

CİLT 7, SAYI 4, 1999

VOLUME 7, NUMBER 4, 1999

ISSN 1300 - 5251

PERİNATOLOJİ

DERGİSİ ■ PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society



CİLT 7, SAYI 4, 1999

VOLUME 7, NUMBER 4, 1999

PERİNATOLOJİ

DERGİSİ ■ PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

EDİTÖR

Çiğdem Şen

YARDIMCI EDİTÖR

Rıza Modazlı

YÜRÜTME KURULU

Seyfettin Uludağ - Murat Yayıla

DANIŞMA KURULU

Figen Aksay
Feridun Aksu
Çiğdem Altay
Ahmet Arvas
Saadet Arsan
Tahsin Ayanoğlu
Nazif Boğriaçık
İskender Baser
Gülay Can
Candan Cengiz
Lügen Cengiz
Asuman Çoban
Umur Çelgar
Nuri Danışman
Nur Danışmend
Namik Demir
Uğur Dilmen
İsmail Dölen
Gülşen Erdem
Ali Ceylan Erden

Ali Ergün
Hayri Ermis
Kubilay Erhan
Erdoğan Ertürkgealp
Eflatun Gökşin
Sebahat Atar Gürel
Hikmet Hassa
Özdemir Hımmetoğlu
Lemi İbrahimoglu
Ayşe Koatkası
Ömer Kandemir
Zehra Kovak
Ömer Külavuz
Yalçın Kimya
Acar Koç
Gülay Kurtay
Umur Kuyumcuoğlu
Nilgün Kültürsay

Ercüment Müngen
Nilhal Oygür
Lütfü Önderoğlu
Tuncay Özglünen
Yıldız Perk
Yunus Söylet
Bekir Sitki Şaylı
Ümit Sungurtekin
Turgay Şener
Neslihan Tekin
Necati Tolun
Nilgün Turhan
Orhan Ünal
Mine Üner
Turgut Yıldırım
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.journal@obusg.org.tr

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



NOBEL TIP KİTABEVLERİ • Merkez: Millet Cad. No: 111 Çapa/İST. • **TEL:** (0212) 585 67 46 - 585 61 91 • **FAX:** (0212) 587 02 17
DİZGİ/SAYFA DÜZENİ: NOBEL • **BASKI:** Tevfik Matbaası (Haziran 2000) • **CİLT:** Sayı 4 Ciltleri

Perinatoloji Dergisi

Cilt 7 Sayı 4, Aralık 1999

İÇİNDEKİLER

DERLEME	Prenatal Tanı Amacıyla Yapılan Girişimlerde Komplikasyonlar ve Zamanlama Seyfettin Uludağ	281
ARASTIRMA	Fetal Cerebral to Umbilical Ratio in Proteinuric Hypertensive Pregnancies Murat Yaya, Aslan Bürci, Mustafa Özattıç, Gökhan Bayhan, Ömer Satıcı	291
	Fetal Pulse Oksimetri Değerleri ile Umbilikal Ven Kan Gazi Değerlerinin Karşılaştırılması ve Neonatal İyilik Halinin Değerlendirilmesindeki Yeri Abdullah Güç, Şahin Zeteroğlu, Muzaffer Şengül, Murat Karayel	297
	Nötropenik Neonatal Sepsis: 30 Vakanın Değerlendirilmesi Ahmet Yaramis, Kemal Bilgin, Talip Güllü	301
	Preterm Doğum Tanısında Digital Muayene Yöntemlerinin Kullanılması Hüseyin Azer Yılmaz, Dursun Baştuğ, Haniyet Bekçi, Kahraman Ülker, H.Cemal Arık	307
	Erken Gebeliğin Değerlendirilmesinde Transvaginal Ultrasonografisinin Değeri Rıza Madazlı, Süleyman Tunalı, Fatih Eşen, Mehmet İdil, M.Feridun Aksu	312
	Preeklampsi ve Normal Gebelik Olgularında Plasenta Lokalizasyonunun Uterin Arter Doppler S/D Oranlarına Etkisi Atilla Çankaya, Kadri Saran, Ziya Çebi, Levent Yaşaş, Erdinç Ergül	315
	Fetal Dönem Boyunca ve Yenidoğanlarda Karın Ön Duvarında Umbilicus Yerleşiminin Belirlenmesi M. Ali Malas, Osman Sulak, Alpaslan Gökcimen	319
OLGU SUNUMU	Cantrell Sendromu Seyfettin Uludağ, Z.Merve Barbaros, Figen Aksoy, Ergun Erdoğan, Rıza Madazlı	324
	Yapışık İkizler Recep Has, Samet Topuz, Hayri Ermis, Lem'i İbrahimoglu	328
	Larsen Sendromu Gökhan Bayhan, Ahmet Yalınkaya, Murat Yaya, Ali Ceylan Eeden	332

Derleme

Prenatal Tanı Amacıyla Yapılan Girişimlerde Komplikasyonlar ve Zamanlama

Seyfettin ULUDAĞ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - İSTANBUL

ÖZET

PRENATAL TANI AMACIYLA YAPILAN GİRİŞİMLERDE KOMPLİKASYONLAR VE ZAMANLAMA

Yazımızda girişimsel prenatal tanı yöntemlerinin uygulandıkları gebelik haftasına göre avantaj ve dezavantajları literatür bilgileri ışığında incelenerek hangi gebelik haftasında hangi yöntemin daha güvenilir ve yararlı olabileceği konularına açılık getirilmesi amaçlanmıştır.

Prenatal tanı için koryion villus biopsisi, amniosentez ve fetal kan örneklemesi günümüzde kabul edilmiş kullanılan yöntemlerdir. Bu tanı yöntemleri uygulanabildikleri gebelik haftasına göre komplikasyonlarda farklılık görülmektedir. Fetal komplikasyon riskindeki artışlar gebelik yaşıının küçülmESİ, uygulanan yöntemin özelliklerine ve yapan kişinin deneyimine göre değişimler göstermektedir. Olabildiğince erken tanı için erken amniosentez (EAS) ve koryion villus biopsisi (CVS) uygulanmıştır. Erken amniosentezde CVS'ye göre fetal kayıp riskinde, talipes gibi doğumsal malformasyonlar ve RDS/pnömoni gibi neonatal komplikasyonlardaki artışın daha fazla olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan CVS'de plasental mozaïsim ve fetal ekstremite amputasyonlarının saptanması bu yönteme de temkinli yaklaşımı getirmiştir. Bu nedenler yanında ve fetal kayıp riski %1den az olduğu için antenatal tanı amacıyla günümüzde amniosentezin ikinci trimester yapılması üzerinde uzlaşma sağlanmıştır. Fetal kan örneklemesinin (FBS) uygulanabilmesi teknik olarak 18-22. gebelik haftalarında olmaktadır. Bu yüzden FBS ikinci trimester sonunda başvuran hastalara uygulanan ve ayrıca özel bir deneyim gerektiren bir tanı yöntemi olma niteliği kazanmaktadır.

Antenatal tanıda komplikasyon oluşma sıklığındaki artış ve azalışların, yapan hekimin deneyimi, uygulanan yöntemin özellikleri ve uygulama zamanına bağlı olarak önemli ölçüde etkilendiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı, İnvazif girişimler (AS,CVS,FBS), Komplikasyonlar, Zamanlama

SUMMARY

TIMING AND COMPLICATIONS OF INVASIVE PRENATAL DIAGNOSTIC PROCEDURES

Invasive prenatal diagnostic procedures have their advantages and disadvantages. Which method can be applied safely at which stage of pregnancy is the question of major importance. In this context we reviewed recent literature and tried to reach an acceptable conclusion.

Complications of intervention such as CVS, FBS and AS includes abortion, pre-term labor, infection and fetal loss. Each procedure has its own timing, complications and special differences. Complications are mostly related with the timing. Because of limb reduction in early CVS; and fetal loss, talipes and neonatal complications in early AS, mid trimester AS has become a standart procedure for antenatal diagnosis. Randomized clinical trials have shown that fetal loss risk is about % according to the operators experience. FBS is applied during the 18 th- 22 nd weeks technically and is more proper procedure for late applying pregnant.

Key Words: Prenatal diagnosis, Invasive procedures (AS, CVS, FBS), Complications, Timing

Prenatal tanı amacıyla birinci ve ikinci trimesterde, günümüzde yapılan girişimsel klasik yöntemler olarak "Chorion Villus Sampling" (CVS),

Yazışma Adresi: Dr. Seyfettin Uludağ, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Öğretim Üyesi

Amniosentez (AS) ve "Fetal Blood Sampling" (FBS) uygulanmaktadır. Her yöntemin uygulanabilme zamanı, uygulanma kolaylığı, laboratuar neticelerinin alınma süresi ve komplikasyonları bakımından birbirlerine göre farklı tarifleri bulunmaktadır. Uygulanabilme olanağına göre veya bir başka anlam-

da işlemin başarılı olabilmesi açısından bakıldığında FBS'nin uygulama zamanı olarak ikinci trimester sonu yani 18-22. gebelik haftalarından sonrası kabul edilmektedir. Çünkü fetoskopı kullanılmadan ultrasonografik izlem altında umbilikal damarlar dan fetal kan örneğinin alınması ancak ikinci trimester sonuna doğru imkan dahilinde girmektedir. Bu durumda prenatal erken tanı için fetal kan örneklemesi, CVS ve amniosentezden sonra gelmek zorunda kalmıştır. Doğal olarak ikinci trimester sonuna doğru başvuran olgularda laboratuar neticesinin 24-48 saat içinde alınması nedeniyle ilk düşünülecek girişimin FBS olması gerekmektedir.

Prenatal tanıda esas amaç endikasyon varsa, olabildiğince erken tanıya varmaktır. Böylece fetusun sağlığı hakkında karar verilmek suretiyle sağlıklı gebeliğin devamı sağlanarak annenin sıkıntı ve endişeden kurtarılması hedeflenmektedir. Ayrıca erken tanı, gebeliğin sonlandırılması durumunda hem bedensel, hem de psikolojik sorunların aza indirilmesinde önemli katkılara sağlamaktadır. Polar cisim, blastomer ve balastokist biopsileri gibi sınırlı sayıda kromozom ve gen hastalıklarının tanısına imkan veren ve uygulama zorlukları olan pre-implantasyon tanı yöntemleri dışındaki takdirde klasik olarak CVS ve AS olabildiğince erken tanı için uygulanan yöntemlerdir. Bu noktada, CVS veya AS en erken hangi gebelik haftasında uygulanabilir, her iki yöntemin birbirlerine göre üstünlükleri ve fetal komplikasyon oluşturma gibi sorunları bulunmaktadır. Bu problemler incelendiği takdirde hangi işlemenin hangi gebelik haftasında uygulanması gerektiği ve bu girişimlerdeki komplikasyonların hangi nedenlerden dolayı ortaya çıkacaktır. Yazımızda CVS ve AS yöntemleri incelenerek ve kıyaslanacaktır. Fetal kan örneklemesinin uygulama zamanı yukarıda belirtildiği üzere ikinci trimester sonu olduğundan endikasyon ve komplikasyonlarından söz edilecektir.

