



Fetüste görüntülenemeyen safra kesesi: Ne yapmalı?

Murat Yayla¹, Rahime Nida Ergin Bayık²

¹International Hospital Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı antenatal muayenelerde fetüste görüntülenemeyen safra kesesi oranı ve buna eşlik eden özelliklerin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Gebeliğin ikinci trimesterinde incelenen 2704 fetüste safra kesesi, görüntülenme özelliğine göre var veya yok şeklinde iki grupta incelendi. Gruplar arası farklar karşılaştırıldı. Görüntülenemeyen başarısız olanlar ikinci incelemeye tabi tutuldu. İkinci incelemede de görüntülenemeyen olursa daha ileri tetkiklere geçildi ve prognoz değerlendirildi.

Bulgular: İlk muayenede olguların %96.9'unda, ikinci muayenede ise kümülatif olarak olguların %99.1'inde safra kesesi yerinde bulundu. Safra kesesinin görüntülenemediği olguların büyük çoğunluğu (%90.5) gebeliğin 15-18. haftalarında yer almakta idi. Gebelik haftası ilerledikçe görüntülenme başarısı artarken, 22 haftadan sonra fetal anomali saptanmayan olguların hepsinde safra kesesi görüldü. Fetal anomali olgularının %19.6'sında safra kesesi görüntülenemeyen olgularda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda (%22.6) fetal anomali saptandı ($p<0.001$). Safra kesesinin görüntülenemediği ve doğum yapan 3 olgudan birinde izole safra kesesi yokluğu belirlendi.

Sonuç: Fetal muayene sırasında safra kesesi 22 gebelik haftasına kadar görülmelidir. Genellikle ardışık incelemelerde görüntülenme sağlanır. Aksi durumdaki olgular fetal anomali yönünden değerlendirilmeli, gerekiyorsa kistik fibroz, bilier atrezi ve karyotip anomalileri araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Ultrasonografi, safra kesesi, fetal anomali, kistik fibroz, bilier atrezi.

Giriş

Prenatal dönemde fetal safra kesesi ile ilgili olarak saptanan sorunların çoğu selim tabiatlıdır.^[1] Fetal safra kesesinin ultrasonografide görülmemesi ise nadir ol-

Abstract: Undetectable gall bladder in fetus: what to do?

Objective: This study aims to evaluate the rate of undetectable gall bladder during antenatal examinations and accompanying characteristics.

Methods: A total of 2704 fetuses examined in the second trimester were separated into two groups according to the presence or lack of their gall bladders during the imaging. The differences among the groups were compared. Those failed to image were examined second time. If it was failed to image in the second examination, more advanced examinations were performed and the prognosis was evaluated.

Results: Gall bladder was found in situ in 96.9% of the cases in the first examination and in 99.1% of the cases cumulatively in the second examination. The majority (90.5%) of the cases of whose gall bladder cannot be detected were between 15 and 18 weeks of their gestation. While imaging success was increasing as week of gestation increases, gall bladder was displayed in all cases which had no fetal anomaly after 22 weeks of gestation. While gall bladder could not be detected in 19.6% of the cases with fetal anomaly, a higher rate of fetal anomaly (22.6%) was observed in cases whose gall bladder could not be detected which was statistically significant ($p<0.001$). The lack of isolated gall bladder was determined in one of 3 cases who delivered and whose gall bladder could not be detected.

Conclusion: Gall bladder should be seen during fetal examination until 22 weeks of gestation. Imaging is ensured usually by consecutive evaluations. The cases in the contrary condition should be evaluated in terms of fetal anomaly, if necessary, cystic fibrosis, biliary atresia and karyotype anomalies should be investigated.

Keywords: Biliary atresia, cystic fibrosis, fetal anomaly, gall bladder, ultrasonography.

makla birlikte araştırılması gereken bir durumdur.^[2] En büyük olasılık ilk incelemede görüntülenemeyen kesenin hemen sonrasındaki ikincil incelemede veya son trimesterde veya doğumdan sonra görülmesidir, bu durumda

Yazışma adresi: Dr. Murat Yayla, International Hospital Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

e-posta: myayla99@yahoo.com

Geliş tarihi: 2 Aralık 2015; **Kabul tarihi:** 8 Şubat 2016

Bu yazının atf künyesi: Yayla M, Ergin Bayık RN. Undetectable gall bladder in fetus: what to do? Perinatal Journal 2016;24(1):11-19.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20160241004

doi:10.2399/prn.16.0241004

Karekod (Quick Response) Code:



yenidoğan genellikle sorunsuzdur.^[3,4] İkinci ve üçüncü olasılıklar ise iyi prognozlu izole safra kesesi yokluğu veya kötü prognozlu safra yolları atrezisidir.^[2,5,6]

Safra kesesi antenatal dönemde görüntülenememiş ise öncelikle inceleme 10–15 gün içinde tekrarlanmalı, yine görülemez ise fetüste morfolojik inceleme detaylandırılmalı ve eşlik edebilecek patolojiler araştırılmalıdır. Bu konuda incelenen serilerde %24'lere varan ek anomali olasılığı bildirilmiştir.^[7] Bu ek bulguların varlığında karyotip analizine başvurulması önerilmektedir.^[7]

Öte yandan kistik fibrozlu olguların %75'inde safra kesesi yokluğuna rastlanmaktadır.^[8] Safra kesesi görülememiş fetüslerin amniyon sıvısında kistik fibroz mutasyon analizinin yanında yine sindirim enzimlerinin araştırılması bu hastalığın tanısı için yol gösterici olur.^[7] İn-vaziv girişimi kabul etmeyen ailelerde ise ebeveynlerde kistik fibroza yönelik spesifik genetik araştırma yapılması da tanıya yardımcı olabilir.^[9] İzole safra kesesi yokluğu selim bir bulgu olmasına rağmen biliyer kanal atrezisi ile birlikte ise prognoz kötüdür. Bunlarda, tartışmalı olmakla birlikte gebeliğin 22. haftasından önce amniyon sıvısında sindirim enzim araştırması önerilmektedir.^[7,9]

Bu çalışmada fetüste safra kesesinin ultrasonografi ile görüntülenme başarısı retrospektif olarak araştırılmış, görüntülenemeyen safra kesesi olgularındaki klinik, sonografik ve laboratuvar özellikler değerlendirilmiştir.

