

Geç Abortus, Ölü Doğum ve Erken Neonatal Dönem Otopsi Materyelinde Konjenital Anomalilerin İrdelenmesi

Figen AKSOY

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı - İstanbul

ÖZET

GEÇ ABORTUS, ÖLÜ DOĞUM VE ERKEN NEONATAL DÖNEM OTOPSİ MATERYELİNDE KONJENİTAL ANOMALİLERİN İRDELENMESİ

Konunun önemi: Konjenital anomaliler, perinatal dönemdeki ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Anomalilerin sıklığı ve tipleri, toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir.

Yöntem: Beş yıllık süre içinde yapılan 611 otopsi materyeli incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda 1994-1998 yılları arasında 611 fetal otopside 173 (%28,3) konjenital anomali saptandı. Bu anomalilerin 133'ü geç abortus ve ölü doğum, 40'ı da erken neonatal ölümlerdi. Bu gruplarda anomalilerin yıllara göre dağılımı ve tipleri belirlendi. Geç abortus ve ölü doğumlarda santral sinir sistemi anomalileri %36 ile ilk sırada, ürogenital sistem anomalileri %10,5 ile ikinci sıradaydı. Diğerleri sırasıyla kistik higromalar %9,7, iskelet displazileri %8,2, sendromlar/assosiasyonlar %7,5, amnion rüptür sekansı %5, karın duvar defektleri %3,7 ve diğer majör anomaliler %3 olarak saptandı. Erken neonatal ölümlerde kardiyovasküler sistem anomalileri %47,5 ile ilk sırada, üriner sistem %12,5 ile ikinci sırada, sinir sistemi ve gastrointestinal sistem ise %5 oranla üçüncü sırada bulundu. Fetal otopsiyi esas alan çalışmamızda, konjenital anomaliler fetal ölümlerin yaklaşık üçte biri idi. Majör sistem anomalileri geç abortus ve ölü doğumlarda çoğunlukta idi. Fetal otopsinin, anomalilerin saptanmasında en güvenilir araç olmasının yanısıra, bu konuyla ilgili merkezlerde çalışmalar yapılarak ülkemizdeki anomali sıklığı ve tiplerinin saptanmasına da ihtiyaç olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Konjenital anomali, Erken neonatal ölüm, Geç abortus ve ölüdoğum malformasyonları

SUMMARY

EVALUATION OF THE MALFORMATION IN LATE ABORTUS, EARLY NEONATAL DEATH AND STILLBIRTHS: AUTOPSY FINDINGS.

Background: Congenital malformations are the most important causes of perinatal and infant mortality. The pattern and frequency of congenital malformations vary from one population to another.

Material and Methods: 611 autopsy cases during five years were evaluated.

Results: Congenital anomalies constituted 28,31% (n=173) of the fetal and neonatal autopsies (n=611), between 1994 – 1998. Number of anomalies is 133 in late abortus and stillborn and 40 in neonatal deaths. In these groups, distribution according to years and the type of anomalies are investigated.

In late abortus and stillborns CNS anomalies rank first (36%), urogenital system anomalies rank second (10,5%) and others: Cystic Higroma (9,7%), Skeletal Dysplasias (8,2%) Syndroms / Association (7,5%), Amnion Rupture Sequence (5%), Abdominal Wall Defect (3,7%), Major Anomalies (3%). In neonatal death group, Cardiovascular system anomalies ranked first (47,5%), urogenital system anomalies ranked second (12,5%), CNS and gastrointestinal system anomalies ranked third (5%).

Conclusion: In our study based on fetal autopsy; congenital anomalies comprised 1/3 of all deaths. There were mostly major system anomalies in late abortus and stillborn group. We found that fetal autopsy is not only the most reliable method for detection of anomalies but also is required to detect the frequency and types of anomalies in our country.

Key Words: Congenital anomalies, Malformations in late abortus, Early neonatal death and stillbirths, Pathologic findings in fetal anomalies

Perinatal dönemdeki ölümlerin % 20-25'ini oluşturan konjenital anomaliler, bu dönemin

en öndegelen ölüm nedenlerindedir (1). Anomaliler hayatın erken döneminde de hastalıkların, sakatlıkların ve ölümlerin belirgin bir sebebi olmaya devam etmektedir.

Aslında anomaliler, embriyogenesis sırasında

Yazışma Adresi: Figen Aksoy

Patoloji Anabilim Dalı Kocamustafapaşa/İstanbul

hayatla bağdaşabilen hafif gelişim yetmezlikleri göstererek canlı-doğan yenidoğanlarda da görülebilir. Muhtemelen döllenmiş ovumların %20'si, başlangıçtan itibaren anomalili olması nedeniyle kaybedilmektedir. Erken fetal hayatla bağdaşmayan hafif anomaliler spontan abortusa yol açarken, anomali ağırlaşır ve intrauterin yaşamın ileri dönemlerine ulaşırsa, bunlar da ölü doğumla sonuçlanır (2).

Konjenital anomalilerin sıklığı ve sınıflandırılmaları toplumlar arasında farklılık göstermektedir. (3, 4).

Etyolojik nedenler 1- genetik (tek gen defekti, kromozomal), 2- çevresel, 3- multifaktöryel ve 4- bilinmeyenler olarak sıralanabilir (3, 5, 6). Anomalinin izole veya multipl oluşunun saptanması da etyoloji açısından önemlidir (5).

Klinikte konjenital anomalilerin sıklığı, etyolojisi ve sınıflamaları ile ilgili çalışmalar yanında, prenatal ultrason incelemeleriyle ilgili birçok çalışma da bildirilmiştir (3, 4, 7, 8).