AMNİOSENTEZ

Amniosentez (AS) bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. Tedavi amacıyla amniosentezin polihidramniosda uygulanması 100 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. 1956 yılında Fuchs ve Riis amniosenteze elde edilen fetal hücrelerde "Barr" cismi bakarak fetal seks tayininde bulunmuşlardır (1). 1965 de metabolik hastalık olarak ilk defa adrenogenital sendromun teşhisi amniosentezle koyulmuştur (2). Steel ve Breg 1966 yılında amniotik sıvıda fetal karyotip tayinin mümkün olabileceğini göstermiştir (3). Takiben Valenti ve arkadaşları tarafından amniosenteze prenatal olarak trizomi 21 tanısı yapılmıştır (4). Genetik amaçlı amniosentez önceleri transvaginal yoldan yapılmaktaysa da, takip eden

1960'lı yıllarda transabdominal olarak körlemesine yapılmıştır. 1970'li yillardan başlayarak 1980'li yılın başında statik ultrasonografi yardımıyle plasenta olmayan bölgelerden yapılmıştır. Artık günümüzde ultrasonografi kontrolu altında yapılmaktadır. Amniosentez yapıldığı gebelik haftasına göre isimlendirilmektedir. Gebeliğin 14. haftasından önce yapılanlara erken amniosentez (EAS), gebeliğin 15-16. haftalarında yapılanlara mid trimester amniosentez (MAS) ismi verilmektedir.

Genetik tanı amaçlı amniosentez genellikle 15. haftadan sonra 16-18. gebelik haftalarında uygulanması genel kabul görmüştür. Deneyimli ellerde güvenilir bir tanı yöntemi olmasına rağmen anne için önemli bir risk taşımasa da fetal kayıp ve fetal komplikasyon riskleri taşımaktadır. Ager ve Oliver tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada total fetal kayıp, spontan abortus, intrauterin ölüm ve neonatal ölüm (RDS yada pnömoniye bağlı) oranları %2.4'den %5.2'ye kadarlık bir değişim görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmaların çok az bölümünden kontrol grubu ile kıyaslama yapılmasına rağmen Ager ve Oliver yaptıkları ara değerlendirmelerde amniosentez grubunda kontrol grubuna göre fetal kayıp riskinin %0.2-2.1 oranında artmış olduğunu bildirmektedirler (5,6).

Tabor ve arkadaşlarının 1986 yılında yayınladıkları randomize kontrollü çalışmada, 4606 düşük riskli gebelerde 14-20.haftalar arasında amniosentez uygulanmıştır. Yapılan araştırmada amniosentez grubunda fetal kayıp riskinin kontrol grubuna göre %1 oranında artmış olduğu bildirilmektedir. Fetal kayıp görülen olguların çoğununda anne serumu alfa-feto protein yüksekliği, amniotik sıvıda taze yada eski kanamanın olduğu ve amniosentez iğnesinin plasentadan geçtiği gözlenmiştir. Ayrıca amniosentez yapılan grupta respiratuvar distres sendromu ve neonatal pnömoni insidensinde bir artış saptanmıştır (7, Tablo 1). Bu durumda mid-trimester amniosentez, düşük orandaki fetal kayıp riski nedeniyle genetik tanı için kabul görmüştür. Ancak gebenin birinci trimesterde bebeği hakkında

Tablo 1. İkinci Trimester Amniosentezde Fetal Komplikasyonlar (7)

Fetal Komplikasyonlar	Amniosentez Grubu %	Kontrol Grubu %
Spontan abortus	1.7*	1
Preterm doğum	4.1	3.5
Membran rüptürü	1.7*	0.4
Doğum Kilo <2500 gr	4.9	4.5
Perinatal mortalite	0.45	0.66
Talipes	0.8	1.2
Doğumsal kalça çıkışı	0.9	0.8
RDS/Pnömoni	1.8*	0.8

(*) İstatistiksel olarak anlamlı

kesin bilgiye sahip olmak istemesi ve ikinci trimesterde gebeliğin sonlandırılmasının hem bedensel hem de ruhsal travmaların artıracağı düşüncesiyle amniosentezin yapılmaya zamanı daha erken gebelik haftalarına kaydırılmıştır. Böylece erken amniosentez ile mid-trimester amniosentez arasındaki üstünülük ya da farklılıkların neler olabileceği tartışmaları ve araştırmaları başlamıştır.

Erken Amniosentez (EAS)

Erken sitogenetik bilgiye ulaşmak için uygulama alanına girmiştir. On dördüncü gebelik haftasından önce yapılan amniosentezdir. Amnion boşluğu gebeliğin 6. haftasında 1cm, 7. haftasında 3cm çapında bir kese olarak transvaginal yoldan ultrasongrafik olarak saptanabilmektedir. Gebeliğin 13. haftasına kadar amniotik kesesi etrafında ekstra-söloomik boşluk bulunmaktadır (8). Bu bilgilere göre yedinci gebelik haftasından sonra amniosentez yapmak imkan dahilinde girmektedir. Kennerknecht ve arkadaşları 1992 yılında gebeliğin sonlandırılması düşünülen olgularda 7-13. gebelik haftalarında amniosentez yapmışlardır. Gebelik yaşı 7-10. haftalarda bulunan 55 olgudan 5 cc civarında amniotik sıvı alınmış bunların %40'ında hücre kültürünün başarısız kaldığı saptanmıştır. Çalışmada 10. gebelik haftasından sonra alınan 10cc'lik örneklerde kültür başarısının %100 olduğu belirlenmiştir (9). Hücre kültürü başarısızlığı nedeniyle erken amniosenteze yapılmaya zamanı 10. gebelik haftasından sonraya kaydırılmıştır. Çalışmalar 10 ila 14. gebelik haftalarında yapılan amniosentezin midtrimester amniosenteze göre önemli dezavantajlarının bulunduğu göstermektedirler. Bunlardan önemlileri işleme bağlı olarak fetal kayıp riski, talipes ekinovarus deformitesi oranı ve neonatal RDS/pnömomi insidensindeki artışlardır. Fetal kayıp oranı Elejalde ve arkadaşlarının çalışmasında %2,5 (10), Penso ve arkadaşlarının çalışmasında %2,3 (11), Hanson ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları çalışmada %3,1 (12) ve Henry ve Miller'in bildirilerinde ise %4 olarak verilmektedir (13). Ayrıca bu çalışmaların hepsinde farklı oranlarda olmakla birlikte erken amniosentez olgularında amniotik sıvı sızıntısı, vaginal kanama, ve kasıklarda kramp tarzı ağrının oluşumunda artış olduğu bildirilmektedir (11-13). Farklı çalışmaçılara göre erken amniosentezde fetal kayıp oranları Tablo 2'de topluca sunulmuştur.

Nicolaides ve arkadaşları tarafından 1994 yılında gebeliğin 10-13. haftalarında yapılan randomize kontrollü çalışmada, işlem öncesi vaginal kanaması olan gebelerde daha yüksek oranda olmak üzere EAS grubunda %5,3 olarak tesbit edilmiştir. Fetal kayıpların çoğunluğunun işlem sonrası iki hafta içinde oluştuğu bildirilmektedir. Bu çalışmada diğer çalışmalarla aynı doğrultuda EAS olgularında talipes insidensi %1,63 olarak verilmektedir (14).

Tablo 2. Erken Amniosentezde Fetal Kayıp Oranları

Çalışmacı ve Olu Sayısı	Gebelik Haftası	Fetal Kayıp Total %
Elejelda ve ark 1990	11-14	2,5
Penso ve ark 1990	11-14	3,1
Henson ve ark 1992	10-12	2,9
Henry-Miller 1992	11-14	4,0
Nicolaides ve ark 1994	10-13	5,3
Kanada grubu 1998	11-14	7,6

Kanada çalışma grubu tarafından 1998'de yapılan araştırmada erken AS'de total fetal kayıp riski %7,6, midtrimester AS de %5,9 oranında bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada talipes ekinovarus oranın EAS'de MAS'ye göre anlamlı derecede artmış olduğu ve ayrıca işleme sonrası amniotik sıvı sızıntı yada membran yırtılması oluşumunda EAS olgularında bariz bir artış olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan amniotik membran yırtılmasının talipes oluşma riskini artırdığı belirlenmiştir. Amniosentez sonrası amniotik sıvı kaçığı görülen olguların %15'inde talipes deformitesinin geliştiği tesbit edilmiştir (15, Tablo 3-4). Bir grup araştırcı Kanada grubunun saptadığı fetal kayıp oranını yüksek bulurken kendi çalışma gruplarında da işlem sonrası iki hafta içinde fetal kayıp riskindeki artışın EAS'de anlamlı olduğunu ve diğer komplikasyonlar bakımından EAS ve MAS arasında anlamlı bir farkın olmadığını bildirmektedirler (16, Tablo 5).

Tablo 3: Erken AS - 2. Trimester AS Komplikasyonları Kıyaslaması(15)

Fetal Komplikasyonlar	Erken AS <14GH %	2.Trimester AS >15 GH %
Spontan abortus <20GH	5,6*	2,9
Canlı doğum	92,1	93,1
Neonatal ölüm	3,9	2,4
Anomali Talipes	1,3*	0,1

(* İstatistiksel olarak anlamlı)

Tablo 4. Erken AS ve 2.Trimester AS'de İşleme Bağlı Komplikasyonlar(15)

İşleme Bağlı Komplikasyonlar	Erken AS <14GH,n: 1916 %	2.Trimester AS >15 GH,n:1775 %
İlk denemedede başarı	96,9*	99,6
Multiple iğne giriş	5,4*	2,1
Amniotik sıvı sızıntısı <22 GH	3,5*	1,7
>22 GH	1,1	0,7

(* İstatistiksel olarak anlamlı)

Tablo 5. Erken AS ve 2. Trimestir AS'de İşlem Sonrası Komplikasyonlar(16)

AS Sonrası Komplikasyonlar	Erken AS 11-14 GH n:2966	2.Trimestir AS 15-20GH n:1802
Abortus (14 gün içinde %)	2.92*	0.47
Abortus (28 haftadan önce %)	0.86	0.81
Ayak - kalça dislokasyonu %	0.46	0.61

(*) İstatistiksel olarak anlamlı

Bu çalışmaların ışığında erken amniosentezin ikinci trimester amniosenteze göre fetusa etkileri bakımından daha riskli olduğu görülmektedir.