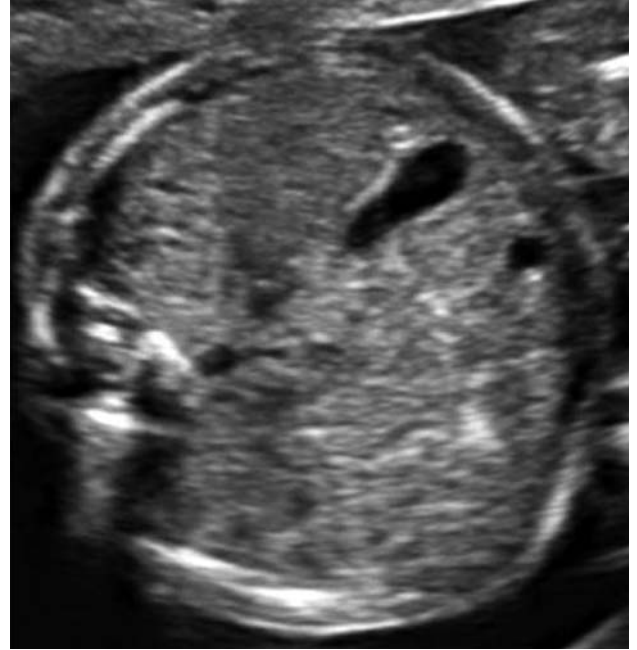
Yöntem

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada, Ocak 2008 ve Kasım 2015 tarih aralığında, gebeliğin 15–30 haftaları arasında, rutin veya hedefe yönelik ultrasonografi incelemeleri sırasında 2704 fetüste safra kesesinin beklenen anatomik yerleşim yerinde bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Tetkikler General Electric Voluson 730 ve E8 cihazları (GE Healthcare, Little Chalfont, Birleşik Krallık) ile tek uygulayıcı tarafından yapılmıştır.

Safra kesesi sağ üst kadranda, orta hat ile 30–45 derece açılanma yapan, karaciğerin hemen altında, intra-hepatik umbilikal venin sağında, içeriği hipoekojenik, duvarları ekojenik, bir ucu küt konkav, diğeri damla şeklinde yapı özelliği gösteren kistik, uzunca tübüler yapının varlığı veya yokluğu olarak not edilmiştir^[10] (Şekil 1 ve 2).

Safra kesesi görülememiş olan olgularda gebelik haftası, fetüsteki, sonografideki ve varsa diğer görüntü-

leme yöntemlerindeki özellikler ile genetik incelemelere ait ek bulgular ayrıca not edilmiştir. Yaş ve gebelik haftalarının ortalama ve standart sapmaları hesaplanmış, özelliği olan gruplar t, ki kare ve Fisher testleri ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak tanımlanmıştır.



Şekil 1. Transvers kesitte safra kesesi.



Şekil 2. Parasagittal kesitte safra kesesi ve mide.

Tablo 1. Safra kesesi görüntüleme başarısı ve bunların gebelik haftalarına göre dağılımı.

N	15-16 hafta 185	17-18 hafta 483	19-20 hafta 662	21-22 hafta 852	23-30 hafta 522	Toplam 2704
Safra kesesi (+) n (%)	145 (%78.4)	447 (%92.65)	657(%99.24)	849 (%99.65)	522 (%100)	2620 (%96.89)
Safra kesesi (-) n (%)	40 (%21.6)	36 (%7.45)	5 (%0.76)	3 (%0.35)	0 (%0)	84 (%3.11)
Tıbbi tahliye-Fetal kayıp (n)	7	8	1	1	0	17
Takip (-) (n)	1	2	0	1	0	4
Geç görüntülenen safra kesesi n (%)	31 (%96.87)	25 (%96.15)	3 (%75)	1 (%100)	0	60 (%95.23)
Takip (+) (n)	1	1	1	0	0	3

Bulgular

İncelenen gebelerin yaş ortalaması 33.2 ± 3.6 , ortalama gebelik haftası 20.4 ± 2.6 idi. Yapılan ilk incelemede 84 fetüste safra kesesi beklenen anatomik bölgesinde görüntülenemedi (%3.1). Yıllara göre görüntüleme başarısının dağılımına bakıldığında kümülatif başarı incelemenin yapıldığı ilk yıllarda %95 sınırında bulunurken, son yıllarda %99'un üzerine çıktı.

Görüntülenmenin gebelik haftası ile ilişkisi incelendiğinde, gebelik haftası ilerledikçe safra kesesinin görüntülenebilme olasılığının arttığı saptandı: ilk incelemede görüntüleme başarısı gebeliğin 15-16 haftalarında %78.4, 17-18 haftalarında %92.7, 19-20 haftalarında %99.2, 21-22 haftalarında %99.7, daha sonrasında ise %100 idi (Tablo 1). Görüntüleme yapılamayan grubun gebelik haftası ortalaması 16.5 ± 1.5 hafta, yapılabilen grubunki ise 20.5 ± 2.5 olarak bulundu ($p < 0.001$). Safra kesesinin görüntülenemediği olguların %90.5'si gebeliğin 15, 16, 17 ve 18 haftalarında yer almakta idi.