Fetal otopsi ise, toplumlarda rastlanan anomali tiplerini saptamada, konjenital anomalilerin etyolojisine yaklaşımda, klinikte düşünülen tanıyı doğrulamada, gebelikteki kayıpların mekanizmalarını açıklamada ve nüks riskini belirlemede önemli bir inceleme aracıdır.

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji anabilim dalının 5 yıllık fetal otopsi materyalinde ; geç abortus, ölü doğum ve erken neonatal ölümlerde anomalilerin yıllara ve sistemlere göre dağılımı ve tipleri incelenerek, bulgularımız literatür bilgisiyle irdelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji anabilim dalında, 1994-1998 yılları arası 5 yıllık dönemde yapılan 611 fetal otopsi materyali incelendi. Bu materyalde konjenital anomali sayısı 173 (%28,3) olarak saptandı. Anomaliler ölüm periyodlarına, organ sistemlerine ve anomali tiplerine göre ayrılarak çalışma grubu oluşturuldu.

İncelenen anomalilerin yaş periyodları: 133'ü geç abortus (< 14 – 20 gebelik haftası) ve ölü doğum (<20 gebelik haftası – term), 40'ı da erken neonatal ölümdü (hayatın ilk bir haftası içindeki ölümler). Her iki gruptaki anomaliler ayrı ayrı incelendi.

Anomaliler, öncelikle tek organ sistemlerine göre majör anomaliler olarak sınıflandırıldı. Bu majör anomalilerde bir organ sisteminde tek (izole) ya da bir fetusda birkaçı birarada aynı organda bulunan defektler aynı grup içine alındı, Örneğin; kardiyovasküler sistem anomalilerinde, sadece ventriküler septal defekt kaydedilirken, bir başkasında

septal defekt yanı sıra aort koarktasyonu da bulundu. Ayrıca organ sistem anomalisine ilave bir başka organ defekti de görüldüğünde (Örneğin; kardiyovasküler sistem anomalisine ek olarak ürogenital sistem anomalisinin bulunması gibi.....) ayrı başlık altında kaydedildi.

Sendrom ve assosiasyon tanımlarına uyan multipl anomaliler bu başlıklar altında toplanırken, tanımlara uymayanlar ayrı başlık altında belirtildi. İskelet displazileri, kistik higroma / nukkal kalınlaşma, diyafragma hernisi, amnion yapışıklıkları, karın duvar defektleri, kromozomal anomaliler de, özel tipler başlığı altına alındı. Yüz ve ekstremitelere ait majör ya da minör anomaliler, sendrom ve assosiasyon dışı anomaliler ayrı başlık altında belirtildi. Yapılan toplam otopsi ve anomali sayılarının yıllara göre dağılımı, yüzdelere göre sıralamaları Tablo 1'de, sınıflama tipleri ve sayısal değerler Tablo 2'de ayrıntılı şekilde verildi.

Vakalarımıza kromozom incelemesi yapılmadı. Ancak klinikte kromozom incelemesi yapılmış olanlar kromozom anomalileri olarak bildirildi.

BULGULAR

• 503'ü (%82,32) geç abortus ve ölü doğum, 108'i (%17,68) erken neonatal ölümlerden oluşan, toplam 611 fetal otopsi materyali incelendi. Bu materyelde 173 (%28,31) konjenital anomali saptandı. Anomalilerin 133'ü (%76,87) geç abortus ve ölü doğum, 40'ı (%23,13) erken neonatal ölümleri oluşturmaktaydı (Tablo 1).

• Yapılan toplam otopsi sayılarına bakıldığında: 1994 yılı en çok otopsi yapılan yıl (%23; n=140) olarak birinci sırada, 1998 yılı, en az otopsinin yapıldığı yıl (%17,5 ; n=107) ile beşinci ve diğerleri sırasıyla, 1997 (%22; n=135) yılı ikinci, 1996 yılı (%19; n=116) üçüncü, 1995 yılı ise (%18,5; n=113) dördüncü sırada yer almaktaydı (Tablo 1).

• Bu otopsilerde rastlanan anomali sıklığının yıllara göre dağılımı sıralaması yapıldığında; 1997 ve 1995 yılları aynı oran ile (%31,85; n=43, n=36) birinci, 1994 yılı (28,57; n=40) ikinci, 1998 yılı (%26,16; n=28) üçüncü ve 1996 yılı (%22,41; n=26) dördüncü sırada olduğu görüldü (Tablo 1).

• Serimizdeki geç abortus ve ölü doğum grubunda majör anomalilerin sistemlere göre dağılımı incelendiğinde (Tablo 2), santral sinir sistemi (nöral tüp defektleri) anomalileri %36; (n=48) ile ilk sırada, ürogenital sistem anomalileri %10,5 (n=14) ile ikinci sırada yer almaktaydı. Diğerleri sırasıyla kistik higromalar/postnukkal kalınlaşma %9,7 (n=13), iskelet displazileri %8,2 (n=11), sendrom / assosiasyonlar v.s %7,5 (n=10), amnion ruptür sekans, (amnion band sendromu) %5 (n=7), karın duvar defektleri %3,7 (n=5) ve diğer majör defekt-