AMNİOSENTEZ KOMPLİKASYONLARI

Amniosenteze bağlı komplikasyonların bir bölümü işlem esnasında, diğer bir bölüm de işlem sonrası günlerde ortaya çıkmaktadır.

İşlem Esnasında Oluşan Komplikasyonlar

1- *Membran ayırması (Membran tenting)*: Amniotik zarın iğne girişi esnasında amniotik membranın iğne ucunun itmesi sonucu uterus duvarından ayrılmıştır. Başarısız işlemlerin ve buna bağlı olarak multipl iğne girişinin en sık nedenidir.

2- *Multipl iğne girişi* : Erken amniosentezde daha sık görülmektedir. Girişim yapan hekimin deneymi ile yakından ilgilidir. Amerikan amniosentez ulusal çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada mid-trimester amniosentezde iğne girişi ikiden fazla olduğu takdirde spontan abortus ve ölü doğum görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (17,18). Bir den fazla iğne girişi olduğu takdirde plasenta zedelenmesi nedeniyle amniotik kese içine kanama olma olasılığı da artmaktadır. Bu komplikasyon abortus olasılığını artırmaktadır.

3-*Amniotik sıvı içine kanama olması*: Kanama anne, fetal ya da hem anne ve fetal kaynaklı olabilir. Girişim sırasında ultrason kullanımı sayesinde olabildiğince azalmıştır. Anneye ait kontaminasyon daha sık görülmektedir. Bu yüzden işlemin başında alınan 2cc'lik kısım atılmalıdır. Amniotik sıvı içine kanama fetal kaynaklı olduğu takdirde spontan abortus riskinin %14.3 oranında artmış olduğu bildirilmektedir(19,18).

4-*Feto-Maternal transfüzyon (FMT)*: Komplikasyon oluşmayan amniosentez olgularında Rh faktörü izo-immunizasyonunun %11 civarında olduğu bildirilmektedir (20). Feto-maternal transfüzyon olup olmadığı anne kanında alfa-fetoprotein (AFP) tayini ya da "Kleihauer-Betke" testi ile fetal eritrositlerin belirlenmesi sonucu anlaşılmaktadır. Amniosentezi takiben feto-maternal transfüzyon nedeniyle anne serumunda AFP'nin

yükseldiği ilk defa Zipursky ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (21). Anne serum AFP'nin FMT tayininde Kleihauer-Betke testinden daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, aynı olgu grubunda AFP ile %7.02 oranında, Kleihauer-Betke testi ile %1.8 oranında FMT olduğu saptanmıştır (22). Amniosentez sonrası yüksek anne serum AFP olgularının çoğullığında plasenta yerleşiminin anteriyor olduğu ve spontan abortus oranının arttığı saptanmıştır. Mennuti ve arkadaşları anteriyor plasenta olgularında girişim sonrası anne serum AFP yükselmesi durumunda abortus oranının %14, AFP'nin yükselmemesi halinde abortus oranının %1 olduğu bildirilmektedir (23). Tabor ve arkadaşlarının çalışmada Rh izoimmunizasyon oranının kontrol grundan farklı olmadığı belirlenmiştir (7).

Anneye Ait Komplikasyonlar

Amniosentezde anneye ait risk ve komplikasyonlar oldukça azdır. Maternal enfeksiyon, viseral organların perforasyonu, büyük damar yırtılmaları, amnios sıvısı embolisi ve Rh sensitizasyonu anneye görülebilen komplikasyonlardır. Amnios sıvısı embolisi üçüncü trimesterdeki bir polihidramnios olgusunda amniosentezle yapılan direnaj sonrasında görülmüştür (24). Crane, çok sayıda çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda, amniosentez sonrası enfeksiyon görülmesi olasılığının 8000/1 olduğunu bildirmektedir (25).

Enfeksiyon dışında, girişim sonrası kasıklarda kramp tarzında ağrılar ve bazan lekelenme tarzında geçici kanamalar görülebilir.

Fetal Komplikasyonlar

1-Fetal kayıp ya da abortus

Fetal komplikasyonların başında abortus ya da erken doğum nedeniyle oluşan fetal kayıplar gelmektedir. Fetal kayıpların çoğulğunda bir neden bulunamaz iken yapılan fetal otosilerde de bir fetal patoloji de saptanamamaktadır. Bu idiopatik nedenler dışında intraamniotik enfeksiyon ya da doğrudan fetus ve eklerinin zarar görmesi sonucu fetal kayıpların olabileceği düşünülmektedir. Gray ve arkadaşlarının kiyaslamalı çalışmada amniosentez sonrası amniotik sıvıda mikoplazma kültür pozitif olan olgularda spontan abortus oranının %75, kültür negatif olgularda %1.2 olduğu bildirilmektedir (26).

Erken AS ve mid AS'de görülen fetal kayıp oranları yukarıda ilgili bölgelerde açıklanmıştır. Ancak bugün için ikinci trimester amniosentezde işlemeye bağlı fetal kayıp oranı %1 olarak kabul edilmektedir (7, Tablo 1).

2- *Talipes ekinovarus*; Neonatal dönemde ortopedik doğumsal anomalilerin artmış olduğu

gözlenmiştir. Talipes ekinovarus deformitesinin erken amniosentez olgularında Nicolaides ve arkadaşları %1.63 (14), Danimarka grubu %1.7 (27) ve Kanada grubu %1.3 (15) oranında artmış olduğunu bildirmektedirler (Tablo 1,3).

3-RDS/Pnömoni; Tabor ve arkadaşları amniosentez grubu yenidoğanlarında respiratory distress sendromu ve pnömoni insidensinin %1.8 oranında artmış olduğu göstermişlerdir (7, Tablo 1). İngiliz Çalışma Grubunda amniosentez olgularında kontrol grubuna kıyasla RDS'nin % 1.27 oranında artmış olduğunu bildirmektedirler (28).

4-Fetal yaralanmalar; Deneyimli ellerde sık görülmeyen bir komplikasyondur. Ultrason altında kontrollü yapılmasına rağmen basit cilt, toraks, göz kapağı, göz küresi, ekstremite ve beyin yaralanmaları tek tek olgu bildirileri halinde sunulmaktadır (18).

Amniotik sıvı sızıntısı

Genetik amniosentez sonrası 48 saat içinde amniotik sıvı volümü azalmasına neden olan sıvı sızıntısı olguların %1-2'sinde görülmektedir (18). Kronik sıvı sızıntısı nadiren görülmektedir. CVS olgularına göre erken AS de daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Tabor ve arkadaşları ikinci trimester AS'de amniotik sıvı sızıntısı oranını %3, erken AS de Kanada çalışma grubu % 3.5 ve Danimarka grubu %4.4 olarak bulmuşlardır (7,15,27, Tablo 4). Amniotik sıvı kaçağı olan olgularda talipes ekinovarus olma ihtimali arttığı gibi fetal kayıp riski de artmaktadır.

Hücre kültüründe üreme yetersizliği

Gebeliğin 10. haftasından önce yapılan amniosentezlerde hücre kültürü başarısızlık oranı artmaktadır. Kennerknecht ve arkadaşları, 7-10. gebelik haftalarında alınan amnios sıvısının %40'ında hücre kültürünün başarısız kaldığı saptamışlardır (9). Nicolaides ve arkadaşları hücre kültür başarısızlığının gebelik yaşı arttıkça azaldığını göstermiştir. Çalışmada 10. gebelik haftasından önce başarısızlık oranı %5.26 iken, 12. haftada %1.19 ve 13. haftada %0 olarak tespit etmişlerdir (14). Diğer çalışmalar da bu bilgileri doğrular niteliktedirler.

Komplikasyon Oluşumunu Etkileyen Faktörler

Söz konusu edilecek olan faktörler erken AS'de ve midtrimester AS'de etkilerini farklı derecede göstererek komplikasyon oluşumunu etkilemektedirler.

1-Gebelik yaşı: Gebelik yaşı küçüldükçe fetal kayıp oranı artmaktadır. Gebeliğin 6. haftasına kadar abortus oranı %15 civarındadır. Gebeliğin 10-14. haftaları arasında abortus prevalansının %3 ol-

duğu belirlenmiştir. Abortus oranı gebelik yaşı ilerledikçe azalırken, anne yaşı ilerledikçe artmaktadır. Ayrıca düşüklerin nedenleri arasında % 50 oranında kromozom anomalileri yer almaktadır (29). Bu bilgiler doğrultusunda genetik amaçlı amniosentezi erken gebelik haftalarında yapmanın anlamını azaltmaktadır. Zira kromozom anomalisi taşıyan fetuslar doğal seleksiyonla zaten atılmaktadır. Erken gebelik haftalarında amniosentez yapıldığında artmış abortus riski daha da artırmaktadır.

2-Kullanılan iğne: Amniosentezde 19-20 numaralı iğnelere kulnilmalıdır. İğne kalınlığı arttığı takdirde fetal kayıp riskinin arttığı bildirilmektedir (17,18).

3-Alınan sıvı miktarı: Günümüzde amniosentez sonrası ilk çekilen 0.5-1 cc'lik kısım atıldıktan sonra gebelik haftası başına 1cc amniotik sıvı alınması önerilmektedir. Alınan sıvı volümünün fetal kayıp riski ile ilişkili olmadığı, buna karşın neonatal komplikasyonların artışını etkilediği belirtilmektedir (7,18).

4-Ultrason kullanımı: Ultrasonografi izlemi altında yapılan amniosentezlerde çoğul iğne girişinin, amniotik sıvı içine kanamanın ve plasenta zedelenmesinin azalması sonucu komplikasyonların da azaldığı gözlenmektedir.

5-Operatif teknik: Burada işlemi yapan hekimin ultrason kullanımını ve ultrason altında iğneyi takip edebilmesi önem kazanmaktadır. Böylece çoğul iğne giriş, işlemde yetersizlik gibi komplikasyonlar aza inmektedir. Transvaginal amniosentez ultrasondan daha fazla yararlanmak için erken gebelik hafırlarında yapılmıştır. Transabdominal amniosenteze, CVS ve midtrimester amniosentez kıyaslandığında fetal kayıp riskinin transvaginal amniosentez olgularında anlamlı derecede artmış olduğu (%3.2) saptanmıştır (30).

6-Rengi bozulmuş amnios sıvısı: Kahverengi ve yeşilimsi renkte amniotik sıvı sıklıkla mid-trimester amniosentezde rastlanılan bir durumdur. Renk bozulmasının mekonyum ya da daha önceden olmuş kanamadan kaynaklanmaktadır. Hücre kültürü üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (18). Böyle amniotik sıvı örneği alınan olgularda mikoplazma ve üreaplazma enfeksiyonlarının artmış olduğu ve buna bağlı olarak da fetal kayıp riskinin yükseldiği belirlenmiştir (26). Rengi koyulaşmış amniotik sıvı, fetal kayıp riskinde artışın belirtisi olarak kabul edilmektedir (7,18).