Olguların dördü takip muayenelerine gelmediler ve tetkikler ilerletilemedi. Safra kesesi görüntülenemeyen olguların 17'sinde tıbbi tahliyeyi gerektiren veya fetal kayıp ile sonuçlanan bir süreç söz konusu idi ve bu grubun büyük çoğunluğunda tekrar inceleme yapma şansı olmadı. Takip yapılamayan bu 21 olgu inceleme grubuna dahil edilmediğinde, 2-4 hafta içinde yeniden inceleme yapılan olguların %95.2'sinde (60/63) kesenin yerinde olduğu gözlemlendi ve takip sonrası genel görüntüleme başarısı %99.1 olarak belirlendi.

Safra kesesinin görüntülenme başarısı; çoklu anomali, non-immün hidrops, kromozom anomali, genitoüriner anomali ve kalp anomali olgu gruplarında normal bulguları olan diğer gruba göre daha düşüktü (Tablo 2). Bu gruptaki ilk incelemede safra kesesi görülemez oranı %19.6 olup, bu oran görüntü alınabilen anomali sap-

tanmayan gruptan anlamlı olarak ayrılmaktaydı ($p < 0.001$). Safra kesesi görüntülenemeyen grupta fetüslerde %17.9, fetüs karyotipinde ise %4.8 oranında anomali saptandı (toplamda: %22.6) ($p < 0.001$) (Tablo 3).

Sonlandırma yapılan veya spontan kayıp ile sonlanan grup dışında takiplerini sürdüren üç olguya karyotip analizi ve kistik fibroz araştırması teklif edildi. Bunlardan sadece biri teklifi kabul etti ve yapılan her iki incelemenin sonunda patolojik bir bulguya rastlanmadı. Bu gebeye bir defa fetal manyetik rezonans görüntüle-

Tablo 2. Fetal anomaliler ve görüntülenemeyen safra kesesi.

Anomali tipi	n	Safra kesesi (+)	Safra kesesi (-)	Safra kesesi gözlenememe oranı
Kromozomopati	23	19	4	%17.39
MSS - NTD	17	16	1	%5.88
Kalp	15	12	3	%20.00
Genitoüriner	14	10	4	%28.57
Multipl	8	5	3	%37.50
Hidrops fetalis	6	3	3	%50.00
İskelet	4	3	1	%25.00
Gastrointestinal	3	3	0	%0
Diyafragma	3	3	0	%0
Minör	4	4	0	%0
Toplam	97	78	19	%19.58

MSS: Merkezi sinir sistemi; NTD: Nöral tüp defekti

Tablo 3. Safra kesesi görüntüleme başarısı ve fetal anomali varlığı.

	Anomali (+)	Anomali (-)	Toplam
Safra kesesi (+)	78 (%2.98)	2542 (%97.02)	2620
Safra kesesi (-)	19 (%22.61)	65 (%77.38)	84
Toplam	97	2607	2704

$p < 0.001$

me (MR) uygulandı ancak safra kesesi ve yolları görüntülenemedi. Doğum sonrası 3. ay sonuna kadar yapılan klinik ve laboratuvar incelemelerin sonucunda safra kesesi yine görüntülenemedi ancak ek patolojik bir bulguya da rastlanmadı. Diğer iki olgu takibe gelmedi, bunlardan sadece birine doğumdan sonra telefon ile ulaşıldı ve yenidoğanın sorunsuz olduğu öğrenildi.

Safra kesesi görülen ancak gastrointestinal başka bulguları olan bir olguda kistik fibroz saptandı ve gebelik sonlandırıldı. Bu olgunun retrospektif sonografi görüntülerinde safra kesesinin varlığı teyit edildi.

Tartışma

Safra yolları ve karaciğer embriyoda gebeliğin 4-6 haftasında hepatik çıkıntından gelişmeye başlar. Sekizinci haftada hepatosit prekürsörleri olan hepatoblastlardan ekstrahepatik yollar oluşur ve intrahepatik bölüm kolları ile birleşirler. Bunların hepsinin lümeni baştan itibaren açık olup 12 haftada tübüler yapılar olarak şekillenir.^[11,12] Bu haftadan itibaren safra yapımı tespit edilebilir ve duodenumda safra saptanabilir.^[11,13] Epitelium ve mezenkim etkileşimi düzenli olmazsa duktal tabaka malformasyonundan bahsedilir.^[13]

Safra kesesi büyüme eğrileri gebeliğin ikinci trimesteri ile term arasında oluşturulmuş ve kesenin 15-30 haftalar arasında lineer olarak büyüdüğü gösterilmiştir.^[1,14] Goldstein ve ark.^[15] safra kesesi uzunluğu ve çapını gebeliğin 15-19 haftalarında 10×3 mm, 20-22 haftalarında 15×4 mm, 23-24 haftalarında 19×6 mm, 25-30 haftalarında 21×7 mm, 31 haftadan sonra ise 26×7 mm olarak belirtmiştir. Kesenin boyutları gebelik haftası ile orantılı olarak büyür ve fetal cinsiyetten etkilenmediği düşünülmektedir.^[16] Chan ve ark.^[11] ile Hata ve ark.^[14] gebeliğin 30 haftasından sonra kese boyutlarının sabit kaldığını göstermişlerdir. Safra yapımı yanı sıra duodenuma boşaltımın da olduğunu, bu nedenle kese hacminde küçük oynamaların olabileceği ise Goldstein ve ark. tarafından bildirilmiştir.^[15]

Erişkinde safra kesesi kontraktilitesi duodenum mukozasından salgılanan kolesistokinin tarafından düzenlenir. Bunun benzerinin fetüste de olabileceği ileri sürülmüştür.^[17] Annenin beslenmesinden 3 saat sonrasına kadar fetal safra kesesinin boyutlarında bir değişiklik olmamaktadır.^[15,18] Yine de safra kesesi hacmi sabit ancak sinüzoidal bir artış-eksiliş özelliği gösterir ki bu özellik her fetüste değişik olabileceğinden, tek bir görüntüleme ile safra kesesine “aşırı dolu” veya “boş” ni-

telemesi yapılmamalı, inceleme daha sonraki haftalarda tekrarlanmalıdır.^[17]