Tablo 1: Fetal Otopsislerin ve Konjenital Anomalilerin Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar	1994	1995	1996	1997	1998	TOPLAM
TOPLAM OTOPSİ SAYISI	140 (23%)	113 (18.5%)	116(19%)	135 (22%)	107 (17.5%)	611 (100%)
	Geç abortus/ Erken Neonatal Ölü Ölüm doğum	Geç abortus/ Erken Neonatal Ölü Ölüm doğum	Geç abortus/ Erken Neonatal Ölü Ölüm doğum	Geç abortus/ Erken Neonatal Ölü Ölüm doğum	Geç abortus/ Erken Neonatal Ölü Ölüm doğum	Geç abortus/ Erken Neonatal Ölü Ölüm doğum
Vaka Sayıları	108 32	92 21	90 26	116 19	97 10	503 108 (82.32%) (17.68%)
TOPLAM ANOMALİLİ OTOPSİ SAYISI	40 (%28.5)	36 (%32.5)	26 (%22.4)	43 (%32)	28 (%26.1)	173 (%28)
Vaka Sayıları	29 11	27 9	18 8	34 9	25 3	133 40 (%76.87) (%23.13)

ler %3 (n=4) ile üç vakada minör anomali olarak saptandı. Diğer majör defektler olarak adlandırılanlardan bir vakada yarı dudak ve damak, bir diğerinde bunlara ek olarak probosis, bir başka vakada da yüz anomalilerine ilave ekstremitte anomalisi ve tek arterli göbek kordonu mevcuttu. Dördüncü vakada otosomal resesif polikistik böbreklere kongenital hepatik fibrosis eşlik ediyordu.

Yine bu grupta (geç abortus / ölü doğumlarda) bir vakada kas ve iskelet sisteminde multiple Artrogryposis, splithand ve kalpte ventriküler septal defekt, bir vakada, alt ekstremitelerde artrogryposis, skolyoz, düşük kulak ve akciğer hipoplazisi saptandı. Bunların kas dokusu örneklerinde bir özellik görülmedi. Bu iki vakanın kliniğinde oligohidroamnios mevcuttu.

Klinikte kromozom tetkiki yapılarak Trisomi 13, 18 ve Triploidi tanısı almış üç kromozom anomalisi mevcuttu. Bunlardan Trisomi 13 de yüz anomalisi ve holoporensfali, Trisomi 18 de Anensefali, servikal spina bifida, her iki elde radius yokluğu, yüz anomalisi, ayak parmaklarında yapışıklık gibi majör anomaliler, Triploidi vakamızda da, intrauterin gelişme geriliği, sindaktili, nöral tüp defekti saptandı.

Minör anomali grubundaki üç vakadan birinde kulak heliksinde şekil anomalisi, diğerinde Camp-tomia ve üçüncüsünde alt ekstremitelerde fleksiyon deformitesi gözlemlendi.

- Erken neonatal ölümlerde organ sistemlerini tutan majör anomali grubu incelenmesinde (tablo 2); kardiyovasküler anomaliler %47,5 ile (n=19) birinci sırada, üriner sistem %12,5 ile (n=5) ikinci sırada, sinir sistemi ve gastrointestinal sistem ise %5 oranla üçüncü sırada yer almaktaydı.

Tek başına iki vakada diafragma hernisi görüldü. Yine iki vakada kardiyovasküler sistem anomalilerine ek olarak diğer sistem anomalileri (anal atrezi, mikrosefali, genital sistem anomalileri) mevcuttu.

Geç abortus ve ölü doğumlarda onbir iskelet displazisi görülmesine karşın erken neonatal ölüm grubunda bir tek akondroplazi vakası saptandı.

Trisomi - 13 saptanan bir vakada düşük kulak kamptodaktili atrial septal defekt gibi anomaliler gözlemlendi.

Ayrıca bir vakada yarı dudak ve dudak, bir vakada yarı dudak ve bir diğer vakada da yarı dudak ve damak anomalilerine ek olarak hidrosefali, VSD görüldü.

Bir vakada yüz anomalilerine ilave el parmaklarında overlaping gözlenmekteydi. Dış majör anomalileri olan bu vakaların hiçbirinde iç organlarda herhangi bir anomali saptanmadı.

Bu grupta sendrom olarak bir tek Meckel Gruber sendromuna rastlandı. Dıştan herhangi bir özellik göstermeyen bir vakada situs inversus tota-

Tablo 2. Anomali Tiplerinin Dağılımı

Yıllar	1994		1995		1996		1997		1998		TOPLAM	
	Geç abortus/ Ölü doğum	Erken Neonatal Ölüm	Geç abortus/ Ölü doğum	Erken Neonatal Ölüm	Geç abortus/ Ölü doğum	Erken Neonatal Ölüm	Geç abortus/ Ölü doğum	Erken Neonatal Ölüm	Geç abortus/ Ölü doğum	Erken Neonatal Ölüm	Geç abortus/ Ölü doğum	Erken Neonatal Ölüm
TOPLAM ANOMALİLİ OTOPSİ SAYISI	29	11	27	9	18	8	34	9	25	3	133	40
	40 (%28.5)	36 (%32.5)	26 (%22.4)	43 (%32)	28 (%26.1)	173 (%28)						
Anomali Tipleri												
Kardiyo vasküler sistem												
➤ Ventrikular septal defekt, atrial septal defekt, büyük damar transpozisyonu, aort koarktasyonu/interruption.	7	4	3	4	3	3	4	4	3	1	5	19
➤ Anal atrezi ve mikrosefali ile birlikte kalp anomali	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
➤ Çift uterus ve çift vajına ile birlikte kalp anomali	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Ürogenital Sistem												
Böbrek agenezisi, Displazi, polikistik hastalık, mesane, ureter, uretra anomali	2	1	-	-	-	-	3	2	5	-	14	5
Sindirim Sistemi, Özofagus fistülü, atrezi	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2
Santral Sinir Sistemi												
➤ Anensefali, spina bifida, meningeal, ensefalomal, inensefali, ventriküloomegali, kraniyoşizis.	12	-	7	1	7	1	15	1	6	-	48	2
➤ Hidrosefalus ve Aqueeduct darlığı	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-
➤ Hidrosefalus ve spinabifida	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
➤ Saf hidrosefalus	1	-	2	-	2	-	1	-	1	-	7	-
Amniotik band sendromu	1	-	2	-	2	-	1	-	1	-	1	2
Diafragma hernisi	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Postnukkal kalınlaşma/Kistik higroma	3	-	3	-	2	-	5	-	-	-	13	-
Kistik Higroma ve Yüz anomali	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-
iskelet displazileri												
Akondrogeenezis (IA-IB)	1	-	-	-	-	-	2	-	1	-	4	-
Akondroplazi	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	1
Osteogenesis Imperfecta	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	2	-

lis bulundu. Bir diğer vakamızda da birleşik ikiz anomalisi torakopagus mevcuttu.

