. Oligohidramnioslu anne bebeklerinden 20 tanesi (%38.5), III. grupta; 12 tanesi (%23), II. grupta; ve yine 20 tanesi (%38.5) I. grupta incelenmiştir. Oli-

**Tablo 2: USG Ölçüm ve Oranlarının Hasta ve Kontrol Grubundaki Ortalama Değerleri**

ÖLÇÜMLER	HASTA	KONTROL
DY (mm)	14.84	15.90
TTÇ (mm)	58.22	55.22
TÇ/AÇ	0.85	0.86
DY/FL	0.25	0.26
DY/TÇ	0.064	0.067

gohidramnioslu anne bebeklerinde takip ve tedavi gerektiren bebek sayısının fazlalığı belirgindir ( $p<0.01$ ). Her iki çalışma grubunda da ölen bebeğimiz olmamıştır. Her bebek grubunda elde edilen ultrasonografik ölçümlerin (FL, DY, TTÇ) ve oranların (TÇ/AÇ, DY/FL, DY/TÇ) birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılmasından anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Fetal pulmoner hipoplazinin etiyopatogenezi kesin olarak tespit edilememiştir ancak, hipoplazik akciğerlerin yenidoğanlarda ölüme sebep olabileceği bilinmektedir ve genellikle malformasyonlu bebeklerde siktir. Daha sonraları anomalisi olmayan ancak çeşitli nedenlerle oligohidramnioslu olan bebeklerde de pulmoner hipoplazi tanımlanmıştır. Yaygın kabul gören teori fetal kompresyon yapan oligohidramniosun fetal akciğer gelişimini inhibe ettiğidir (16-19). Normal olarak gelişmiş torakal kaviteye olan kompresyon akciğer gelişimini engellemekte bu arada intraabdominal basınç artmasına bağlı, diyaframın yükselmesinin de akciğere kompresyon yaparak olaya katıldığı düşünülmektedir (9,14,15,19,20).

Yakın zamanda US'nin klinikte pratik olarak kullanımının artması ile gebelik haftalarına göre pek çok fetal kısımların normogramları oluşturulmuştur. Bu ölçümler, pulmoner hipoplazi gelişme riski olan fetuslardaki ölçümlerle karşılaştırılarak prediktif bir değer elde edilmeye çalışılmıştır. Oligohidramnioslu bağlı fetal toraks ve abdomene olan kompresyon sonucu bu kısımların sıkışıp küçülebileceği düşünülerek, fetal toraks ve abdominal çevre ölçümlerinin normal bebeklerdeki ölçümlerden daha küçük çıkabileceği tahmin edilmiş ve bu değerlerin pulmoner hipoplazi teşhisinde prediktif bir değer olup olamayacağı araştırılmıştır.

Nimrod ve ark. (15), 30. gebelik haftasından önce EMR gelişen ve oligohidramnios tanısı konan 45 hastada TÇ ölçümlerini değerlendirmiş ve antenatal pulmoner hipoplazi tanısında bu ölçümün kullanılabilirliğini söylemişlerdir. Aynı şekilde Greggory ve ark. da (21), yaptıkları çalışmalar sonunda ikinci trimesterde gelişen oligohidramni-

osun fetal pulmoner hipoplaziye neden olabileceğini ve bu haftalarda TÇ ölçümlerinin 5. persentilin altında olması halinde bu ölçümün prediktif bir değer olabileceğini belirtmişlerdir.

Johnson ve ark.ları (20), yaptıkları bir çalışmada TÇ/AÇ oranının pulmoner hipoplazinin antenatal teşhisi için prediktif bir değer olabileceğini göstermişlerdir. TÇ/AÇ oranını 0.71 olarak buldukları bebekler pulmoner hipoplazi nedeni ile ölmüşlerdir. TÇ/AÇ oranı 0.87 olarak tespit edilen bebeklerde ise ciddi ya da hafif pulmoner problemler tespit edilmiştir ancak bunlarda ölüm olmamıştır.