7-Alfa fetoprotein yüksekliği: İşlem öncesi AFP yüksek olan olgularda abortus ihtimali artmaktadır. Maternal AFP yüksekliğinin rengi koyulaşmış (kahverengi -yeşil) amniotik sıvı ile birlikte olması halinin kötü прогноз belirtisi olduğu bildirilmektedir (31). Yukarda belirtildiği gibi işlem sonrası maternal AFP artışı girişim esnasında komplikasyonu göster-

mektedir. Bu yüzden işlem sonrası AFP yükselen olgularda fetal kayıp oranı artmaktadır (23).

KORİYON VİLLUS BIOPSİSİ (CVS)

İlk defa Hahneman ve Mohr tarafından 1968'de histeroskop yardımıyla uygulanarak koriyon hücrelerden kültür yapılabileceği gösterilmiştir. Ancak olguların yarısında abortus meydana gelmiştir (32). Daha sonraki denemeler de bu doğrultuda olunca CVS yerine amniosentez uygulamasına öncelik verilmiştir. 1980'li yıllarda real-time ultrasonun kullanıma girmesiyle CVS çalışmaları yeniden ön plana çıkmaya başlamıştır. Kazy ve arkadaşları 1982'de ultrasonografi rehberliğinde transservikal CVS uygulamışlardır (33). Young ve arkadaşlarının 1991'de amniosenteze kıyaslamalı olarak geniş vaka serisi üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda CVS'nin amniosentez kadar güvenli bir yöntem olduğunu bildirmiştirlerdir (34). Önceleri daha çok CVS için transservikal yol seçilirken günümüzde transabdominal yolun uygulanması kolay olduğundan daha sık kullanılır hale gelmiştir. Brambati ve arkadaşları transservikal ve transabdominal CVS olgularını kıyaslamaları sonucunda işlem başarısı ve komplikasyon bakımından önemli farklılıkların olmadığını görmüştür (35). Smidt-Jensen ve arkadaşları fetal kayıp riskini transservikal yaklaşımında %2.5, transabdominal yaklaşımında %2.3 olarak bulmuşlardır ve aradaki farkın anlamsız olduğunu saptamışlardır (36). CVS yönteminin seçiminde plasenta yerleşim yeri yol gösterici olmaktadır. Tabii ki hekimin kendi deneyimi daha da önemli olmaktadır.

Korion frondosum ultrasonografik olarak 9. gebelik haftasında daha iyi görünür hale geldiğinden CVS'nin daha erken gebelik haftalarında yapılabilmeme olanağını kısıtlamaktadır. Onuncu gebelik haftasından önce yapılan CVS olgularında oromandibular hipogenezi ve ekstremité ucu amputasyonlarının görüldüğü belirlenmiştir. Bu husus günümüzde CVS'in gebelikin 10. haftasından sonra uygulanması konusunda kabul görmesinin nedeni olmuştur. CVS ve erken amniosentezde belirgin avantaj ve dezavantajlar Nicolaides ve rakadaşlarının çalışmalarına göre Tablo 6'da sunulmuştur.

KOMPLİKASYONLAR

Fetal Komplikasyonlar

1- Fetal kayıp ya da abortus

CVS'de işleme bağlı fetal kayıp oranları değişik merkezlerin çalışmalarına göre %1.3-5 arasında değişim göstermektedirler (37). İşlem sonrası tamamlanamayan gebeliklerin oranına bakılarak fetal kayıplar değerlendirildiği zaman, bu oranlar daha yüksek olarak bulunmaktadır. "Medical Research

Tablo- 6: Erken Amniosentez ve CVS Girişimlerinin Kıyaslanması (14)

	Erken AS % N=731	CVS % N=570
Girişim Başarısı	10	99.3
İlk Denemedede	98.2	96.3
2. Denemedede	1.8	3.0
Test tekrarı ihfiyacı	2.5	2.5
Başarısız kültür	2.3	0.5
Mozaisizm	0.1	1.2
Anne doku bulaşması	0	0.7

Council" grubunun çok merkezli çalışmalarında CVS ve amniosentez sonrası tamamlanan gebeliklerin CVS'de %86, amniosentezde %91 olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre ilk trimesterde CVS'in amniosenteze göre gebeliğin devam şansını %4,6 oranında azalttığı görülmüştür (38). Tablo 7'da ilk trimester CVS ile ikinci trimester amniosentez olgularında total fetal kayıp (işleme bağlı + sonlandırma+intrauterin fetal ölüm) oranları topluça sunulmuştur (6). Daha sonra yapılan çalışmalarda erken amniosentez ile CVS arasındaki komplikasyon farklılıklarını araştırılmıştır. Nicolaides ve arkadaşları 10-13. gebelik haftalarında yaptıkları girişimler sonrasında CVS grubunda işleme bağlı fetal kayıp oranı %2.3, EAS'de %5.3 olarak tesbit edilmiştir (14). Shulman ve arkadaşları abortus orının CVS'de %2.1, erken amniosentezde %3.8 olduğunu, diğer komplikasyonlar bakımından önemli bir farklılığın olmadığını bildirmektedirler (39). Danimarkalı bir grup araştıracı fetal kayıp oranlarını CVS'de %4.8, E AS de % 5.4 olarak vermektedirler (27). Erken amniosentez olguları ile CVS olgularında fetal kayıp oranları Tablo 8'de sunulmuştur.

2-Fetal Ortopedik Anomaliler

Gebeliğin 9. haftasından önce yapılan CVS olgularında fetal ortopedik anomalilerin görüldüğü 1991'de Firth ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 289 olguya kapsayan CVS serilerinde 5 olguda genel populasyonda görülmeye mutad olmayan anomalilerden oro-mandibular hipogenezi ve terminal transvers limb reduction defektlere saptanmıştır (41). Daha sonraki çalışmalarında gebelik yaşı azaldıkça CVS ile oromandibular -limb hipogenezi ara-

Tablo 7. CVS ve Mid AS Olgularında Total Fetal Kayıp Oranları

Çalışma Grubu	CVS %	Amnio %
MRC 1991	14	9
Kanada 1992	7.6	7.1
Danimarka 1992	6.3	7
Finlandiya 1993	7.8	8.3

Tablo 8. Erken Amniosentez ve CVS Olgularında Fetal Kayıp Oranları

Çalışmacı ve Yıl	GH	CVS %	EAS %
Nicolaides (İngiltere)	1994	10-13	2.3
Shulman (ABD)	1994	10-13	2.1
Sundberg (Danimarka)	1997	11-13	4.8
			5.4

sindaki ilişkin barizleştiğini doğrulamıştır. Gebelik yaşı 10. haftadan geriye doğru azaldıkça ekstremite amputasyonunun proksimalden distale ve hatta tüm ekstremite kaybına gittiği tespit edilmiştir (6,42). Bu tip anomalilerin normal populasyonda görülme insidensi 10.000 gebelikte 1.8 iken CVS olgularında 200-1000 gebelikte 1 düzeyine indiği, bir başka anlamda CVS'in anomali riskini % 1 oranında artırdığı görüşüne varılmıştır. CVS esnasında ve sonrasında oluşan plasental tromboz, fetal embolizasyon ve ortaya çıkan vazoaktif maddelerin ilgili organ dolaşımını etkilemesi sonucu ekstremite anomalilerine sebep olabileceği gösterilmiştir. Ekstremite amputasyon riski nedeniyle CVS yapılması zamanının 11. gebelik haftasından sonra olması gerektiği hususunda genel uzlaşı sağlanmıştır (6,43).

3-Yenidoğan Dönemi Komplikasyonları

Amniosentez sonrası yeni doğanlarda RDS ve pnömoni oranında artış görülmeye karın CVS yapılan olgularda yenidoğan döneminde bir komplikasyon saptanmamıştır (43).

4-Hücre Kültüründe Mozaizizm

Korion villus biopsi hücre kültürlerinde, fetus karyotipinin normal olmasına karşın %0.8-3 oranında mozaizizm tespit edilmektedir. Direk preparasyonlarda uzun hücre kültürlerine göre iki kat daha fazla görülmektedir (39,43). Plasental mozaizizm durumunda fetal karyotipin büyük bir olasılıkla normal olduğu görülmüştür. Ancak plasental mozaizizm olgularında fetal kayıp ve intrauterin gelişme geriliği görülmeye oranlarında bir artış olduğu gözlenmiştir. Johnson ve arkadaşları plasental mozaizizm olgularında % 16.7 oranında fetal kayıp riskinin olduğunu bildirmektedirler (44). Mozaizizm ile bir başka önemli beraberlik gelişme geriliği arasında olduğu görülmüştür (45). Plasental mozaizizmde fetal karyotip normal ise hasta, gebeligin 1. trimesterinde fetal kayıp riski ve 2. trimesterde gelişme geriliği bakımından izlenmelidir.

İşlem Esnasında Oluşan Komplikasyonlar

1-Membran Yırtılması: Ultrason altında yapılan işlemlerde bu komplikasyon oldukça az oranda görülmektedir. Doğal olarak burada opretörün deneyimi önem kazanmaktadır.

2-Feto-Maternal Transfüzyon (FMT): İşlem es-

nasında fetal kanın anne kanına karışma ihtimali bulunmaktadır. Rh negatif annelere izoimmunizasyonu önlemek için Anti-D gama globulin yapılmalıdır.

3-Enfeksiyon: CVS sonrası enfeksiyon riski oldukça düşüktür. Birçok çalışmada 20. gebelik haftası öncesinde yapılan CVS'lerde enfeksiyon görülmeye oranının %0.3-0.08 olduğu belirlenmiştir (43).

4-Kanama: Transabdominal girişimlerden sonra vaginal kanama ihtimalinin %1'in altında olduğu belirlenmiştir. Transservikal girişimlerde kanama oranı daha yüksek olmaktadır. Ancak bu kanamalar çoğunlukla lekelenme tarzındadır (43). Girişimi yapan hekimin deneyimi az ise plasental yatakdaki desidual damarların zedelenmesi sonucu retroplasental hematoma oluşması görülebilir. İşlem esnasında bu hususa dikkat edilmelidir.