TARTIŞMA

Konjenital anomalilerin sıklığı, toplumlar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir (1, 2). Amerika'da her yıl bir milyon bebeğin yaklaşık dörtte biri anomalili olarak doğarken, dünyada da 50 yenidoğandan hiçdeğilse biri majör anomali, 100 yeni doğandan biri tek gen defekti ve 200 yeni doğandan biri de majör kromozom anomalisine sahip olarak dünyaya gelmektedir (9).

Diğer ülkelerdeki sıklık oranları İngilterede %2, Japonyada %1.2 ve Güney Afrikada %1.49 olarak bildirilmiştir (3).

Türk toplumunda anomali sıklığı ise klinik çalışmalarda, Himmetoğlu ve ark. %1.11, Apak ve ark. %2, Tüysüz ve arkadaşları %2.68, Madazlı ve ark. %7.49 gibi oranlar bildirmişlerdir (1, 3, 10).

Genellikle konjenital anomalilerin sıklığı ve tipleriyle ilgili incelemeler klinik araştırmalar yapılarak ortaya konulmuştur. Aynı zamanda fetal otopsi incelemeleri ve ultrasonla karşılaştırmalı çalışmalar da literatürde bildirilmiştir (1,3,4,7,8,11).

Naeye ve ark'nın (11) "fetal otopside ölüm nedenleriyle ilgili inceleme"lerinde (%80 perinatal ölüm / 53518 gebede) konjenital anomali oranı %9'la üçüncü sıradadır, Bastini ve ark (12) antenatal tanı almış terapötik geç abortus materyelinde, 146 anomalili fetus saptamış ve anomali tiplerinin sıralamasında, santral sinir sistemi ve ürogenital sistem ilk sıralarda gözlenmiştir.

De Galan ve ark (13) Hollanda'nın bir bölgesinde on yıllık periyotta, ölü doğum ve erken neonatal ölümlerden oluşan 247 fetal otopside, görülen konjenital anomali oranını %33 olarak saptamış letal konjenital malformasyon oranını ölü doğumlarda %51, erken neonatal ölümlerde ise %70 olarak bildirmişlerdir. Ölü doğumlarda, en sık olarak santral sinir sistemi anomalileri (%45), erken neonatal ölümlerde ise sırasıyla, kardiyovasküler sistem (%27) anomalileri ve solunum sistemi defektleri (%33) saptanmıştır.

Madazlı ve ark, (1) "7 yıllık perinatal otopside ölüm nedenleri"yle ilgili çalışmalarında; 108'i fetal, 105'i erken neonatal ölümden oluşan 213 (%7.49) konjenital anomali saptamışlardır. Anomalilerin tiplere göre dağılımı fetal ölümlerde ilk sırada santral sinir sistemi anomalileri olmak üzere (%56.48), diğerleri sırasıyla multipl anomaliler (%12.03), üriner sistem (%6.48), konjenital kalp hastalıkları (%4.62) ve iskelet sistem anomalileri (%3.70) olarak bulunmuştur. Erken neonatal ölümlerde ise santral sinir sistemi anomalileri (%24.26) ilk sırada, diğerleri sırasıyla üriner sistem (%15.25), konjenital kalp has-

talıkları (%12.38), multipl anomaliler (%9.50) ve iskelet sistemi (%5.71) olarak belirlenmiştir.

Tüysüz ve ark (10)'nın ölü doğum ve erken neonatal (ilk 3 günde ölen) ölümlerden oluşan 208 otopsi değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalarında; ölü doğumlarda en sık anomali tipi izole malformasyonlar olup, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem ikinci sırada, 8 akondrogenesis ve 3 akondroplaziden oluşan iskelet displazileri de üçüncü sırada yer almaktaydı. Üç akondroplazi vakası da erken neonatal ölüm grubunda bulundu.

Tennstedt (8) ve ark. da, anomalili 183 abortusta otopsi bulgularını prenatal ultrason bulguları ile karşılaştırmıştır. Bu seride 183 fetusda anomali tipleri ilk sırada santral sinir sistemi (n=50) ve diğerleri sırasıyla kardiyovasküler sistem (n=48), genitouriner sistem (n=18), solunum sistemi (n=18), iskelet sistemi (n=8), gastrointestinal sistem (n=6) ve diğer anomaliler (n=11) den oluşuyordu. Prenatal tanı, 144 vakada (%78) otopsiyle doğrulanırken, 36 vakada (%20) prenatal tanıya ek patolojiler bulunmuş, 3 vakada ise (%2) prenatal saptanan anomaliler otopside doğrulanamamış ve böylece otopsinin fetal kayıpların değerlendirilmesindeki önemi vurgulanmıştır.