Bizim çalışmamızdaki hasta grubumuzun TÇ/AÇ oranı da 0.85 olarak tespit edilmiştir. Ancak kontrol grubunun TÇ/AÇ oranı da 0.86'dır ve her iki grupta da bebeklerde hafif veya ciddi solunum problemleri olmuştur ancak ölen bebeğimiz olmamıştır. Johnson ve ark.'nın (20), yaptıkları çalışmada dikkati çeken bir nokta, ölen bebeklerin iki tanesi hariç hepsinde renal kaynaklı ya da başka organ anomalilerinin birlikte olmasıdır. Anomalisi bulunan fetuslardaki AÇ ve TÇ ölçümlerinin normogramlara göre değerlendirildiğinde yanlış sonuçlar elde edileceği görüşündeyiz. Çünkü obstrüktif üropati veya polikistik böbrek vb. nedenlere sekonder olarak sıklıkla abdominal genişlemeler olmaktadır. Bu sebeple TÇ/AÇ oranı doğal olarak normalden küçük çıkacaktır. Herhangi bir anomali tespit edilmeyen ve sadece oligohidramnios nedeni ile takip edilen gruptaki 0.87 olan TÇ/AÇ oranı daha gerçeğe yakın bir değer gibi görünmektedir.

Vintzileous ve ark. da (16), yine buna benzer olarak yaptıkları bir çalışmada TÇ/AÇ oranını 0.85 olarak tespit etmişlerdir, ancak bu çalışma grubunda hastaların %46'sında ölümcül pulmoner hipoplazi gelişmiştir, %30'unda hiçbir problemle karşılaşmamış ve %24'ünde ise çeşitli derecelerde respiratuar sorunlar gelişmiş ancak ölüm olmamıştır. Vintzileous'un çalışmasında hastalar gebelik haftalarına göre sınıflandırılmamışlardır, karışık bir seri alınmıştır. Yukarıdaki sonuçlar pulmoner hipoplazi için yüksek risk faktörleri taşıyan hasta grubundan elde edilmiştir. Bu risk faktörleri şunlardır: 26. gebelik haftasından önce EMR olan hastalar, 5. haftadan daha uzun süredir EMR olan hastalar, GÜS'e ait konjenital anomali tespit edilmiş hastalar, amniotik indeksi 1 cm'den küçük ölçülmüş ve 5 haftadan daha uzun süredir bu şekilde kalmış hastalar.

Bu çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde, TÇ/AÇ oranının pulmoner hipoplazi teşhisinde yeterli ve spesifik bir prediktif değer olmadığı görülmektedir.

Torakal ve abdominal kompresyon sonucu oligohidramnioslu fetuslarda diyaframın yükseldiği artık bilinmektedir (9,19,22). Harding ve ark. (22).

koyun fetusları ile yaptıkları çalışmada oligohidramniosla bağlı olarak abdominal, torakal ve trakeal basıncın arttığını, abdominal basınç artışının organların yer değiştirmesine ve bunun da diyaframa bası yaparak diyaframın toraks boşluğu içine yer değiştirmesine sebep olduğunu göstermişlerdir. Bu olayda fetusun pozisyonun da önemi olduğu, spinal fleksiyonu olan fetuslarda basınç artışının ve diyafram yükselmesinin daha fazla olduğu da belirtilmiştir.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilere dayanarak diyafram yüksekliğinin fetal pulmoner hipoplazinin tanısında ve klinik spektrumun derecesini belirlemede prediktif bir değer taşımadığını söylemek yanlış olacaktır. Çünkü elimizdeki verilerle diyafram yüksekliğinin hangi faktörlerden ne şekilde etkilendiği konusunda yeterli bilgiye sahip değiliz. Oligohidramnios teşhis edilen gebelik haftası, oligohidramniosun şiddeti, derecesi, fetusun postürü vb. faktörler muhtemelen intraamniotik basıncı etkileyerek diyafram yüksekliğini de farklı şekillerde etkiliyor olabilir. Oligohidramniosla bağlı olarak fetal toraksa ve abdomene bir kompresyon olduğu artık bilinmektedir. Ancak bu kompresyon her iki fetal kısma eşit şekilde mi olmaktadır, fark varsa nelere bağlıdır ve nasıl olmaktadır? Bu konudaki bilgiler henüz kesin ve yeterli değildir.

Pulmoner yetersizliğin klinik spektrumunun antenatal tespiti amacıyla yapılan diyafram yüksekliği ölçümü bu çalışma şartları çerçevesinde anlamlı bir sonuç vermemiştir.