FETAL KAN ÖRNEKLEMESİ (KORDOSENTEZ-FBS)

Kordosentez ile fatal kanın alınma zamanı yazımızın başlangıcında da belirtildiği üzere ikinci trimester sonuna doğru 20-22. gebelik haftalarında mümkün olabilmektedir. Önceleri fetoskopı altında uygulanıyor iken 1983 de Daffos ve arkadaşları ultrasonografi altında kordosentez yapmışlardır (46). Bang ve arkadaşları Rh'lı gebelerde transfüzyon için umbilikal venin intrahepatik kısmına ultrason altında girerek hepatosentez yolu ile fetal kanı elde etmişlerdir (47). 1986 yılında Nicolaides ve arkadaşları hastalara sedatif, tokoliz, antibiotik uygulamadan ve fetal paralizi yapmadan poliklinik şartlarında umbilikal kordona plasental yapışma yerinden girerek fetal kan örneklemesinin daha kolay uygulanabilir bir girişim olduğunu göstermişlerdir (48). Genetik tanı için FBS, günümüzde geç bavurulan ya da daha önce yapılan girişimlerde başarısızlık olan olgulara 2.trimester sonunda yapılmaktadır.

KOMPLİKASYONLAR

Fetal Komplikasyonlar

Fetal komplikasyonlarının oluşmasında hekimin deneyimi çok önem taşımaktadır.

1-Fetal Kayıplar

Fetal kan örneklemesinde fetal ölüm ya da düşük riski uygulama endikasyonlarına ve önemli ölçüde hekimin deneyimine bağlı olarak değişim göstermektedir. Gelişme geriliği, hidrops fetalis ve fetal anomaliler bulunan olgularda fetal kayıp oranı daha yüksek olmaktadır. Maxwell ve arkadaşları 1991 yılında kromozom anomalisi nedeniyle sonlandırılan gebelikler dışında kalan gebe grubunda FBS sonrası 2 hafta içinde fetal kayıp oranının yapsal anomaliler saptanmayan olgularda %1, anomaliler saptanan gebelerde %7, gelişme geriliği olanlarda

%14 ve hidropik fetuslarda %25 olduğunu bildirmektedirler (49). Düşük risk grubundaki olgularda çeşitli çalışma sonuçlarına göre ortalama fetal kayıp oranı %2.7 olarak saptanmıştır (50). Nicolaides ve arkadaşları genetik hastalıkların tanısı amacıyla yapılan FBSL'erde girişim sonrası 2 hafta içinde minor anomalili fetuslarda ölüm oranının %1 olduğunu ve bunlara 4-20 haftalık zaman içerisinde %1 oranında fetal ölüm riskinin eklendiğini tespit etmişlerdir (6). Herhangi bir nedenle hasta fetuslar girişimden daha fazla etkilenmeyecektir ve bu fetus grubunda kayıplar artmaktadır. Hepatosentez ve kardiosentez sonrası fetal ölüm riski daha da artmaktadır (51).

2-Kordondan Kanama

Sık görülen bir komplikasyondur. Olguların %42-53'ünde görülebilir. Kanama kullanılan ignenin kalınlığı ve hekimin deneyimi ile yakından ilgilidir. Kanamaların %97'si 60 dakika içinde durmaktadır. Erken gebelikte daha sık oluşmaktadır ve aynı zamanda fetal prognosu erken gebelikte daha fazla etkilemektedirler (50,51).

3-Kordon Hematomu

Kanamadan sonra ikinci sırada sıklıkta görülen, öldürücü bir komplikasyondur. Hematom girişim sonrası 1 saat ile 20 haftalık bir zaman sürecinde gelişebilmektedir. Herhangi bir ön belirtisi bulunmamaktadır. Doppler incelemesi de yararsızdır. Ancak hematom oluştuktan sonra ultrasonografik olarak hipoekogenik bir alan olarak saptanmaktadır (50,51).

4-Fetal Bradikardi

Sıklıkla gelişme geriliği ve kronik fetal hipoksi olgularında rastlanır. Umbilikal vene girilmesinden daha çok umbilikal artere girildiğinde daha sık olmaktadır. Geçici fetal bradikardi vazo-vagal refleks sonucu olguların %3.1-12'inde görülmektedir. Bu oran gelişme geriliği olgularında daha da artmaktadır (50,51).

5-Feto-Maternal Kanama

Anterior plasenta nedeniyle transplasenter yapılan girişimler sonrası sık görülür. Böyle olguların yaklaşık %40'ında FMT saptanmıştır. İntrauterin transfüzyon yapılan olgularda bu oranın %65.6 olduğu görülmüştür (50). Anne kanında alfa feto protein yükselmesi FMT'nin iyi göstregesidir.

7-Erken Doğum

Kordosentez yapılan olguların yaklaşık %7'sinde düzensiz uterin kontraksiyonlar saptanır. Ancak düşük riskli gebeliklerde erken doğum oranını artırmadığı kabul edilmektedir (51).

SONUÇ

Risk grubundaki anneyi kuşkulardan kurtarmak ve gerekiğinde gebeligin sonlandırılması risklerini aza indirmek için, genetik tanı girişimlerinin önce-

likli amacı fetal kromozom anomalilerini olabildiğince gebeliğin erken dönemlerinde saptamaya yönelikdir.

Bu girişimlerin hangi gebelik haftalarında yapılabileceği konusunda iki önemli husus karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan birincisi gebelikte invazif girişimlerin ne kadar erken haftada yapılabileceği ve teknik olarak yapılabilese bile karyotipi normal fetuslar üzerinde bu girişimlerin nasıl bir etki göstereceğidir. Diğer husus, gebeliğin erken haftalarında birinci trimesterde kromozom anomali olan fetuslarda daha yüksek olmak üzere doğal olarak fetal kayıp riskinin artmış olmasıdır. Amacımız kromozom anomali olan fetusları belirleyerek gebeliği sonlandırmak olduğuna göre gebeliği kendi haline bırakırsak zaten birinci trimesterde doğa bizim yapmak istediğimizi önemli ölçüde yerine getirmektedir.

Gebeliğin birinci trimestreinde teknik olarak fetal kan örneklemesi dışında CVS ve amniosentez genetik tanı için yapılan girişimlerdir. Korion frondosum gebeliğin 9. haftasından itibaren ultrasonografik olarak görünür hale geldiği için CVS'in en erken 9. haftadan itibaren yapılabilmesi imkan dahilinde girmektedir. Amniotik kese gebeliğin 6. hafatasından sonra görünür hale geldiğine göre erken amniosentez (EAS) 7. gebelik haftasında yapılabılır olmaktadır. Bu noktada birinci trimester tanı yöntemi olarak CVS ve EAS arasında hangi gebelik hafatasında hangi işlemin öncelikli olarak yapılması tartışması karşımıza çıkmaktadır. Girişim zamanı ve yöntem önceliğinin saptanmasında girişimlerin komplikasyonları belirleyici olmaktadır.

Gebeliğin 10. haftasından önce yapılan CVS'lerde fetal kayıp riski ve limb reduction defekt oluşma riskinde artış olması CVS girişimlerinin gebeliğin 11. haftasından sonra yapılması husunda uzlaşma sağlamıştır. Diğer taraftan 12. gebelik haftasından önce yapılan erken AS'de fetal kayıp riski yanında hücre kültürü üremesinde yetersizlik olduğundan bu girişimin de 12. gebelik haftasından sonra yapılması kabul görmüştür. Gelinen bu noktada CVS ile EAS arasında hangisinin tercih edilmesi gerekiği sorusu ortaya çıkmıştır.

Gebeliğin 1. trimestreinde yapılan CVS'in kendine özgü iki önemli sorunu bulunmaktadır. Bunlardan birincisi hücre kültürü üremesi sonrasında %1-3 arasında bir oranda plasental mozaizm görülmektedir. Bu sonuç tanı için ikinci bir girişim (AS ya da FBS) yapılmasını gündeme getirmektedir. Böyle bir durumda gebe için sıkıntılı artmaktadır. Aynı zamanda grişimlere bağlı fetal kayıp riski de artmaktadır. Diğer sorun limb reduction defekt oluşma ihtimalidir. Her ne kadar bu olasılık çok yüksek değilse de düşünülmesi gereken bir husus olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı gebeliğin 12. haf-

tasından sonra CVS yerine EAS yapılmıştır. CVS ve EAS girişimlerine bağlı olarak oluşan fetal kayıp riski oranına bakıldığında çeşitli çalışmalarla farklı oranlar olmasına karşın genel olarak EAS olgularında fetal kayıp riskinin arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda talipes ekinovarus (%1.63) ve neonatal dönemde RDS/pnömoni insidensinde de artış saptanmıştır.

Eğer yapılacak antenatal tanı için CVS ve EAS'ın özel bir yeri yok ise sadece fetal karyotip tayini yapılacaksa birinci trimesterde iki girişimin birbirine üstün tarafı bulunmaktadır. Diğer taraftan erken girişimler yerine midtrimester amniocentez tercih edildiğinde doğal seleksiyona da fırsat verilmiş olacaktır. Erken AS'de mevcut olan artmış olan fetal kayıp ve talipes oranı mid-trimester amniocentezde azalmaktadır. Fetal kayıp oranı %1 düzeyine düşmektedir. Ancak diğer oluşması muhtemel komplikasyonlar ile birlikte neonatal RDS/pnömoni riskinde değişim olmamaktadır.