Prenatal dönemde yapılan sonografi incelemelerinde fetal safra kesesi ile ilgili olarak: izole yokluğu, malformasyonu, duplikasyonu, ektopik oluşu, içinde taş, çamur bulunması gibi çeşitli selim tabiatlı bulgulara rastlanabilir.^[1] Ancak bu durumun en ağır formu olan bilier atrezi genel prognozu olumsuz etkilemektedir. Enflamasyon ve destrüksiyona bağlı olarak ekstra ve intrahepatik safra yollarının fibröz obliterasyonu olan bilier atrezi yenidoğanda tıkanma sarılığına neden olur. Süreç antenatal dönemde başlayabilir: ya kanal hiç gelişmez veya interstisyuma akan safra karaciğerde enflamasyona sebep olur ya da primitif safra yolları porta hepatitis etrafında proliferasyona devam ederek obliterasyona neden olur.^[12] İntrauterin dönemde safra kesesi yokluğuna ve ekstrahepatik kanalların gelişmemesine, transkripsiyon ile ilgili bir faktör olan Hes 1’in embriyo döneminde kaybolmasının sebep olduğu düşünülmektedir.^[19]

Temel incelemelerde safra kesesinin görüntülenmesi bir zorunluluk değildir,^[20,21] ancak detaylı inceleme yapan merkezlerin safra kesesini görüntüleme zorunluluğu vardır.^[22] Gebeliğin ikinci trimesterinde fetüste safra kesesinin görülememesi nadir ve genellikle geçici bir bulgu olup, takip eden incelemelerde veya doğumdan sonra varlığı gösterilebilir.^[1,3] Safra kesesinin görüntülenmemesine 875 olgudan birinde rastlanır.^[4] Gerçek izole safra kesesi yokluğu ise 6300 olguda 1 olgu olarak bildirilmiştir.^[23] Bilier atrezi daha da nadir olup, 16.000’de 1 olguda rastlandığı bildirilmiştir.^[24] Bronstein ve ark.^[5] ile Goldstein ve ark.^[15] gebeliğin 14-16 haftasında transvajinal olarak incelenen olguların %99’unda safra kesesini gösterebilmişlerdir. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde yapılan transabdominal incelemelerde bu oran Hata ve ark.^[14] tarafından 24-27 haftalarda %65-82 aralığında, Hertzberg ve ark.^[3] tarafından 15-40 haftalarda %82-94 aralığında değiştiği bildirilmiştir. Serimizdeki fetüslerde gebeliğin 15-22 haftaları arasındaki ilk incelemede safra kesesini %3.1 oranında anatomik bölgesinde gözlemleyemedik. İkinci inceleme yapılabilenlerdeki görüntüleme başarısı oranı %97’lerden %99’lara yükseldi. Etkileyici faktörler ve takip edilemeyen olgular hariç tutulduğunda 63 fetüsün 60’ında transabdominal olarak yapılan ilk incelemede safra kesesi görülemediği halde sonraki incelemelerde kese görüldü. Sonlandırılan morfolojik ve kromozom anomalileri ile fetal kayıp olguları ve ayrıca ta-

kip edilemeyen olgular seri dışına çıkartıldığında, ardışık iki inceleme sonrasında, safra kesesinin görüleme oranı %0.11 olarak belirlendi (3/2683). Görüntülenmeyi etkileyen sebepleri incelediğimizde özellikle 2008–2011 yıllarını kapsayan ilk 4 yıllık dönemde, 1014 olgudaki %5'lerin üzerinde olan görüntüleme başarısızlığının, son 4 yılda 1690 olguda %2'lere gerilediğini fark ettik. Ayrıca gebelik haftası ne kadar erkense, kesenin görüntülenmesinin de o kadar eksik kaldığını gözlemledik. Görüntüleme başarıyı edinilen tecrübe ve ilerleyen gebelik haftasından başka fetal malformasyonların ve eşlik eden kromozom anomalilerin de etkileyebileceğini düşündüren bulgular elde ettik. Nitekim 2011 yılında Shen ve ark.,^[9] 2012 yılında da Dreux ve ark.,^[7] fetüste safra kesesinin görülmediği durumlarda mutlaka ayrıntılı bir inceleme ile diğer sistem ve organların gözden geçirilmesini tavsiye etmişlerdir. Dreux ve ark.^[7] inceledikleri seride %24 oranında ağır anomalilere rastlamıştır. Biz de geriye dönük olan bu çalışmamızda safra kesesi görüntülenemeyen olguların %22.6'sında fetüste morfolojik veya genetik anomalilerin var olduğunu saptadık ($p<0.001$). Tüm grupta saptanan anomalilerin içinde %22.6 oranında safra kesesinin görüntülenemediğini belirledik ($p<0.001$). Ancak bunların tek bir inceleme yapılmasından mı yoksa sistemik malformasyonlara safra kesesinin de eşlik etmesinden mi kaynaklandığını ayırt edemedik. Çünkü nispeten daha erken haftalarda gebelik sonlandırması yapılan grupta, ilk incelemede görülemeyen safra keseleri, sonlandırma yapılmamış olsaydı takip eden diğer haftalarda daha rahat görüntülenebileceklerdi. Bu etkileyici faktörü dikkate aldığımızda; safra kesesinin görülmediği fetal anomaliler konusuna, daha geniş serilerde postpartum ve postmortem çalışmalar yapılana dek temkinli yaklaşmayı uygun görmekteyiz.

Anomali olgularımızdaki diğer bir özellik de vücut ve organ boşluklarında sıvı artışı olması durumunda muhtemelen mekanik etkilerle göreceli olarak küçük olan safra kesesinin sonografide görüntülenememesidir. Hidrops, asit, megasistis ve hidronefroz olguları kesenin görüntülenemediği olguların üçte birinden fazlasını oluşturmuştur.