## SONUÇ

Oligohidramnioslu fetuslar akciğer hipoplazisi ve pulmoner yetersizlik açısından geniş bir klinik spektrum sergilediklerinden antenatal olarak bunun tespiti fetal-maternal morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Bu amaçla diyafram yüksekliği ölçümünün anlamlı olabileceğini düşündük. Çalışmamızın sonucunda, üçüncü trimesterde oligohidramniosu olan ve hiç bir anomalisi bulunmayan hastalarda tek başına diyafram yüksekliğinin, respiratuar yetersizliğin klinik spektrumunun belirlenmesinde yeterli olmadığı gözlemlendi. Diyafram yüksekliğinin bu konudaki yerinin belirlenmesi için daha pek çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çok daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalar bu konuda bizi aydınlatacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Seeds JW: Impaired fetal growth. Ultrasonographic evaluation and clinical management. *Obstet Gynecol* 1984, 64:577-84.
2. Hoddick \VK, Callen PW, Filley RA, et al: Ultrasonographic

- cletermination of qualitative amniotic fluid in intrauterine growth retardation: Reassessment of the 1 cm rule. *Am J Obstet Gynecol* 1984, 149:758-62.
3. Sarno AP, Alin MO, Brar HS, et al: Intrapartum Doppler velocimetry amniotic fluid volume and fetal heart rate as predictors of subsequent fetal distress. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161:1508-14.
  4. Shenker L, Reed KL, Anderson CF, et al: Significance of oligohydramnios complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164:1597-9.
  5. Barss VA, Benacerraf BR, Frigoletto FD: Second trimester oligohydramnios, a predictor of poor fetal outcome. *Obstet Gynecol* 1984, 64:608-10.
  6. Nimrocl C, Varela-Gitting F, Machin G, et al: The effect of very prolonged membrane rupture on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1984, 148:540-3.
  7. Chitkara U, Rosenberg J, Chervenak FA, et al: Prenatal sonographic assessment of the fetal thorax. Normal Values. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 156:10<sup>9</sup>-74.
  8. Devore GR, Horenstein J, Platt LD: Fetal echocardiography VI. Assessment of cardiothoracic disproportion-a new technique for the diagnosis of thoracic hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 155:1066-71.
  9. Wigglesworth JS, Desai R: Fetal lung hypoplasia. Biochemical and structural variations and their possible significance. *Arch Dis in Childhood* 1981, 56: 606-15.
  10. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, et al: Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med* 1987, 32:601-4.
  11. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB: Sonographic detection of abnormal fetal growth pattern. *Clin Obstet Gynecol* 1984, 27:342-51.
  12. Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL: Fetal femur length as a predictor of menstrual age. *AJR* 1982, 138:875-8.
  13. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB: Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *AJR* 1982, 139:367-70.
  14. Nimrod C, Davies D, Iwanicks S: Ultrasound prediction of pulmonary hypoplasia. *Obstet Gynecol* 1986, 68:495.
  15. Nimrod C, Nicholson S, Davies D: Pulmonary hypoplasia testing in clinical obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158:277-80.
  16. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, et al: Comparison of six different ultrasonographic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161: 606-12.
  17. Seeds JW, Cephalo RC, Herbert WN: Amniotic band syndrome. *AmJ Obstet Gynecol* 1982, 144:243-8.
  18. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydramnios. Realative contribution of lung fluid and fetal breathing movements. *J Pediatr Surg* 1984, 19:658-65.
  19. Wenstrom DK, Weiner CP: Premature rupture of membranes. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1992, 19:2.
  20. Johnson A, Nancy DO: Ultrasonic ratio of fetal thoracic to abdominal circumference. An association with fetal pulmonary hypoplasia. *AmJ Obstet Gynecol* 1987, 157:764-9.
  21. Gregory R, Devore GR: Fetal echocardiography VI. Assessment of cardiothoracic disproportion. A new technique for the diagnosis of thoracic hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1986, 155:1066-71.
  22. Harding R, Stuart B, Hooper: A mechanism leading to reduced lung expansion and lung hypoplasia in fetal sheep during oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163:1904-13.