Bir diğer ultrason (US) ve otopsi bulgularını karşılaştıran inceleme, Sun ve ark. (7) ninkidir. Bütünlüğü korunmuş 61 fetus (abortus materyeli) ve bütünlüğü bozulmuş (ekskavasyon ve dilatasyon nedeniyle parçalanmış) 36 anomalili abortus materyelinin prenatal US tanısı ile otopsi bulguları retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, bütünlüğü korunmuş fetuslerde, US tanısı ve otopsi bulguları arasında uyum; santral sinir sistemi anomalilerinde %65.6, diğer somatik organ sistem anomalilerinde %47.5 olarak bulunmuştur. Vakaların % 6.5'da santral sinir sistemi ve 27.9'unda somatik organ sistem anomalilerinde US ve otopsi bulguları arasında belirgin fark gözlenmiştir.

Bütünlüğü bozulmuş fetuslerde ise, nöral tüp defekti prenatal tanısı otopside vakaların %90'nında doğrulanmıştır. Bunlardan fazlaca parçalanmış olanlar ile bütünlüğünü nisbeten koruyanlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde US ve otopsi bulguları uyumu sırasıyla %2,8 ve %69,4 olarak bulunmuştur.

Bu bulgularla, fetal otopsinin bütünlüğü bozulmamış anomalili fetuslerde, prenatal tanıyı doğrulamada gerekli ve anomalinin yönünü çizmede yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, bütünlüğü bozulmuş fetuslerde patolojik inceleme, nöral tüp defektlerinde US tanısının güvenilirliğini ortaya koyarken, diğer fetal anomalileri ayırt etmede yararının sınırlı olduğu vurgulanmıştır.

"British Columbia's Children's Hospital" grubu 5 yıllık sürede 817 fetal ölüm nedenleri ile ilgili çalış-

malarında; majör konjenital anomalileri sistemlere göre gruplamış (izole), multipl sistem defektlerini de ayrı başlık altında toplamışlardır. 817 fetal otopside 111 (%13.6) geç abortus (previabl periyod) ve ölü doğumların oluşturduğu konjenital anomali saptanmıştır. Ayrıca 425 erken neonatal ölüm vakasında 125 (%29.1) de konjenital anomali bulmuşlardır. Her iki grupta da kromozom anomalileri ayrı başlıkta incelenerek sıklık sırasıyla %7.2 (geç abortus ve ölü doğum) ve %4.9 (erken neonatal ölümlerde) olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada anomali tipleri iki grup arasında farklılık göstermekteydi. İntrauterin ölümlerde ilk sırada santral sinir sistemi anomalileri (%23.4; n=26), ardından sırasıyla amnion rüptür sekansı (%20.7; n=23), multipl defektler (%13.5; n=15, iskelet sistemi anomalileri (%10.8; n=12) ve gastrointestinal sistem anomalileri/karın duvar defektleri (%9) yer almaktaydı. Erken neonatal ölümlerde ise ilk sırada kardiyovasküler/solunum sistem anomalileri (%46; n=58) ardından sırasıyla ürogenital sistem anomalileri (%18.5), santral sinir sistemi anomalileri ve multipl sistem anomalileri (%9.6; n=12) belirlendi.

Anomali tiplerinin iki gruptaki farklılığının nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Ancak intrauterin ölüm grubunda intrauterin ölüm sebebinin muhtemelen, majör konjenital anomalilerin yol açtığı yetmezliğe bağlı olduğu düşünülmüş ve gelişimsel anomalinin doğru tanımlanması gerekliliği üzerinde durulmuştur. Erken neonatal dönemdeki anomali tiplerinde ise fetusdaki anomalinin hayatta uyum sağlayamayacak özellikte olması ölüm nedeni olarak akla gelmiştir (5).

Araştırmacıların klinik ve otopsi çalışmaları, konjenital anomalilerin önemli bir ölüm nedeni olduğunu, fetal ölüm nedenleri içinde ilk sırada yer aldığını ve otopsinin anomali tiplerini ortaya koyduğunu göstermiştir.

Bizim serimizde de fetal ölümlerin yaklaşık 1/3'ünü (173/611; %28) konjenital anomalilerin oluşturması dikkat çekicidir. Daha önceki bir çalışmamızda da ölü doğum grubunda konjenital anomaliler ikinci sırada (246/1223; %20) bulunmuştur (14). Her iki çalışmamızın sonuçlarının da literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Perinatal ölümlerde yapılan otopsi sıklığı merkezlere bağlı olarak %30 ile %80 arasında değişmektedir (1). Çalışmamızda otopsi sıklığının dağılımı %17.5 ile %23 arasında bulunmuştur. Anomali sıklığı da, otopsi sayısına bağlı olarak yıllara göre farklılıklar göstermiştir (Tablo 1).

Konjenital anomaliler içinde en sık rastlanılan ve heterojen özellikler gösteren anomali tipi santral sinir sistemi anomalileri ve nöral tüp defektleridir. Bunlar konjenital anomalilerin %35.29'unu

oluştururlar (15-17). Literatürdeki geç abortus materyali içinde en sık görülen nöral tüp defekti anensefali (14).

Bizim serimizde de birinci sırada yer alan santral sinir sistemi anomalileri ve nöral tüp defektleri içinde (%36) anensefali %37.5 (n= 18) ile ilk sırada, anensefaliye eşlik eden diğer nöral tüp defektleri %33.33 (n=15) ile ikinci, sadece spina bifida ya da rachisis, veya bunlarla birlikte meningesel %29.16 ile üçüncü sırada bulunmuştur.

Saf anensefali vakalarının bazısında yarıncı damak/dudak, polidaktili, omfolasel, göbek kordonunun iki damarlı oluşu ve böbrek agenezisi gibi ilave anomaliler bulunmuştur. Literatürlerde genel olarak santral sinir sistemi anomalilerinin %50-65'ini anensefali oluşturulurken, sadece spina bifida ya da eşlik eden nöral tüp defektleri %52 olarak bildirilmiştir (3).