İzole safra kesesi yokluğunun kistik fibroz ile birlikte seyredildiği bilinmektedir.^[25] Fransa'da 2002–2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada görüntülenemeyen safra kesesi olgularının %13.5'inde kistik fibroz belirlenmiştir.^[26] Hiperekojen barsak da mevcutsa rölatif riskin 11 kat daha fazla olduğu ileri sürülmüştür. Kistik

fibroz riski olan 60 olguluk başka bir seride 12 olguda (%20) safra kesesi görüntülenemezken, kistik fibroz için düşük riskli olanlarda bu yönde bir bulgu yoktur. Kistik fibroz saptananların %75'inde safra kesesi 17–19 gebelik haftalarında görüntülenememiştir.^[8] Serimizde iki olguda kistik fibroz araştırması yapılmıştır: safra kesesi görülemeyen bir olguda hastalığa rastlanmazken, diğerinde safra kesesi görüntülediği halde kistik fibroz saptanmış ve gebelik sonlandırılmıştır.

Sonografik inceleme sırasında safra yolları ile ilgili bir anormallikten şüphe edilirse ilk yapılması gereken bilier atrezinin ekarte edilmesi olduğu ileri sürülmektedir.^[27] Bilier atrezi yüz bin canlı doğum içinde Avrupa'da 5, Pasifik ülkelerinde ise 30 olguda bir rastlanan, etiyojisi pek bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Gelişiminden perinatal viral enfeksiyonlar, enflamatuvar ve immün bozukluklar, genetik yatkınlık, anormal embriyogenez ve toksinler sorumlu olabilir.^[28] Sendromik olan (%15) ve olmayan (%85) iki tipi vardır. Sendromik tipine; polispleni, vena kava inferior yokluğu, infrahepatik vena kavanın azygos ile devamı, preduodenal portal ven, intestinal malrotasyon, heterotaksi, situs inversus ve kalp defektleri eşlik edebilir.^[27] Her iki şeklinin de antenatal dönemde başladığı düşünülmektedir. Bilier atrezi olgularında postnatal dönemde atretik safra kesesi sık görülür ve neonatal kolestaz, fibroz ve siroz birbirini takip eder. Hepatoportoenterostomi operasyonu veya karaciğer transplantasyonu yapılmazsa kayıp kaçınılmazdır.^[27] İncelediğimiz seride bilier atreziye rastlamadık.

Gebeliğin 13–20 haftalarında amniyon sıvısında enzim eksikliği veya karaciğerde safra kesesi yokluğu ile birlikte kistik bir oluşumun saptanması bilier atrezinin erken tanısında rol oynayabilir.^[29–32] Bu amaçla geniş bir seride araştırılan hepatobilier bir enzim olan gamma-glutamil-transferazın amniyon sıvısında 16–22. haftalar arasında izole edilebildiği ve seviyelerinin gebelik haftası ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[33] Buradan hareketle, ardışık incelemelerde görülememiş bir safra kesesi ve anne adayında normal sonuçlanmış bir kistik fibroz araştırmasını takiben amniyon sıvısında bakılacak sindirim enzimlerinin gebeliğin 22. haftasından önce tetkik edilmesi ile özellikle bilier atrezi olgularının bulunabileceği iddia edilmiştir. Bu inceleme kistik fibroz için de yol gösterici olabilir.^[7,32] Dreux ve ark.^[7] da gebeliğin 22 haftasından önce amniyon sıvısı anormal enzim bulgusunun kistik fibroz veya bilier atreziyi saptama hassasiyetini %90, özgünlüğünü %80 olarak be-

lirlemişlerdir. Gebelik haftası 22'yi geçmişse hassasiyet %53'e düşmektedir. Safra kesesi yokluğunda enzimler %82 olguda normal çıkarken, safra kesesi olanların da %9'unda hatalı sonuç elde edilmektedir.^[7]

Öte yandan Shen ve ark.^[9] yaptıkları literatür incelemesinde 268 izole görüntülenememiş safra kesesi olgusu içinden sadece birinde bilier atrezi bulunduğunu göstermişler ve bunun da tesadüfi bir bulgu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı ekip amniyondaki enzim çalışmalarına da şüphe ile yaklaşmaktadır. Nitekim postnatal dönemde bilier atrezinin tanısının ancak akolik gaita, anormal kan biyokimyası, karaciğerde radionukleotid taraması, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri tetkiklerle koyulabildiği düşünülürse, tek bir enzim güvenmenin hatalı olabileceği ortaya çıkmaktadır.^[3,4]

Safra kesesi yokluğu ek anomaliler ile birlikte ise kromozom anomalisi riski artarken, izole olgu durumunda yapılacak karyotip analizinin endikasyonu tartışmalıdır.^[4,6,34] Literatürde bir XXY ve bir trizomi 21 olgusu bildirilmiştir.^[3,4] Nadiren, Holt-Oram sendromu gibi gen mutasyonuna bağlı çoklu anomalilerin eşlik ettiği sendrom içerisinde de safra yokluğu görülebilmektedir.^[35] Serimizde 3 olguda trizomi, 1 olguda da triploidi saptadık, tümünde safra kesesi görüntülenemeyen ek anomaliler de mevcuttu ve bu gebelikler ailelerin isteği doğrultusunda sonlandırıldı. Otopsi bulgularımız olmadığı için bu çalışmada safra kesesinin gerçek yokluğunu değerlendirmeyi veya tartışmayı uygun görmedik. Blazer ve ark.^[4] 29749 olguluk transvajinal ultrasonografi serisinde 14–16 haftalar arasında bir hafta ara ile iki defa safra kesesini görememişler ise bunu “görüntülenemeyen safra kesesi” olarak nitelendirmişler ve incelemeyi transabdominal olarak 22–26 haftada tekrarlamışlardır. İlk iki inceleme sonucunda görülmeyen safra kesesi olgu sayısı 34, oranı ise 1/875'tir. İzole safra kesesi yokluğu olgularının hepsinde (n=20, %59) prognoz iyi bulunurken, ek anomaliye rastlanan diğer 14 olgudan 9'unu (%41) termine etmişlerdir. Bunlardan beşinde ayrıca karyotip anomalisi de bulunmuştur. Kalan 5 olgu daha sonra tetkik edilmeye devam edilmiş ve 4'ünde safra kesesinin yerinde olduğu belirlenmiştir. Yine de sağlıklı olgu sayısı sadece 1'dir. Neonatal dönemde izole olguların sadece 5'inde gerçekten safra kesesinin bulunmadığı gösterilmiştir.