# Kombine Gebelik Nedeniyle Olgu Sunumu

Sibel AÇIKALIN, Şebnem YILMAZ, Erbil ÇAKAR, Ahmet TEKŞEN,  
Gülsün OKUTAN, Ekrem ÖZAKIN

SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

## ÖZET

### KOMBİNE GEBELİK NEDENİYLE OLGU SUNUMU

**Amaç:** Son dönemlerde pelvik inflamatuvar hastalığın yaygınlığı ve jinekolojik tekniklerdeki yeni gelişmeler kombine gebelik insidansında belirgin bir artışa yol açmıştır.

**Olgu:** Bildirdiğimiz olgu anovulatuvar sikluslar nedeniyle menotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastamızdır. Hasta alt abdominal ağrı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Pelvik muayene ve ultrasonografi kombine gebeliği gösterdi. Hastaya intenal kanama nedeniyle eksploratris laparotomi uygulandı ve rüptüre ektopik gebelik komponenti olan kombine gebelik saptandı ve sol salpingektomi uygulandı. Operasyondan sonra devam eden viable gebelik 39. haftada sezaryen ile doğurtuldu.

**Sonuç:** Ovulasyon indüksiyon ajanları teorik olarak kombine gebelik riskini artırırlar. Obstetrisyen ovulasyon indüksiyonundan sonra kombine gebelik olasılığı için dikkatli olmalıdır. (*Perinatoloji Dergisi 1999; 7:57-59*)

**Anahtar kelimeler:** Kombine gebelik.

## SUMMARY

### A CASE REPORT: COMBINED PREGNANCY

**Background:** The current epidemic of pelvic inflammatory disease and recent advances in gynecologic techniques have resulted in a marked increase in the incidence of combined pregnancy.

**Observation:** Report on a case of combined pregnancy in a patient who was treated with menotropin for anovulatory cycles. The patient visited our hospital with the chief complaint of abdominal pain. Pelvic examination and ultrasonography indicated a combined pregnancy. The patient underwent exploratory laparotomy for internal bleeding. Upon operation, combined pregnancy, with a ruptured ectopic pregnancy, was diagnosed. Left salpingectomy was performed. A viable ongoing intrauterine pregnancy continued after operation, and a normal female was delivered by cesarean section after a 39 week gestation.

**Conclusion:** Ovulation inducing agents increase the theoretical possibility of combined pregnancy. Obstetricians should be alert to the possibility of combined pregnancy following induction of ovulation. (*Turkish J Perinatology 1999; 7:57-59*)

**Key Words:** Combined pregnancy.

Intrauterin ve ekstrauterin gebeliğin birarada görülmesi nadir bir obstetrik durumdur. Buna kombine ya da heterotopik gebelik adları verilmektedir. İlk kez 1708'de Duverney tarafından otopsi bulgusu olarak yayınlanmıştır (1). 1996 yılında Felba ve Fenger 523 olgulu bir derleme yayınlamışlardır. En son olarak 1983'de, 1966 yılındaki çalışmayı da içeren 589 olgudan oluşan bir derleme yazısında dünyadaki insidansın 1/30000 olduğunu bildirmiştir.

Ovulasyon indüksiyonu ile gebe kalan kadınlar doğal yolla gebe kalmış kadınlardan daha yüksek riske sahiptir. Bu şekilde gebe kalan kadınlarda

kombine gebelik oranının 1/100 oranında olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (1). Bu tür gebelikler nadir görüldüğünden ultrasonografik incelemede intrauterin gebelik görülmesi beraberindeki ekstrauterin gebeliğin kolayca atlanmasına yol açacaktır. Bu nedenle kombine gebeliklerin tanısında oldukça dikkatli olmak gerekir. Biz de yazımızda kombine gebeliği çağrıştıracak bulgu ve belirtilerle etyolojik faktörleri literatür tarayarak sunduk,

## OLGU SUNUMU

Bn. S. G. karın ağrısı, bayılma, bulantı ve kusma şikayetleri ile kliniğimiz acil servisine başvurdu.