Sonuç olarak, genetik tanı amaçlı girişim seçimi ve zamanlamasını etkileyen en önemli etkenin girişimin gebelik haftasına göre oluşturabileceği komplikasyonlardır. Aynı zamanda hastanın başvuru gebelik haftası da girişim seçimi konusunda yönlendirici olmaktadır. Komplikasyonsuz hiç bir işlem bulunmamaktadır. Bu husus göz önüne alındığında hastanın bulunduğu gebelik haftasına göre girişimin muhtemel sonuçları değerlendirmek suretiyle hasta için en az riski olan girişimin seçilmesi gereği ortaya çıkmaktadır. Girişim risklerinin en aza indirilmesinde hekim deneyimi de çok önemli olduğuna göre, hekim hastaya yaklaşırken kendi deneyimini göz önüne almalı ve en iyi bildiği teknigi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Fucsh F, Riis P: Antenatal sex determination. *Nature* 177: 330 1956
- Jeffcoate TNA, Fliegner JHR, Russel SH, et al : Diagnosis of adrenogenital syndrome before birth. *Lancet* 2: 553 1965
- Steele MW, Breg WR Jr: Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1: 383 1966
- Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T: Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 2:220 1968 Letter
- Ager RP, Oliver RW. In The risks of mid-trimester amniocentesis, being a comparative, analytical review of the major clinical studies. Salford 197 p 1986
- Sebire NJ,Kaisenberg C von, Nicolaides KH: Diagnostic techniques. In Snijders RJM, Nicolaides KH .Eds, Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. London, The Parthenon Publishing Group, 157-170 1996
- Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low risk women. *Lancet* 1: 1287-1293 1986
- Holzgreve W,Westendorp J, Tercanlı S: First trimester ultrasound. In Evans MI ed Reproductive risks and prenatal diagnosis. California, Appleton&lange, 122-1992
- Kennerknecht I, Bauer-Aubel S, Grab D, et al: First trimester amniocentesis between the seventh and 13 th weeks; Evaluation of the earliest possible genetic diagnosis. *Prenat Diagn* 12:595 1992
- Elejalde BR, Elejalde MM, Acuna JM et al: Prospective study of amniocentesis performed between 9 and 16 weeks of gestation; Its feasibility, risks, complications and use in early genetic prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 35: 188 1990
- Penso CA, Sandstorm MM, Garber MF, et al: Early amniocentesis; Report of 407 cases with neonatal follow-up. *Obstet Gynecol* 76: 1032 1990
- Hanson FW, Tennant F, Hune S et al: Early amniocentesis: Outcome, risks and technical problems at < 12.8 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1707 1992
- Henry GP, Miller WA: Early amniocentesis. *J Reprod Med* 37:396 1992
- Nicolaides KH, Brizot M, Patel F, Snijders RJ: Comparison of Chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet* 344: 435-439 1994
- The Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) group: Randomise trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 351: 242-248 1998
- Eiben B, Hammans W, Goebel R, Epplen JT: Safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 351: 1435 1998
- NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group: Mid-trimester amniocentesis for prenatal diagnosis, safety and accuracy *JAMA* 236:1471 1976
- Romero R, Gonçalves LF, Ghezzi F, Gomez R, Cohen J, Mazor M: Amniocentesis. In Fleicher AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R eds Sonography in Obstetrics and Gynecology, Fifth edition, Prentice -Hall International Inc p: 629-642 1996
- Ron M,Cohen T, Yaffe H et al: The clinical significance of blood-contaminated midtrimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 61: 43 1978
- Tabor A, Jerne D,Bock JE: Incidence of rhesus immunization after genetic amniocentesis. *British Med J* 293 : 533-536 1986
- Zipursky A, Pollock J, Chown B, Israes LG: Transplacental fetal haemorrhage afetr placental injury during delivery or amniocentesis. *Lancet* II:493-498 1963
- Lele AS, Carmody PJ, Hurd ME, et al: Feto-maternal bleeding foolowing diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 60: 60 1982
- Mennuti MT, Brummond W, Cromleholme WR et al: Fetal-maternal bleeding associated with genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 55: 48-54 1980
- Dodgson J, Martin J, Boswel J, et al: Probable amniotic fluid embolism precipitated by amniocentesis and treated by exchange transfusion. *Br Med J* 294: 1322 1982
- Crane JP: Genetic amniocentesis. In : Studd J (ed) Progress in Obstetrics and Gynaecology. Churchill Livinstone, Edinburgh P 34-46 1983
- Gray DJ Robinson H, Malone J, et al: Adverse outcome in pregnancy folowing amniotic fluid isolation of ureaplasma urealyticum. *Prenat Diag* 12:111-117 1992
- Sundberg K, J Bang, Smidt-Jensen S, Brocks V, et al: Randomise study of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 350: 696-703 1997
- Chayen S: Ed An assesment of hazards of amniocentesis. Report to the Medical Research Council by their Working Party on Amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 85: 1 1978
- Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hilbert L,Nicolaides KH: The prevelance of non-viable pregnancy at 10-13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7: 170-173 1996
- Shalev E, Weiner E, Yanai N , et al: Comparison of first trimester transvaginal amniocentesis with chorionic villus sampling and mid trimester amniocentesis. *Prenat Diagn* 14: 279 1994
- King CR, Prescott G, Pernol M: Significance of meconium in

- midtrimester diagnostic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 132: 667 1978
32. Hahnemann N, Mohr J: Genetic diagnosis in the embryo by means of biopsy from extra embryonic membranes. *Bull Eur Soc Hum Genet* 2: 23 1968
 33. Kazy Z, Rozovsky I, Bakhaeve V: Chorion biopsy in early pregnancy; A method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. *Prenat Diagn* 2: 39-45 1982
 34. Young SR, Shipley CF, Wade RV, et al: Single-center comparison of result of 1000 prenatal diagnosis with chorionic villus sampling of diagnosis with amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 165: 255-263 1991
 35. Brambati B, Oldrini A, Lanzani A: Taransabdominal and transcervical chorionic villus sampling; Efficiency and risk evaluation of 2411 cases. *Am J Med Genet* 35: 160-164 1990
 36. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, et al: Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 340: 1237 1992
 37. Boehm FH, Crane JP: Sonographically guided chorionic villus sampling. In Fleicher AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R eds *Sonography in Obstetrics and Gynecology*, Fifth edition, Prentice -Hall International Inc p 622-628 1996
 38. MRC Working Party on the evaluation of CVS: Medical research council European trial of chorion villus sampling. *Lancet* 337: 1491-1499 1991
 39. Shulman LP, Sherman E, Phillip OP, et al : Amniocentesis performed at 14 Weeks' gestation or earlier: Comparison with first trimester transabdominal chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 83: 543 -548 1994
 40. Halliday JL, Lumley J, Sheffield LJ, Robinson HP, et al: Importance of complete follow-up of spontaneous fetal loss after amniocentesis and chorion villus sampling: *Lancet* 340: 886-890 1992
 41. Firth HV, Body PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, et al: Severe limb abnormalities after chorion villous sampling at 56-66 day's gestation. *Lancet* 337: 762-763 1991
 42. Firth HV, Body PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, et al: Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorion villus sampling. *Lancet* 343 : 1069-1071 1994
 43. Silverman NS, Wapner RJ: Chorionic villus sampling. In Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (Eds) *Prenatal Diagnosis and Screening*. Churchill Livingstone, London, First ed. P : 25 -39 1992
 44. Johnson A, Wapner RJ, Davis GH, et al: Mozaicism in chorionic villus sampling. An association with poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 75: 573-580 1990
 45. Plouffe L, Donahue J: Techniques for early diagnosis of the abnormal fetus. *Clinic In Perinatol* 21:723 -742 1994
 46. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F: A new procedure for blood sampling in utero; Preliminary results of fifty-three cases. *Am J Obstet Gynecol* 146: 985-986 1983
 47. Bang J, Bock JE, Trolle D: Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J* 284: 373-374 1982
 48. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Campbell S: Ultrasound guided sampling of umbilical cord and placental blood to assess fetal wellbeing. *Lancet* 1:1065-1067 1986
 49. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P: Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 892-897 1991
 50. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R: Complication of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1339-1344 1993
 51. Ghidini A, Munoz H, Romero R: Fetal blood sampling. In Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R eds *Sonography in Obstetrics and Gynecology*, Fifth edition, Prentice -Hall International Inc p 659-685 1996

Fetal Cerebral to Umbilical Ratio in Proteinuric Hypertensive Pregnancies

Murat YAYLA, Aslan BİLİCİ, Mustafa ÖZATEŞ, Gökhan BAYHAN, Ömer SATICI
*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum, Radyodiyagnostik, Biyoistatistik Anabilim Dalları
DİYARBAKIR*

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to evaluate the ratio of the middle cerebral artery pulsatility index (MCA PI) to umbilical artery pulsatility index (UA PI) in proteinuric hypertensive pregnancies and to compare its reliability with a control group.

Material and Methods: We evaluated 81 pregnant women representing clinical forms of preeclampsia or eclampsia at the third trimester of pregnancy. Seventy-three cases with no sign of preeclampsia or eclampsia were accepted as controls. Clinical and laboratory characteristics were recorded. Pulse wave color Doppler with 3.5MHz probe was used in the assessments of fetal and maternal circulation. Cerebral to umbilical ratio was obtained by the division of MCA PI to UA PI.

Results: Uterine artery notching, absent end diastolic flow in fetal arteries, intrauterine growth restriction, cesarean section, neonatal morbidity and perinatal mortality were found statistically higher in the study group than controls. Cerebral to umbilical ratio of the hypertensive group was 1.20 ± 0.53 , and was 1.74 ± 0.53 of the control one ($p < 0.001$). Sensitivity, specificity and predictive values of complications were found higher in the combined test than single tests.

Conclusions: Lower values observed at cerebral to umbilical ratio (< 1.2) were significantly associated with complications of proteinuric hypertension at the third trimester of the pregnancy. The cerebral to umbilical ratio may be more useful than umbilical and cerebral evaluations alone in the prediction of these complications.

Key Words: Proteinuric hypertensive pregnancy, Middle cerebral artery pulsatility index, Umbilical artery pulsatility index, Cerebral to umbilical ratio

ÖZET

PROTEİNÜRİK HİPERTANSİF GEBELİKLERDE FETAL SEREBRAL - UMBİLİKAL ORAN

Amaç: Bu çalışmanın amacı proteinürük hipertansif gebeliklerde orta serebral arter pulsatilité indeksi (OSA PI) / umbilikal arter pulsatilité indeksi (UA PI) oranını değerlendirmek ve bu oranın güvenilirliğini kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Yöntem: Gebeliğin üçüncü trimesterinde preeklampsi veya eklampsi tanısı ile izlenen 81 gebe ile, kontrol grubunu oluşturan 73 normal gebe klinik ve laboratuvar özellikler yönünden değerlendirilmeye alındı. Fetal ve maternal dolaşımının Doppler değerlendirmesinde 3.5MHz dupleks prob kullanıldı. Serebral-umbilikal oran OSA PI değerinin UA PI değerine bölünmesi ile elde edildi.

Bulgular: Uterin arterlerde centiklenme, fetal arterlerde diyastol sonu akım yokluğu, intrauterin gelişme kısıtlığı, sezaryen, neonatal morbidite ve perinatal mortalite hipertansif grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Serebral-umbilikal oran hipertansif grupta 1.20 ± 0.53 , kontrol grubunda ise 1.74 ± 0.53 idi. Komplikasyonların saptanmasında duyarlılık, belirginlik ve tahmin serebral-umbilikal oran kullanıldığında daha yüksek bulundu.

Sonuç: Gebeliğin 3. trimesterinde serebral-umbilikal oranda gözlenen düşük değerler (< 1.2) proteinürük hipertansiyonun komplikasyonları ile anlamlı oranda birlikte bulunmaktadır. Bu komplikasyonların önceden tahmininde, serebral-umbilikal oranın kullanımı, serebral veya umbilikal ölçümlein tek tek kullanılmasına göre daha yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Proteinürük hipertansif gebelik, Orta serebral arter pulsatilité indeksi, Umbilikal arter pulsatilité indeksi, Serebral-umbilikal oran

Hypertension is one of the most frequent (5-10%) and most important event in pregnancy. It is associated with high perinatal morbidity and mortality. Techniques to understand and predict this entity are a subject for many studies in obstetrics (1).

Conventional fetal well being tests such as measurement of fetal growth by ultrasound, nonstress or contraction stress tests and biophysical profile are used to assess high risk pregnancies. Recently umbilical artery (UA) Doppler studies are widely used for the prediction of fetal compromise (2).