Ochshorn ve ark.^[6] 20 olguluk serilerinde birer olguda sırasıyla kistik fibroz, karyotip anomalisi (47,XXX) ve çoklu anomali olgusu saptamışlardır (top-

lamda: %18). Olguların %18'inde amniyotik enzim düzeyini anormal bulmuşlar, ancak bunlardan sadece biri kistik fibroz olarak değerlendirilmiştir. Diğer 2 olguda safra kesesi bulunmadığı halde prognoz iyidir. Dreux ve ark.^[7] safra kesesini göremedikleri 102 olgunun 10'unda kistik fibroz, 8'inde bilier atrezi, 6'sında sindirim sistemi anomalileri, birinde kromozom anomalisi, 22'sinde izole safra kesesi yokluğu saptamışlardır. Kalan 55 olguda ikincil incelemelerde safra kesesi görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda safra kesesi görülmeyen olguların %17.8'inde fetal anomali, %4.8'inde kromozom anomalisi belirlenmiştir. Bunların takip yapılabilenlerinde kistik fibroz ve bilier atreziye rastlanmamıştır.

Shen ve ark.^[3,4] 2004–2009 yılları arasında prospektif ve ardışık olarak inceledikleri görüntülenememiş safra kesesi olgularında kistik fibroz, karyotip ve sindirim enzimi araştırması yapmışlardır. Yirmi bir olgudan 16'sı izole olarak nitelendirilmiş ve bunların 15'inde doğumdan sonra 4–30 ay boyunca herhangi bir sorun saptanmamıştır. Olguların sadece birinde prenatal dönemde kistik fibroz saptanmış ve termine edilmiştir. Diğer 5 olgunun 3'ünde karyotip anomalisi (2 trizomi 18 ve 1 triploidi), birinde ise çoklu anomali nedeni ile gebelik sonlandırılmıştır. Sonuncu olgu venöz dönüş anomalisi olmakla beraber prognozu iyi bulunmuştur.^[3,4] Bu araştırmacı grubu, inceledikleri seride hiç bilier atrezi olgusuna rastlamamıştır. Bu ekip izole bilier atrezinin prenatal tanısının mümkün olmadığını ve yapılmış olan enzim çalışması sayısının azlığı nedeni ile bu uygulamanın pratikte yeri olmadığını ileri sürmektedir. İncelediğimiz 20 olguluk hiç görüntülenemeyen safra kesesi serisinde 17 fetüste gebeliğin diğer nedenlerle (%23.5'i karyotip anomalisi) sonlandırıldığını belirledik. Takipleri sürdürülen fetüslerden ilki gastrointestinal ve üriner sistemleri ilgilendiren kompleks bir anomali ile doğdu ancak prognozu hakkında aileden bilgi alınamadı. İkinci fetüs üreterosele, hidroüreter, hidronefroz ve aksesuar ektopik böbrek tanısı ile kısa süre izlendi, ancak doğumun yurtdışında olması nedeni ile postnatal takipleri yapılamadı. Üçüncü fetüs doğuma kadar incelendi, izole safra kesesi yokluğu tanısı postnatal dönemde doğrulandı.

Antenatal sonografik incelemelerde karaciğer içinde görülecek kist veya kistlerin bilier atrezinin ilk belirtileri olabileceği 20 yıl önce bildirilmiş, ancak yine de atrezi tipini ayırt etmenin zor olduğu belirtilmiştir.^[36] Safra yolu problemi olduğu bilinen 13 yenidoğanın yi-

ne anormal olduğu bilinen antenatal sonografi raporları incelendiğinde (ortalama 20 hafta) ancak %15'inde ön tanının doğru olduğu gösterilmiştir.^[37] Diğerleri abdominal kist, over kisti ve duodenum atrezisi yanlı ön tanılar ile gebeliğin sonuna kadar takip edilmişlerdir.^[37]

Postnatal dönemde “yalancı safra kesesi belirtisi”, safra kesesinin bulunması gereken bölgede, duvarları beklenenden daha düzensiz, 15 mm'den daha kısa, içi sıvı dolu kistik yapı olarak tarif edilir.^[38] Bu bulgu antenatal incelemelerde ve ayırıcı tanıda da yol gösterici olabilir. Karaciğer hilusunda hipoekojen küçük kistik yapı-yapılar bilier atrezinin, daha geniş ekoik kistler tıkanmış koledok kanalının, ekojen küçük kistler ise tıkalı olmayan koledok kanalının belirtisi olabilirler.^[39]