Hikayesinde; karın ağrısının önceki gün akşam başlayıp gittikçe şiddetlendiği ve bulantı kusmanın

*Yazışma Adresi: Dr. Sibel Açıkalın*

*Omerpaşa Cad. Abdülhalik Renda Sok. No: 20 D:13 Lalezar Apt.  
81060 Caddebostan İstanbul*

da ağrıya eklendiği öğrenildi. Alınan öyküsünde hastanın yedi yıllık evli olduğu ancak bu sürede korunmamasına rağmen gebe kalamadığı ve birbirini izleyen üç siklusda kliniğimizde ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyon uygulandığı öğrenildi. Hastanın inseminasyonu izleyen dönemde adet rötarı oluşması üzerine plano test pozitif bulunmuş.

Fizik muayenede; batın hassas, her dört kadranda defans pozitif, rebound pozitif bulundu. Nabız dakika sayısı; 96 ritmik, tansiyon arteriyel; 90/50 mmHg idi ve ortostatik hipotansiyon mevcuttu.

Bimanuel vaginal muayenede; uterus yaklaşık sekiz haftalık cesamette idi. İleri derecede defans nedeniyle adneksiyal değerlendirme yapılamadı. Plano test pozitif bulundu. Hb: 8.4 g/dl hct: %29 idi.

Yapılan pelvik ultrasonografide uterus içerisinde gestasyonel sac mevcuttu. Sac içinde; CRL: 16 mm olan fetal kardiyak aktivitesi mevcut fetus izlendi. Batında ve douglasda yoğun intenal eko veren koleksiyon (hemoperitoneum) mevcuttu. (Resim 1) Hastaya yapılan kuldosentez pozitif bulundu.

Bu bulgularla kombine gebelik olarak değerlendirilen hasta gerekli kan sağlanarak operasyona alındı. Operasyonda; intratrakeal uygun genel anestezi altında Phannenstiel insizyonla batına girildi. Eksplorasyonda; uterusun yaklaşık sekiz dokuz haftalık cesamette olduğu ve batında yaklaşık 700 cc kan olduğu saptandı. Sol tubanın ampuller bölgesini rüptüre etmiş olan gebelik kesesi intakt durumdaki yaklaşık sekiz haftalık groses izlendi. Sol tüp ampuller bölgede aktif kanama alanları mevcuttu. Sol salfinjektomiden sonra batında kalan kan aspire edildi ve batın ılık serum fizyolojikle yıkılarak anatomiye uygun olarak kapatıldı. Teşhis histopatolojik olarak doğandı.

Postoperatif dönemde problemi olmayan hastanın takip edilen serum hCG seviyelerinde gebelik haftası ile uyumlu değerler saptandı.

Gebeliği komplikasyonsuz olarak otuzdoku-zuncu haftaya kadar devam eden hasta elektif sezeryan ile 3200 g ağırlığında ve 50 cm boyunda sağlıklı kız bebek doğurdu.

## TARTIŞMA

Ektopik gebeliğin etyolojisinde tubal harabiyet ve hormonal faktörler rol oynar. Tubal harabiyet enflamasyon, infeksiyon veya cerrahi nedenlerle olabilir (4). Fallopian tüpte propulsiv hareketler myoelektrik aktivite ile gerçekleşir (5). Bu aktiviteyle sperm ve ovum birbirlerine doğru kolayca yakınlaşırken, zigotun intrauterin boşluğa gönderilmesi de kolaylaşır. Estrojen düz kas aktivitesini artırırken progesteron azaltır. Yaşlanma myoelektrik aktiviteyi azalttığından, perimenapozal hastalarda



Resim 1. İntra ve ekstrauterin gebelik.

ektopik gebelik oranı daha fazladır (5). Fallopian tüpte kas aktivitesinin hormonal kontrol altında olduğunun bir göstergesi de ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda, progesteron içeren RİA, ertesi sabah hapi ve minipill kullanan kadınlarda yüksek oranda ektopik gebelik görülmesidir (4).

Kombine gebeliğin etyolojisinde de benzer nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu için ilaç kullanımının artmasıyla kombine gebelik oranı da artmıştır. Berger ve Taymor tarafından yapılan bir yayında bu tip hastalarda kombine gebelik oranı %1 olarak bildirilmiştir.

İnvitro fertilizasyon ve embryo transferini de kombine gebelik ile ilgili bulan yayımlar vardır (6). Dört embryo için hesap edilen risk 1/119 iken beş ya da daha fazla embryo transferi için risk 1/45 olur. Risk önceden oluşmuş tubal hasara ve IVF tekniğindeki bazı faktörlere bağlıdır.