Evaluation of the cerebral circulation can grant some useful information on this subject (3-6). Because of the discrepancies between Doppler findings of umbilical and middle cerebral artery (MCA) in some circumstances (7-9), detailed Doppler assessments like middle cerebral to umbilical artery ratio (MCA/UA) are proposed for better evaluation (10-12).

The aim of this study was to compare the values of the umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility indices (PI) and the ratio of these indices in proteinuric hypertensive and normal pregnancies, and to evaluate the most accurate diagnostic Doppler index showing concordance with clinical and laboratory findings.

METHODS

A total number of 154 singleton pregnancies ranging between 27 and 41 gestational weeks and without fetal abnormality were evaluated in a cross-sectional study at Dicle University Medical Faculty between 1994-1997 years. Seventy-three uncomplicated pregnancies with a term delivery were used to define the normal group. The study population comprised 81 hypertensive proteinuric pregnant women. Demographic findings such as age, gravidity and parity, clinical findings such as gestational age (weeks of amenorrhoea), hypertension (persistent systolic blood pressure above 140mmHg or diastolic blood pressure above 90mmHg), mode of delivery (vaginal or abdominal), intrauterine growth restriction (IUGR) (birth weight below 10th percentile), low Apgar scores (5th minute: <7), prenatal or early neonatal mortality and morbidity (neonatal intensive care unit for more than 12 hours), laboratory findings such as proteinuria (+ or more, at least two times daily), creatinine, uric acid, hematocrite, hemoglobine levels were all recorded. Twenty-six cases had received antihypertensive treatment (nifedipine ± methyldopa), 5 cases anticonvulsive treatment (magnesium sulfate) and 21 cases both before the Doppler examination in the proteinuric hypertensive group. No medication was done to the control

group. Clinical management was not influenced especially by Doppler results.

The cases were evaluated with duplex Doppler ultrasonography (TOSHIBA SSA-270 and SSH-140A, 3.75 MHz curvilinear transducer). Signals were recorded from the distal part or the proximal ascending branch of the uterine artery by placing the Doppler transducer to 2 to 3 cm medial to the anterior superior iliac spine, a free loop of the umbilical artery, fetal descendent aorta and lateral branch of the circle of Willis at the base of the skull. Notching on uterine arteries was assessed according the description of Schulman et al (13). At least 5 uniform waveforms were observed in fetal rest position. Two of them were traced and the mean value for PI was calculated.

Doppler results such as notching on uterine artery, absent end diastole (AED) in umbilical artery and aorta, averages of UA PI, MCA PI, MCA/UA, laboratory values, incidences of prematurity, IUGR, low Apgar score at the 5th minute, cesarean section rate, neonatal morbidity and perinatal mortality were compared on both group. In the comparison of standard diagnostic tests in hypertensive cases, we used the cutoff value calculated by 1 standard deviation (SD) below (for MCA PI: 1.27; for MCA PI /UA PI: 1.21) or above (for UA PI: 1.24) the mean of the control group. Statistical analysis was performed with the Student's t test for unpaired observations, by Pearson's correlation in relationship and by X² or Fisher's exact test for the differences in the incidence. Statistical significance was defined as a probability value of <0.05.

RESULTS

Clinical, laboratory and demographic findings of 81 proteinuric hypertensive pregnant and of 73 control are shown at the Table 1. Hematocrite and hemoglobine levels were slightly higher in the hypertensive pregnant group than control one. Renal function of the study group showed pathologic features also. Sonographic gestational age and Doppler findings of the groups are shown at the Table 2. Pathologic Doppler findings on uteroplacental and fetal arteries were seen frequently in the proteinuric hypertensive pregnant women. In the study group, both MCA and UA PI averages differed from those of the control. The average of MCA PI was lower, of UA PI was higher in the study group than control group. MCA/UA was low in the study group (Figure 1,2).

The average of the time interval from Doppler investigation to delivery was 4.96±12.32 days in the study group and was 29.56±28.87 days in the control one ($p<0.001$). Delivery characteristics, neonatal findings and outcomes of the groups are

Table 1. Clinical, Laboratory and Demographic Findings of Hypertensive Proteinuric and Control Groups (Mean±SD)

	Hypertensive Group (n = 81)	Control Group (n = 73)	P
Age	28.83 ± 6.45	27.15 ± 4.32	NS
Gravida	4.30 ± 3.36	3.45 ± 2.24	NS
Para	3.31 ± 2.14	2.60 ± 1.90	NS
Systolic BP (mmHg)	153.67 ± 19.02	111.40 ± 9.22	< 0.001
Diastolic BP (mmHg)	96.89 ± 12.25	70.01 ± 8.45	< 0.001
Hematocrite (%)	35.70 ± 5.11	34.34 ± 3.13	< 0.05
Hemoglobin (g/dl)	12.19 ± 2.34	11.39 ± 2.17	< 0.05
Urea (mg/dl)	24.82 ± 14.54	18.90 ± 7.68	< 0.01
Creatinine (mg/dl)	0.98 ± 0.68	0.65 ± 0.18	< 0.001
Uric acid (mg/dl)	6.12 ± 2.39	4.23 ± 0.94	< 0.001

NS : Not Significant

BP: Blood pressure

Table 2. Sonographic Gestational Age and Doppler Findings of Hypertensive Proteinuric Pregnant Women and Controls (Mean±SD)

	Hypertensive Group (n = 81)	Control Group (n = 73)	P
Gestational week	34.29 ± 3.64	34.61 ± 4.14	NS
MCA PI	1.37 ± 0.43	1.69 ± 0.42	< 0.001
UA PI	1.20 ± 0.40	1.03 ± 0.21	< 0.001
MCA/UA	1.20 ± 0.53	1.74 ± 0.53	< 0.001
Uterine artery notching (n)	43	14	< 0.001
Aortic AED (n)	9	0	< 0.01
Umbilical artery AED (n)	7	0	< 0.05

NS : Not Significant

MCA : Middle Cerebral Artery

PI : Pulsatility Index

UA : Umbilical Artery

MCA/UA : Middle Cerebral Artery PI / Umbilical Artery PI Ratio

AED : Absent End Diastole

shown on the Table 3. Birth weights, 5th minute Apgar scores, IUGR, prematurity, cesarean section rate, neonatal morbidity and perinatal mortality were high in the hypertensive proteinuric group. Intrauterine fetal demise was observed in three cases in the study group but none in the control group. In the perinatal mortality group (n:8), abnor-

mal UA PI was found in 87%, abnormal MCA PI in 37% and abnormal MCA /UA in 75% of the cases while their mean of MCA /UA was 0.95 ± 0.23.

In the prediction of clinical complications in proteinuric hypertension, cerebral-umbilical ratio (<1.2) showed the best results when compared with UA PI or MCA PI alone (Table 4).

Table 3. Delivery Characteristics, Neonatal Findings and Perinatal Outcomes of Hypertensive Proteinuric Pregnant Women and Controls (Mean±SD)

	Hypertensive Group (n = 81)	Control Group (n = 73)	P
Birth weight (g)	2407 ± 902	3468 ± 382	< 0.001
Apgar 5th minute	7.38 ± 2.64	9.41 ± 0.85	< 0.001
Apgar 5th minute <7 (n)	25	2	< 0.001
IUGR (n)	19	1	< 0.001
Prematurity (n)	23	-	< 0.001
Cesarean section* (n)	32	10	< 0.01
Neonatal morbidity	16	3	< 0.01
Perinatal mortality	8	-	< 0.01

IUGR : Intra uterine growth restriction

* : Previous cesarean sections excluded

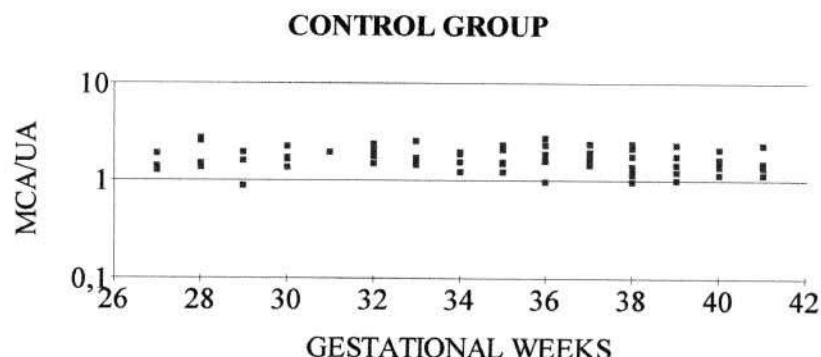


Figure 1: Distribution of the ratio of MCA PI / UA PI in the control group during the third trimester of gestation.

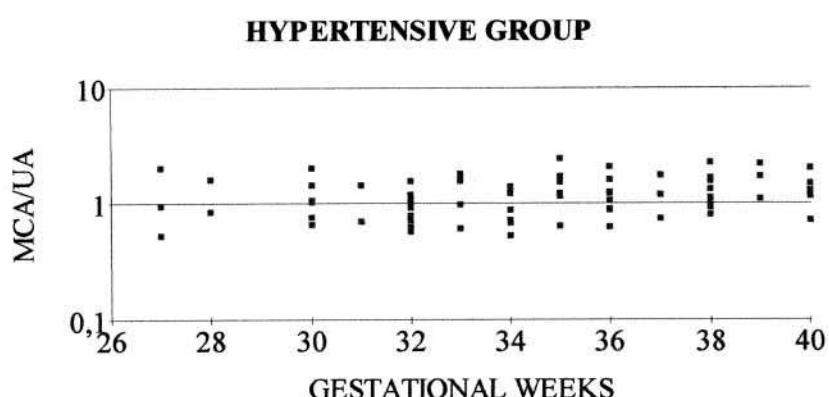


Figure 2: Distribution of the ratio of MCA PI / UA PI in the hypertensive group during the third trimester of gestation.

Table 4. Comparison of Standard Diagnostic Tests in the Prediction of Complications in Hypertensive Proteinuric Pregnancies

	UA PI %	MCA PI %	MCA/UA %
Sensitivity	41	48	57
Specificity	82	82	90
Positive Predictive Value	72	75	87
Negative Predictive Value	56	59	65

DISCUSSION

Proteinuric hypertension in pregnancy (preeclampsia) is one of the leading causes of IUGR and related complications (14). The IUGR fetus has a higher risk for adverse perinatal outcome than normal fetuses and who are constitutionally small. Doppler techniques are widely used for the prediction of these entities (15). The Doppler assessment of the uteroplacental circulation is defined not to be always clinically useful test for predicting preeclampsia or IUGR even in high-risk pregnancies, in the second trimester of the pregnancy (16,17).