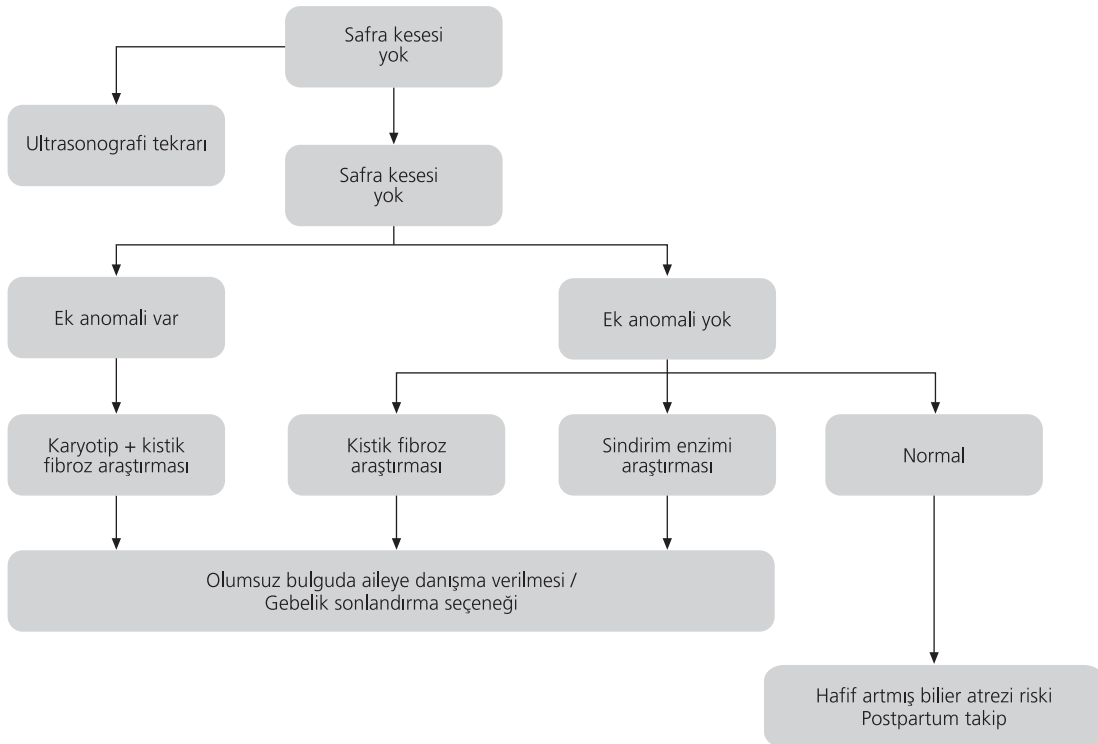
Manyetik rezonans (MR) incelemeleri safra kesesi ve yolları için bilgi verebileceği gibi,^[40] MR sinyali özelliği ile barsaklarda mekonyum varlığının gösterilmesi de safra asitlerinin varlığına işaret edebilir.^[10]

Safra kesesinin antenatal muayenelerde görülemediği durumda izlenecek yol **Şekil 3**'teki algoritma- da olduğu gibi özetlenebilir.

Sonuç

Safra kesesi antenatal incelemelerde görüntülenemez ise çoklu anomali, kistik fibroz, anöploidi, bilier atrezi ve izole safra kesesi yokluğundan şüphe edilmelidir. Ultrasonografi incelemesi 1–2 hafta içinde tekrarlanmalı, görüntüleme yine başarılı değilse sayılan ilgili hastalıklara yönelik araştırmalar hızlı bir şekilde yapılmalıdır. İzole olgularda postnatal dönemde genel prognoz olumludur. MR görüntüleme ve enzim araştırmalarının kanıt düzeyi ile postnatal dönemde saptanan sonografik özelliklerden antenatal dönemde de yararlanılabilmesi için veriler şimdilik yeterli değildir.

Gebeliğin 15–30 haftaları arasında incelediğimiz fetüslerde safra kesesi görüntüleme başarısızlığına yaklaşık olarak %1 bir olguda rastlanmıştır. İzole yokluk daha da nadir olup binde 1 seviyesindedir. Kesenin görüntülenememe olasılığı gebeliğin erken haftalarında daha yüksektir. İkincil incelemelerde görüntüleme başarısı artmaktadır. Safra kesesinin görülemediği olgularda fetal anomalilere daha sık rastlanmıştır. Anomali fetüslerde de safra kesesi görüntüleme başarısı düşük-



Şekil 3. Antenatal muayenelerde safra kesesi görüntülenemez ise takip edilecek yol.