Fertilizasyon tedavisinin yanında intrauterin diethylstilbestrole maruz kalanlardaki uterin malformasyonlar (7) ve pelvik inflamatuvar hastalık da kombine gebelik için risk faktörlerindedir. Amerika'da bir kadın doğum kliniğinde bulunan hasta popülasyonunda kombine gebelik insidansı dünya ortalamasının üç katı bulunmuş, yapılan incelemede bu hastanedeki PID insidansı da dünya ortalamasından üç kat daha fazla tespit edilmiştir.

Kombine gebeliğin tanısında şu kriterler karar verdiricidir (1);

- Ektopik gebelik olduğu düşünülen hastanın uterus büyüklüğünün son adet tarihi ile uyumlu olması (servikal osun kapalı olması ya da vaginal kanamanın varlığı kombine gebelik şüphesini redettirmez)
- Laparoskopi veya laparatomide iki korpus luteum ve büyümüş, yumuşak ve globuler uterus görülmesi
- Ektopik gebelik operasyonundan sonra ge-

belik semptomlarının olması ve çekilme kanamasının olmaması

- Intrauterin gebelik terminasyonunu izleyen dönemde hemoperitoneum oluşması
- Abdominal ağrı, ağrılı ve hassas adneksiyal kitle, peritoneal irritasyon ve büyümüş uterusun birarada bulunması.

Rapor edilmiş kombine gebelik olguları gözden geçirildiğinde; semptom ve bulgulardan dördünün en yaygın presentasyon olduğunu bulduk (1).

Abdominal ağrı  
Adneksiyal kitle  
Peritoneal irritasyon  
Büyümüş uterus

Kombine gebelik tedavisinde majör problem terminasyon zamanıdır. Literatür incelendiğinde Reece ve arkadaşları yalnız 13 olguda gebeliğin terme ulaştığını ve neonatal dönemde canlı kaldığını bulmuştur (1). Fetal mortalite oranı % 20'den % 70'e dek değişir. Son deneyimler intrauterin gebeliğin survisinin belirgin olarak arttığını göstermiştir. Neonatal periyotta canlı kalan infantların büyüme ve gelişimi hakkında elde çok az bilgi var-

dır. Konjenital malformasyonlar ve mental retardasyon insidansı ekstrauterin gebeliğin yol açtığı hipotansiyon nedeniyle artar.

Sonuç olarak kombine intrauterin ve ekstrauterin gebelik hem anne ve hem de bebek için potansiyel bir tehlike kaynağı oluşturur.

#### KAYNAKLAR

1. Reece EA, Petrie RH: Combined intrauterine and ekstrauterine gestations; a review. Am J Obstet Gynecol, 1983; 1: 323-30.
2. Laband SJ, Cherny WB: Heterotopic pregnancy: report of four cases Am J Obstet Gynecol, 1988; 437-8.
3. Thompson JD. in: Te Linde's Operative Gynecology, 1992 434-5.
4. BerekJS. in: Novak's Gynecology 12th Edition 1996; 487-90
5. Pulkkinen MO: Tubal physiologic consideration in ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol, 1987; 30: 164-72.
6. Sherer M: Heterotopic quadruplet gestation with laparoscopic resection of ruptured interstitial pregnancy and subsequent succesful outcome of triplets. Am J Obstet Gynecol, 1995; 172: 216-7.
7. Eddie HM, Mark D: Combined tubal and molar pregnancy: Case report. Am J Obstet Gynecol, 1988; 1217-9.