Geç abortus ve ölü doğum grubumuzda %3 (n=4) oranda görülen hidrosefali vakalarımızın sadece birinde aqueduct atrezisi ve artrogryposis ile, ventriküler septal defekt eşlik etmekteydi.

Hidrosefali US ile en kolay tanı konabilen santral sinir sistemi anomalisidir. İzole olabileceği gibi başka malformasyonlarla birlikte de görülebilir (3). Chervenak ve ark. (3) 53 vakada hidrosefaliye santral sinir sistemi, kardiyovasküler, üriner, gastrointestinal ve iskelet sistem anomalilerinin eşlik ettiği 44 (%83) vaka bildirmiştir.

İki ensefalosel vakamız da, Meckel-Gruber sendromu içinde değerlendirilmiştir.

Nöral tüp defektlerinin gösterdiği heterojenite etyolojisinde tek gen defekti (Meckel-Gruber), kromozomal defekt (Trisomi 13, 18, triploidi) ve genetik olmayan mekanizma gibi (amniotik band...) multifaktöryel nedenlerin rol oynamasına bağlanmıştır. Sonraki gebeliklerde nüks riski de patogeneze göre farklı oran göstermektedir (15, 16).

Erken neonatal ölümlerde üçüncü sırada yer alan santral sinir sistemi anomalilerimizden (%5; n=2) sadece bir vaka meningesel, spina bifida ve bir diğeri oksipital ensefalosel ve pes equinovarus anomalisiydi.

Yine aynı grupta yer alan üriner sistem anomalileri de santral sinir sistemi anomalilerinden sonra ikinci en sık görülen anomali tipidir (15-17). Serimizde hem geç abortus ve ölü doğum grubunda hem de erken neonatal ölümlerde ikinci sırada yer alan üriner sistem anomalileri içinde displastik böbrek %42 ile ilk sırada, polikistik böbrek ve agenezi %21.42 ile ikinci ve hipoplazi %14.28 ile üçüncü sıradaydı. Bunların hepsine alt üriner sistem obstrüksiyonları eşlik etmekte ve hepsinde klasik yüz görünümü izlenmekteydi. Beş vakada klinikte oligohidroamnios saptandı.

Erken neonatal ölümlerde polikistik böbrek ve

multistikistik displazi %4 ve agenezi %2 sıklıkta bulundu. Bunlarında hepsinde üriner sistem obstrüksiyonu gözlemlendi.

Kissane (17 yeni doğanların %10'unda üriner sistem anomalileri görüldüğünü ve bunların minör anomalilerden, yaşama bağdaşamayan anomalilere kadar çeşitlilik gösterdiğini bildirmiştir. Çeşitli kalıtsal ya da kalıtsal olmayan malformasyon sendromlarına böbrek anomalileri eşlik edebilir.

Üriner sistem anomalilerinde patolojik incelemenin, böbrek anomalilerinin kesin tanısını sağlamanın yanı sıra nüks riskini doğru olarak tayin etme ve sonraki gebeliklere yol gösterme konusunda da önemli olduğu literatürlerde bildirilmektedir (17).

Serimizde sadece geç abortus ve ölü doğumlarda görülen ve üçüncü sırada yer alan kistik higroma/postnukkal kalınlaşma önceleri fetal Turner sendromu tanısı alırken günümüzde nonspesifik bir malformasyon olarak kabul edilmektedir. İkinci trimesterde daha siktir. Nukkal bölgede sıvı birikimi 10. gebelik haftasından önce %40 embriyoda bulunur. Bununla birlikte 17. gebelik haftasında nukkal sıvı artışı kromozomal anomalileri akla getirir. Ultrason ile posterior servikal higroma tanısı gebeliğin sonlandırılmasında ve ailelere genetik danışmanlıkta önemlidir (14-16). Bazen, ensafaloşel yada teratom tanısı ultrasonda konabilir. Ancak, patolojik bu tanıya hiç bir zaman yanlış yorum yapılmaz (17). Bizim vakalarımız, morfolojik olarak kistik higromanın klasik özelliklerini göstermektedir.

Serimizdeki iskelet displazilerinin çoğunluğu yine geç abortus ve ölü doğum grubunda olup sadece bir vaka erken neonatal ölümlerde yer almaktaydı. Vakalarımızın hepsi intrauterin tanı almış tubuler kemiğin gelişimindeki bozukluğa bağlı osteokondrodizplazilerdi. Beş vaka otosomal resesif geçişli akondrogenesis olarak saptandı. Bunların üçü tip I ve ikisi tip II idi; Bunlara sıklıkla eşlik eden kardiyovasküler sistem anomalileri bizim vakalarda mevcut değildi.

Sistemik kollajen doku hastalığının klasik örneği osteogenesis imperfecta bir vakamız, otosomal resesif geçişli perinatal letal (OI II) tip idi.

İskelet displazili vakalarımızdan biri, çok seyrek rastlanan hidropsu, otosomal resesif geçişli, letal kondrodistrofi Greenberg displazi idi. Ultrason tetkikinde akondrogenesis tanısı almıştı ancak radyolojik ve morfolojik özellikleri akondrogenesisten farklıydı.

Klinikte yine akondrogenesis tanısı almış olan iskelet displazisi vakalarımızdan bir diğeri de çok nadir rastlanan fibrokondrogenesistirdi. Bu anomali radyolojik ve histolojik görünümü akondrogenesisten farklı ve kardeşlerde görülme riski yüksek olan, otosomal resesif geçişli bir iskelet sistemi

anomalisidir (17).