tür. Bu bulgularımızın erken dönemde yaptığımız sonlandırmalardan mı yoksa sistemik birliktelikten mi kaynaklandığı net olarak ayırt edilememiş, bu konu için daha geniş bir araştırma planlanmıştır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Chan L, Bhaskara KR, Juxin J, Endicott B, Wapner RJ, Reece EA. Fetal gallbladder growth and development during gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:421–5.
2. Petersen C, Davenport M. Aetiology of biliary atresia: what is actually known? *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:128.
3. Hertzberg BS, Kliewer MA, Maynor C, McNally PJ, Bowie JD, Kay HH, et al. Nonvisualization of the fetal gallbladder: frequency and prognostic importance. *Radiology* 1996;199:679–82.
4. Blazer S, Zimmer EZ, Bronshtein M. Nonvisualization of the fetal gallbladder in early pregnancy: comparison with clinical outcome. *Radiology* 2002;224:379–82.
5. Bronshtein M, Weiner Z, Abramovici H, Filmar S, Erlik Y, Blumenfeld Z. Prenatal diagnosis of gallbladder anomalies—report of 17 cases. *Prenat Diagn* 1993;13:851–61.
6. Ochshorn Y, Rosner G, Barel D, Bronshtein M, Muller F, Yaron Y. Clinical evaluation of isolated nonvisualized fetal gallbladder. *Prenat Diagn* 2007;27:699–703.
7. Dreux S, Boughanim M, Lepinard C, Guichet A, Rival JM, de Becdelievre A, et al. Relationship of non-visualization of the fetal gallbladder and amniotic fluid digestive enzymes analysis to outcome. *Prenat Diagn* 2012;32:423–6.
8. Duchatel F, Muller F, Oury JF, Mennesson B, Boue J, Boue A. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis: ultrasonography of the gallbladder at 17–19 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 1993;8:28–36.
9. Shen O, Rabinowitz R, Yagel S, Gal M. Absent gallbladder on fetal ultrasound: prenatal findings and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:673–7.
10. Boughanim M, Benachi A, Dreux S, Delahaye S, Muller F. Nonvisualization of the fetal gallbladder by second-trimester ultrasound scan: strategy of clinical management based on four examples. *Prenat Diagn* 2008;28:46–8.
11. Tan CE, Moscoso GJ. The developing human biliary system at the porta hepatis level between 29 days and 8 weeks of gestation: a way to understanding biliary atresia. Part 1. *Pathol Int* 1994;44:587–99.
12. Tan CE, Moscoso GJ. The developing human biliary system at the porta hepatis level between 11 and 25 weeks of gestation: a way to understanding biliary atresia. Part 2. *Pathol Int* 1994;44:600–10.
13. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *Anat Rec (Hoboken)* 2008;291:628–35.
14. Hata K, Aoki S, Hata T, Murao F, Kitao M. Ultrasonographic identification of the human fetal gallbladder in utero. *Gynecol Obstet Invest* 1987;23:79–83.
15. Goldstein I, Tamir A, Weisman A, Jakobi P, Copel JA. Growth of the fetal gallbladder in normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:289–92.
16. Albay S, Malas MA, Koyuncu E, Evcil EH. Morphometry of the gallbladder during the fetal period. *Surg Radiol Anat* 2010;32:363–9.
17. Tanaka Y, Senoh D, Hata T. Is there a human fetal gallbladder contractility during pregnancy? *Human Reprod* 2000;15:1400–2.
18. Jouppila P, Heikkinen J, Kirkinen P. Contractility of maternal and fetal gallbladder: an ultrasonic study. *J Clin Ultrasound* 1985;13:461–4.
19. Mahlapuu M, Enerback S, Carlsson P. Haploinsufficiency of the forkhead gene *Foxf1*, a target for sonic hedgehog signaling, causes lung and foregut malformations. *Development* 2001;128:2397–406.
20. ACOG Practice Bulletin No.101: Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:451–61.
21. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al.; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *ISUOG Clinical Standards Committee. Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:116–26.
22. Wax J, Minkoff H, Johnson A, Coleman B, Levine D, Helfgott A, et al. Consensus report on the detailed fetal anatomic ultrasound examination. *J Ultrasound Med* 2014;33:189–95.
23. Bennion RS, Thompson JE Jr, Tompkins RK. Agenesis of the gallbladder without extrahepatic biliary atresia. *Arch Surg* 1988;123:1257–60.
24. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics* 1997;99:376–82.
25. de Becdelievre A, Costa C, Jouannic JM, LeFloch A, Giurgea I, Martin J, et al. Comprehensive description of CFTR genotypes and ultrasound patterns in 694 cases of fetal bowel anomalies: a revised strategy. *Hum Genet* 2011;129:387–96.
26. Duguéperoux I, Scotet V, Audrézet MP, Saliou AH, Collet M, Blayau M, et al. Nonvisualization of fetal gallbladder increases the risk of cystic fibrosis. *Prenat Diagn* 2012;32:21–8.
27. Chalouhi GE, F. Muller F, Dreux S, Ville Y, Chardot C. Prenatal non-visualization of fetal gallbladder: beware of biliary atresia! *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:237–40.
28. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009;374:1704–13.
29. Muller F, Gauthier F, Laurent J, Schmitt M, Boue J. Amniotic fluid GGT and congenital extrahepatic biliary damage. *Lancet* 1991;337:232–3.
30. Ben-Ami M, Perlitz Y, Shalev S, Shajrawi I, Muller F. Prenatal diagnosis of extrahepatic biliary duct atresia. *Prenat Diagn* 2002;22:583–5.

31. Matsubara H, Oya N, Suzuki Y, Kajiura S, Suzumori K, Matsuo Y, et al. Is it possible to differentiate between choledochal cyst and congenital biliary atresia (type I cyst) by antenatal ultrasonography? *Fetal Diagn Ther* 1997;12:306–8.
32. Hinds R, Davenport M, Mieli-Vergani G, Hadzic N. Antenatal presentation of biliary atresia. *J Pediatr* 2004;144:43–6.
33. Bardin R, Danon D, Tor R, Mashiach R, Vardimon D, Meizner I. Reference values for gamma-glutamyl-transferase in amniotic fluid in normal pregnancies. *Prenat Diagn* 2009;29:703–6.
34. Shen O, Rabinowitz R, Yagel A, Gal M. Reply to the correspondence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:237–40.
35. Dürer P, Başaran Ş, Algün Z, Akalın G. Holt-Oram sendromu (bir olgu sunumu). *Türk Patoloji Dergisi* 1997;13:33–4 .
36. Tsuchida Y, Kawarasaki H, Iwanaka T, Uchida H, Nakanishi H, Uno K. Antenatal diagnosis of biliary atresia (type I cyst) at 19 weeks' gestation: differential diagnosis and etiologic implications. *J Pediatr Surg* 1995;30:697–9.
37. Redkar R, Davenport M, Howard ER. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg* 1998;33: z700–4.
38. Seerat Aziz S, Wild Y, Rosenthal P, Goldstein RB. Pseudo gallbladder sign in biliary atresia--an imaging pitfall. *Pediatr Radiol* 2011;41:620–6.
39. Casaccia G, Bilancioni E, Nahom A, Trucchi A, Aite L, Marcellini M, Bagolan P. Cystic anomalies of biliary tree in the fetus: is it possible to make a more specific prenatal diagnosis? *J Pediatr Surg* 2002;37:1191–4.
40. Brugger PC, Weber M, Prayer D. Magnetic resonance imaging of the fetal gallbladder and bile. *Eur Radiol* 2010;20:2862–9.