**Yorum.**

# Üçlü Test Nedir?

**Rıza MADAZLI***Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Bilim Dalı*

Üçlü test, Down sendromlu fetusların antenatal tanısı amacıyla, günümüzde yaygın olarak kullanılan ve bir o kadar da tartışılan bir testtir. Neden Down sendromu üzerinde bu kadar çok durulmaktadır? Down sendromu canlı doğumlarda en sık rastlanılan kromozom anomolisidir. Yaklaşık 800 doğumda 1 görülür ve Down sendromlu çocukların çoğu yaşarlar (1). Yaşayan Down sendromlu çocuklarda değişik derecelerde zeka geriliği mevcuttur. Bir kısmında kalp ve barsak anomalileri olur ve ileri yaşlarda lösemi ve Alzheimer hastalığı gelişme riski yüksektir (2). Dolayısıyla aile ve toplum için önemli bir yük oluştururlar. Down sendromlu çocuk doğurma olasılığı, anne yaşı ile birlikte artar. Bu risk, yirmi yaşında bir kadında yaklaşık 1500, 35 yaşında 350 ve 45 yaşında 30 doğumda birdir (3). Bu oranlardan anlaşılması gereken, 20 yaşında da Down sendromlu çocuk doğurulabilir ve 40 yaşında doğum yapan gebelerin çoğu da Down sendromu olmayan çocuk doğurur. Anne yaşının kendisi bir tarama testidir, ancak 35 yaş sınır alındığında, Down sendromlu çocukların ancak %30'u belirlenebilmektedir. Üçlü test, Down sendromlu fetusları belirleyebilmek amacıyla ortaya konan ve anne kanında alfa fetoprotein, HCG ve östriol'e bakılarak yapılan noninvaziv bir testtir. Üçlü test bir tarama ve risk belirleme testidir. Bu cümlede iki önemli kavram söz konusudur; birincisi tarama testi kavramıdır, bir diğeri de kromozom anomalili çocuk doğurma riskini belirleme kavramıdır. Bu iki kavram iç içe kavramlardır ancak hangisinin ön plana çıkarılacağı, testin pratik kullanımında son derece etkilidir. Tarama kavramı, tüm gebelere uygulanarak, tanı koydurucu asıl işlemin yapılması gereken **grubu** belirlemek demektir. Fetusda kromozom anomalisi varlığını belirleyecek asıl test, fetusa ait hücre elde edilmesini ve bu hücrelerde kromozom analizi yapılmasını sağlayacak amniyosentez, fetal kan örnekleme gibi invaziv girişimlerdir. Tarama kavramı, doğal olarak bir sınır değeri ortaya koyar ve o değerin üstündeki olgularda, invaziv testlerin yapılmasını önerir.

Bu sınır değere göre de Down sendromlu fetusları belirlemedeki etkinliği (sensitivitesi, spesifitesi, yanlış pozitiflik oranı) değişir. Sınır değeri ne kadar yüksek tutarsak, testin sensitivitesi o derecede artar (Down sendromlu fetusları belirleyebilirle gücü), ancak yanlış pozitiflik oranı (bir Down sendromlu fetus belirlemek için yapılması gereken invaziv girişim sayısı) da o derecede yükselir. Sınır değerler olarak 1/200, 1/250, 1/300 gibi değerler ortaya konulmuştur ve hepsinin kendine göre mantıkları mevcuttur. Burada önemli bir diğer nokta da, üçlü testte ortaya konan riskte, anne yaşının getirdiği arka plandaki riskin de hesaplanmaya dahil edilmesidir (bu açıdan dörtlü test; anne yaşı ve diğer üç parametre). Dolayısıyla anne yaşı yükseldikçe, doğal olarak testin pozitif olma oranı da yükselir. Literatürde bu konudaki çalışmalar değerlendirildiğinde, 35 yaş üzerinde tarama pozitif gebe oranı %25, 35 yaş ve altındaki gebe grubunda ise %4 dolayındadır (4). Bunun anlamı, 35 yaş üzerindeki gebe grubunda 4 adet üçlü testten birinde, 35 yaş ve altında ise 25 adet üçlü testten birinde ortaya çıkan risk, sınır değerinin üzerindedir. Literatür birlikte değerlendirildiğinde (meta analiz), 35 yaş altında üçlü testin sensitivitesi %57 (53-58) ve yanlış pozitif oranı %4 (3-5) dolayındadır. Bunun anlamı, bir Down sendromlu fetus yakalamak için 50 amniyosentez yapmak gerekir. Diğer çok önemli bir anlamı da, pozitif üçlü test değerlendirmesi ile 5 Down sendromlu fetusun ancak 3'ü belirlenebilir, diğer ikisi düşük riskli çıkan gruptadır. 35 yaş üzerinde ise, testin sensitivitesi %85 (75-100) ve yanlış pozitif oranı % 25 (20-29) dolayındadır. Bunun anlamı da bu yaş grubunda, bir Down sendromlu fetus yakalamak için 100 amniyosentez yapmak gerektiği ve pozitif üçlü test değerlendirmesi ile 5 Down sendromlu fetusun 4'ünün belirlenebil-