Serimizdeki geç abortus ve ölü doğum grubunda multipl anomalilerin çoğunluğunu sendromlar oluşturmaktaydı. Bunların hepsi tiplerinin klasik özelliklerini göstermekteydi.

Bunlar içinde nadir rastlanan otosomal dominant geçişli Cornelia – De Lange sendromu tanısı alan bir bebek ikiz eşiydi. Bunlarda nüks riski %2-5 olarak bildirilmiştir (17). Vater assosiasyonu gösteren bir vakamızda da, az rastlanan kafa kemik defekti ve kulak anomalisi mevcuttu. Bu anomalilerin sporadik görülebileceği de bildirilmiştir (16, 17).

Amnion rüptürü vakalarımızın bazılarında karın duvarı açık, bazılarında ekstremiteler ampute, kısa göbek kordonu mevcuttu. Erken amnion rüptür sekansı (amniotik band send.) sekonder olarak fetusa zarar veren amnionun rüptürüyle karakterize bir disruption kompleksidir. Previabl fetusler arasında görülme sıklığının canlı doğumlardaki sıklığından 40 – 100 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Amniotik bandın göbek kordonunu sıkıştırmasıyla intrauterin ölümlere neden olur. Ancak, etyolojisi bilinmemekte ve sporadik olduğu bildirilmektedir (15-17).

Hepsi geç abortus ve ölü doğum grubunda toplanmış olan karın duvar defekti vakalarımızda iki vaka omfalosel, iki vaka gastroschisis ve bir vaka da gastroschisis'e eşlik eden böbrek, mesane anomalisi ve anal atreziden oluşmaktaydı. Omfaloselin, gastroschisis ve body stalk anomalisinden ayırt edilmesinin gerekliliği literatürde vurgulanmıştır. Çünkü, omfalosel vakalarının sıklıkla kromozom anomalilerine eşlik ettiği ve kromozom anomalilerinin 2/3'ünde omfalosel bulunduğu saptanmıştır. Hauge ve ark. Trisomi 18 vakalarında omfaloseli çok sık bulurken, Torfs ve ark. omfaloselli vakaların 1/3 'de, özellikle Trisomi 13, 18 ve Wiedeman – Beckwith sendromunu bulmuşlardır (6).

Gastroschisis'e eşlik eden anomali oranı ise (%5-24) omfaloselde (%30-75) görülenden düşüktür. Gastroschisisdeki defektler lokal barsak atrezileri, volvulus şeklinde tanımlanmaktadır. Mann ve ark. 16 vakanın ikisinde nöral tüp defekti bildirmişlerdir (6).

Yarık damak ve dudak anomalileri serimizde hem geç abortus ve ölü doğumlarda, hem de erken neonatal ölümlerde tek başına ya da probosis, ekstremitte anomalileri, hidrosefali ve VSD birlikte bulunmuştur. Literatürde yarık damak ve dudak izole tek taraflı ya da çift taraflı bulunabileceği gibi başka anomalilerle birlikteliği de bildirilmiştir. Yarık damağın, özellikle bilateral yarık dudakla birlikte sekonder olaylar sonucu ortaya çıktığı vurgulanmıştır. Yüz yarıkları Triploidi ya da Trisomi 13 gibi kromozomal sendromların bir parçası ola-

bileceği gibi, multifaktöryel nedenlere bağlı etyolojiden de bahsedilmektedir (6, 15). Düzensiz yüz yarıkları ve asimetrik yarıkların amnion rüptür sekansına bağlı veya bant yapışıklıkları sonucu oluştuğu da bildirilmiştir (15). Amnion rüptür sekansı yüzdeki bant yapışıklığına bağlı düzensiz yarıklar şeklinde iki vakamızda mevcuttu. Ancak, vakalarımızın kromozomal sendromlarla bağlantısı yok idi.

Minör anomaliler serimizde az sayıda idi. Bu vakalarda herhangi bir başka iç anomali saptanamamıştı. Fenogenezis defekti olan minör anomalilerin önemsiz olmadığı ve kromozom anomalilerinde bulunabileceği de bildirilmektedir. Gelişimsel anomaliler içinde minör anomalilerin, çeşitli toplumlarda oranları değişik olarak bildirilmiştir (17).

Kardiyovasküler sistem anomalilerinin çoğunluğu (%47.5; n= 19) erken neonatal ölüm grubunda saptandı. İnterventrikuler septal defekt geç abortus ve ölü doğum grubunda %3 ve erken neonatal ölümlerde %20 oranındaydı. Atrial septal defekt %10, aort koarktasyonu %0,5 ve büyük damar ve kalp sistemi ile ilgili anomaliler %12,5 oranla yine erken neonatal ölümlerde bulundu.

Madazlı (1) ve Tüysüz'ün (10) çalışmalarında kardiyovasküler sistem anomalileri 3. ve 2. sırada bulunurken, "British Columbia's Children's Hospital" grubu erken neonatal ölümlerde bizim serimizde olduğu gibi birinci sırada bulmuşlardı.

Konjenital kalp anomalilerinin çoğunluğunu ventriküler septal defekt (%20) oluşturmaktadır. Bu tip anomalinin perinatal periyotta fazla bir anlamı yoktur. Diğer kalp anomalilerine eşlik edebilir (17). Erken neonatal ölüm grubunda 8 vakada VSD izole saptanırken, 3 vakada diğer büyük damar ve kalp sistemi ile ilgili anomalilere (hipoplastik sol kalp sendromu, pulmoner atrezi, 2 vakada büyük damar transpozisyonu) eşlik ediyordu.

Atrial septal defekt ise perinatal otopsielerde %10 oranında izole ve %15 oranında da diğer kalp anomalileriyle birlikte görülebilir (17). Bizim vakalarımızın hepsi izole atrial septal defekt idi.