Üçlü test bir risk belirleme testidir. Bize, o yaşta ve o kan değerlerine sahip bir gebenin Down sendromlu çocuk sahibi olma riskini gösterir. Alfa fetoprotein, HCG ve östriol değerleri gebelik haftası ile değişen değerlerdir. Anne kanında alfa fetoprotein ve östriol gebelik haftası ile artar, HCG ise önce yükselir sonra ise azalır. Bu değerler, testte

MOM değeri olarak ifade edilir. MOM (Multiple of Median), ölçülen değerin, o gebelik haftası için mevcut median değerin kaç katı olduğunu ifade eder. Dolayısıyla gebelik haftasının doğru olarak hesaplanması gerekir. Bunun içinde erken ultrasonografi ile teyid edilmiş olmasının büyük yararı vardır. Eğer gebelik haftası yanlış hesaplanırsa, ortaya konan risk, gerçek riski ifade etmeyecektir. Risk belirleme açısından bakıldığında, testi şu şekilde yorumlayabiliriz: Örneğin risk 1/40 gibi yüksek bir değer çıkarsa, bu değerlere sahip 40 gebeden 39'unun normal çocuk doğuracağını, 1/1000 gibi düşük bir değerde ise bu gebenin 1000'de 1 olasılıkla da olsa Down sendromlu çocuk doğurabileceğini gösterir. Fetusun gerçekten Down sendromlu olup olmadığını anlamanın kesin yolu ise amniyosentezdir. Amniyosentezin ise %0.5 (200 işlemde 1) düşük riski vardır. Testin ifade ettiği risk terazinin bir kesesinde, amniyosentezdeki düşük riski ise diğer kesesindedir. Burada karar aileye aittir. Kimi aile için düşük riski çok önemlidir, kimisi için ise Down sendromlu çocuk doğurma riski önemlidir.

Başa dönecek olursak, üçlü testi, pozitif veya negatif olarak yorumlayacak olursak, burada hekim aktif bir rol alarak, pozitif testte invazif girişimi, negatif testte ise sorun olmadığını ifade edecektir. Oysaki kanımca daha doğru olacak yaklaşım, aileye testin ne anlama geldiğini detaylı olarak anlatmak, Down sendromlu çocuk doğurma riski-

ni ortaya koymak, karşı tarafta ise invazif girişimin risklerini bildirmektir. Karar tamamen aileye aittir ve doktorun görevi aileyi bu konuda bilgilendirmektir. Bu çeşit yaklaşım, konunun aileye anlatılması ve tartışılması için zaman ve sabır gerektirmesine karşın, kanımca doğru olanıdır.

Üçlü test sonucuna göre uygulanan kabaca 50 amniyosentez ile bir Down sendromlu fetus yakalanmaktadır. Bu hesaba göre 200 amniyosentez ile 4 Down lu saptanır. 200 amniyosentez işleminde ise bir fetal kayıp oranı vardır. Dolayısıyla 4 Down sendromlu fetus yakalamak için bir sağlıklı fetus kaybı söz konusudur. Üçlü test olayının bir de bu yönü vardır. Kişisel kanım üçlü testin uygulanması yönündedir, ancak bu noktaların da düşünülmesi ve tartışılması gerektiği kanısındayım.

#### KAYNAKLAR

1. Cuckle H, Nanchahal K, Wald N: Birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales. *Prenat Diagn* 1991; 11:29-34
2. Dupont A, Vaeth M, Videbech P: Mortality and life expectancy of Down's syndrome in Denmark. *J Ment Defle Res* 1986; 30:111-20
3. Abramowicz MJ, Reynolds T, Vamos E, Zimmermann R: Screening for ehromosome and genetic abnormalities. in Kurjak A (ed). *Textbook of Perinatal Medicine*. The Parthenon Publishing Group, London, pp 610- 37
4. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta CK: Triple-marker test as screening for Down syndrome: a meta analysis. *Obstet Gynecol Survey* 1988; 53: 369-75