İzole aort koarktasyonlu 3 vakamızın 2'si tubuler hipoplazi şeklinde ve diğeri proksimal yerleşimli juktaduktal koarktasyon özelliğindedir.

Kardiyovasküler sistem anomalilerinde yer alan 2 vakamızdan birinde bu anomaliye, mikrosefali ve anal atrezi, diğesinde ürogenital sistem anomalileri eşlik ediyordu. Kardiyovasküler sistem anomalilerimizin tiplerinin sıklığı literatürle uyumlu bulundu.

Multifaktöryel olan konjenital kalp hastalıklarının sonraki gebelikteki nüks riski %2-5 gibi yüksek bir oranda belirtilirken, kromozomal defektlere eşlik eden konjenital kalp hastalıklarında nüks riskinin artmadığı gösterilmiştir (16, 17). Ayrıca septal-

defektlerde mitokondrial hereditenin sorumlu olduğu da ileri sürülmüştür (17).

Klinikte tanı almış kromozom anomalili vakalarımız, literatürde de çok sık rastlanan Trisomi 13, 18 ve Triploidi idi. Bu kromozomal defektler geç abortus materyalinde sık bulunan spesifik otozomal trisomilerdir. Kromozom tetkiki yapılmaksızın morfolojik inceleme yapılarak kolaylıkla tanı konabileceği ileri sürülmüştür (17).

Sonuç olarak, fetal otopsiyi esas alan bu çalışmamızda, bizim toplumumuzdaki konjenital anomalilerin sıklığını ve tiplerini ortaya koymaya çalıştık. Konjenital anomalilerin fetal ölümlerin yaklaşık üçte birini oluşturduğunu, genellikle geç abortus ve ölü doğumlarda majör sistem anomalilerinin çoğunlukta olduğunu ve bunların nüks risklerini literatür bilgisiyle irdeliyerek inceledik. Ancak, bu konuyla ilgili merkezlerde daha büyük serilerde incelemeler yaparak ülkemizdeki anomali sıklığı ve tiplerini saptamaya ihtiyaç olduğunu belirledik.

Ayrıca fetal otopsinin, anomalilerin saptanmasında en güvenilir araç olmasının yanı sıra, anomalili fetusların, kadın doğum uzmanı, neonatolog ve patologdan oluşan bir ekip tarafından incelenmesinin, doğru tanıya gidilmesinde en emin yol olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Madazlı R, Uludağ S, Aksoy F, Şen C, Ocak V. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1986-1992 yılları arasındaki perinatal otopsi olgularının irdelenmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1994; 2:94-100
2. Schofield D, Cotran R. Diseases of infancy and childhood. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T (ed). *Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:464-70
3. Himmetoğlu O, Tiras MB, Karabacak O, Şahin I, Onan A. The incidence of congenital malformations in a Turkish population. *Int J Obstet Gynecol* 1996; 55: 117-21
4. AR - Gazali LI, Dawodu AH, Sabarinathan K, Varghese M. The profile of major congenital abnormalities in United Arab Emirates (UAE) population. *J Med Genet* 1995; 32: 7-13
5. Hardwick DF, Dimmick JE, Kalousek DK, Baldwin VJ, Lockitch G. Concepts of intrauterine development and embryofetal pathology. In: Dimmick JE, Kalousek DK (ed). *Developmental Pathology of the Embryo and Fetus*. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1992:1-81
6. Boyd PA, Keeling JW. Congenital malformations, prenatal diagnosis and fetal examination. In: Keeling JW (ed). *Fetal and Neonatal Pathology*. London, Sprenger-Verlag, 1993: 111-41
7. Sun CC, Grumbach K, DeCosta DT, Meyers CM, Dungan JS. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies (abstract). *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2:131-42
8. Tennstedt C, Chaoui R, Bollmann R, Komer H, Dietel M. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and morphological findings of fetal autopsy [abstract]. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 721-4
9. Rubin E, Farber JL. Developmental and genetic diseases. In: Rubin E, Farber JL (Ed). *Pathology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998:214-6

10. Tüysüz B, Aksoy F, Perk Y et al. Congenital malformation in 28632 consecutive births in a university Hospital. The official Journal of the Balkan Medical Union 2000, 35:23
11. Naeye RL. Causes of perinatal mortality in the US Collaborative Perinatal Project. JAMA 1977, 18:238:228-9
12. Bastiani F, Ayme S, Guys JM, Pelizzo G, Morfort G. Retrospective study on abortions of malformed fetuses carried out during a 5 year peirod in the department of Bouchesde Rhone. Chir Pediatr 1990, 31: 272-4
13. De Galan – Roosen AE, Kuijpers JC, Meershoeh AP, Van Velsen D. Contribution of congenital malformations to perinatal mortality. A 10 years prospective regional sutudy in the Netherlands [abstaract]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 80; 55-61
14. Aksoy F, Dervişoğlu S, Çırpıcı Y, Öz F. Yenidoğan Ölümle-ri. Pediatrik Cerrahi Dergisi 1990; 4:157-9
15. Kalousek DK, Neave C. Embryonic and fetal wastage. In:Stocker JT, Dehner LP (ed). Pediatric Pathology. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1992:15-37.
16. Kalousek DK. Pathology of abortion: The embryo and the previable fetus. In: Gilbert-Barness E (Ed). Potters Pathology of the Fetus and Infant. St. Louis, Mosby, 1997: 106-27.
17. Wilson RD, Kalousek DK. Pathology of abortion: The embryo and the previable fetus. In: Wigglesworth JS, Singer DB (ed). The Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. USA, Blackwell Science, 1998:111-41