But umbilical and middle cerebral artery Doppler findings may give some information while other fetal vessel results are still normal. A systemic disease like preeclampsia or signs of IUGR can be seen after those abnormal results. In severe cases this phenomenon appears as early as 20-24 gestational weeks, but in mild cases it is generally seen after 26-32 gestational weeks (15). In growth restricted fetuses, high PI values on UA and low PI values on MCA have been demonstrated (18). We also found similar results in established cases of preeclampsia or eclampsia (Table 2).

Normal development of the placenta exhibits increased diastolic component on umbilical flow velocity waveforms with advancing gestation. This is the result of decreased placental resistance (19). In placental insufficiency, it is said that the placental resistance is increased (19,20) in the other word, not decreased. In some experimental models it is shown that increased umbilical artery Doppler indices may result from either bradycardia or reduced fetal blood pressure instead of a change only in placental resistance (21-23). This increase is reflected by low diastolic component in umbilical artery spectrum and may be worse by beco-

ming absent or reversed. These fetuses are candidates for neonatal morbidity and mortality. But the umbilical artery Doppler findings are not sufficient to precise the delivery timing alone (15). In our study, absent end diastole in fetal arteries was present in 9 cases and all of them were in the hypertensive group. The positive predictive value for UA PI in the detection of hypertensive cases was 72% with the cutoff value, 1.24.

The middle cerebral artery is the preferred vessel to the assessment of fetal cerebral circulation (24). In the third trimester of the pregnancy, MCA PI decreases gradually until term in normal fetuses especially after 33rd gestational week (25). It has been also shown that there is an increase in blood flow to the brain in the IUGR fetuses (24,26). In fetuses with augmented brain blood flow so called "redistribution of blood flow" or "brain sparing effect" (27,28), hypoxemia has been shown in fetal blood samplings (3). We found the brain sparing effect (cutoff value : 1.27) in 52 cases with a positive predictive value of 75% for the hypertensive group in our study.

MCA Doppler examinations can predict fetal jeopardy earlier than conventional fetal well-being tests (5,10,29,30) and provide useful information about perinatal outcome, especially in the high-risk pregnancies (31-32). However the sensitivity of this prediction may be low (24, 28). We also found as low as 30% sensitivity for MCA PI in IUGR cases. Furthermore, MCA PI may be influenced negatively by uterine contractions, fetal tachycardia, fetal anemia, intrauterine transfusion, ductal constriction, hypoxemia, acidemia and positively by fetal bradycardia, oligohydramnios, fetal head compression, therapeutic amniocentesis, sustained hypoxemia with acidemia (15).

In clinical practice, it is very important to know the circumstances of placental and cerebral circulation. If increased placental vascular resistance and decreased cerebral vascular resistance may be reflected by a single parameter, clinician can be easily oriented for fetal surveillance. Several studies have reported that a Doppler parameter that reflects both the umbilical and cerebral arterial features may be useful for identifying those cases (6,10, 27). The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of MCA/UA for detecting our hypertensive proteinuric cases were all higher than that of MCA PI or UA PI alone.

While umbilical and middle cerebral artery pulsatility indices decrease with advancing gestation, the ratio on PI between these two arteries remains stable after 30 weeks of gestation and the cutoff value for this ratio is accepted 1.08 at 2SD (10). On the other hand, Arias et al found a ratio of 1.04 at

cerebral-umbilical resistance index (6).In the same way, we found that there was no correlation between MCA/UA and advancing gestational weeks in normal pregnancies, and our cutoff value of MCA/UA was 1.21 at 1SD.

According to Gramellini et al (10) and Arduini et al (11), assessment of umbilical artery is better than middle cerebral artery in predicting poor perinatal outcome. But the same authors marked that the MCA/UA provide better information in predicting perinatal outcome when compared with umbilical or middle cerebral artery Doppler indices alone. On the other hand, it has been supposed that identification of brain sparing effect in growth restricted fetuses may be helpful only in pregnancies <34 weeks (33). In our study group, umbilical artery PI results showed better information than middle cerebral artery PI results for the prediction of fetal mortality. The cerebral to umbilical ratio (<1.2) was found more sensitive, specific and predictive than umbilical artery and middle cerebral artery PI results alone in hypertensive proteinuric pregnancies.

CONCLUSION

We conclude that measurement of both umbilical and middle cerebral blood flow waveforms by duplex Doppler ultrasonography may be useful to assess the complications in hypertensive proteinuric pregnancies at the third trimester of pregnancy. Cerebral to umbilical ratio seems to be better than either middle cerebral artery or umbilical artery PI values alone.

REFERENCES

- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, et al. (Eds) Hypertensive Disorders in Pregnancy. In Williams Obstetrics. 20th ed. Appleton & Lange, Connecticut, 1997: 693-744
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, et al. (Eds) Antepartum Assessment. In Williams Obstetrics. 20th ed. Appleton & Lange, Connecticut, 1997: 1009-1022
- Vyas S, Nicolaides KH, Bower S, Campbell S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. Br J Obstet Gynaecol. 1990; 97: 797-803
- Favre R, Nisand I, Messer G. Middle cerebral artery fetal velocimetry: criteria for extraction in severe growth retardation. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris. 1991; 20: 699-706
- Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth retarded fetuses. Obstet Gynecol 1992; 79: 605-610
- Arias F. Accuracy of the middle cerebral to umbilical artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171: 1541-1545
- Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: Relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocen-

- thesis. Am J Obstet Gynecol. 1990; 162: 115-120
8. Harrington K, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby. I. Cross-sectional analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995; 6: 19-28
 9. Gonser M, Erz W, Goelz R, Franz HB. Circulatory Doppler parameters in fetal hypoxaemia. Prenat Diagn. 1996; 16: 755-759
 10. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol. 1992; 79: 416-420
 11. Arduini D, Rizzo G. Prediction of fetal outcome in small for gestational age fetuses: comparison of Doppler measurements obtained from different fetal vessels. J Perinat Med. 1992; 20: 29-38
 12. Mai R, Rempen A, Kristen P. Color Doppler sonography of peripheral and cerebral fetal vessels in comparison as prognostic criterion in predicting intrauterine distress. Z Geburtshilfe Neonatol. 1996; 200: 25-29
 13. Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, et al. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. Am J Obstet Gynecol. 1986; 155: 1031-1036
 14. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, et al. (Eds) Fetal Growth Restriction. In Williams Obstetrics. 20th ed. Appleton & Lange, Connecticut, 1997: 839-854
 15. Mari G, Copel JA. Doppler Ultrasound. Fetal physiology and clinical application. In Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (Eds) Sonography in Obstetrics and Gynecology. 5th Ed. Appleton & Lange Connecticut 1996; 251-283
 16. Jacobson SL, Imhof R, Manning N, Mannion V, Little D, et al. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 110-114
 17. Bewley S, Cooper D, Campell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester. A screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1991; 98: 871-879
 18. Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Ishimaru T. Fetal redistribution of blood flow and amniotic fluid volume in growth-retarded fetuses. Early Hum Dev. 1997; 47: 297-304
 19. Trudinger B, Giles WB, Cook CM. Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. Am J Obstet Gynecol. 1985; 152: 155-163
 20. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Blattner P, et al. Umbilical artery velocity waveforms in intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 1985; 151: 502-505
 21. Copel JA, Schlafer D, Wentworth R, Belanger K, Kreitzer L, et al. Does the umbilical artery systolic/diastolic ratio reflect flow or acidosis. An umbilical artery Doppler study of fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 751-756
 22. Irion GL, Clark KE. Relationship between the ovine fetal umbilical artery blood flow waveform and umbilical vascular resistance. Am J Obstet Gynecol. 1990; 163: 222-229
 23. van Huisseg H, Muijsers GJJM, de Haan J, Hasaart THM. The acute response of the umbilical artery pulsatility index to changes in blood volume in fetal sheep. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992; 43: 149-155
 24. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1992; 166: 1262-1270
 25. Hata K, Hata T, Makihara K, Aoki S, Takamiya O, et al. Fetal intracranial arterial hemodynamics assessed by color and pulsed Doppler ultrasound. Int J Gynaecol Obstet. 1991; 35: 139-145
 26. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. Br J Obstet Gynaecol. 1986; 93: 471-475
 27. Wladimiroff JW, van den Wijngaard JAG, Degani S, Noordam MJ, van Eyck J, et al. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocities waveforms in normal and growth retarded pregnancies. Obstet Gynecol. 1987; 69: 705-709
 28. Kirkkinen P, Müller R, Huch R, Huch A. Blood flow velocity waveforms in human fetal intracranial arteries. Obstet Gynecol. 1987; 70: 617-621
 29. Woo JS, Liang ST, Lo RL, Chan FY. Middle cerebral artery Doppler flow velocity waveforms. Obstet Gynecol. 1987; 70: 613-616
 30. Forouzan I, Tian ZY. Fetal middle cerebral artery blood flow velocities in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and extreme abnormality in umbilical artery Doppler velocity. Am J Perinatol. 1996; 13: 139-142
 31. Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Bahceci M. Prediction of perinatal outcome by middle cerebral artery Doppler velocimetry. Arch Gynecol Obstet. 1996; 258, 3: 141-146
 32. Fignon A, Salihagic A, Akoka S, Moraine C, Lansac J, et al. Twenty-day cerebral and umbilical Doppler monitoring on a growth retarded and hypoxic fetus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996; 66: 83-86
 33. Bahado Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol, 1999; 180: 750-756

Fetal Pulse Oksimetri Değerleri ile Umbilikal Ven Kan Gazı Değerlerinin Karşılaştırılması ve Neonatal İyilik Halinin Değerlendirilmesindeki Yeri

Abdüllaziz GÜL, Şahin ZETEROĞLU, Muzaffer ŞENGÜL, Murat KARAYEL
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, VAN

ÖZET

FETAL PULSE OKSİMETRİ DEĞERLERİ İLE UMBİLİKAL VEN KAN GAZI DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE NEONATAL İYİLİK HALİNİN DEĞERLENDİRİLMESİİNDEKİ YERİ

Amaç: Komplikationsız gebeliklerde fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven pH ve kan gazı değerleri arasındaki ilişkiyi saptamak ve fetal pulse oksimetrinin neonatal iyilik halinin değerlendirilmesindeki yerini araştırmak amaçlandı.

Yöntem: Eylül 98 ile Mayıs 99 tarihleri arasında gebelikleri komplikationsız seyreden, doğum eylemi spontan başlayan ve normal vaginal doğum yapan 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan doğumdan hemen sonra umbilikal ven kanı alınarak kan gazı parametreleri çalışıldı. Bebeklerin 1. dakika apgar skoru belirlenerek 1.dakika fetal pulse oksimetri değerleri kaydedildi. Fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan gazı değerleri ve APGAR skorları arasındaki korelasyon araştırıldı.

Bulgular: Fetal pulse oksimetri değerleri %85 ve üzerinde olan 80 yenidoğanın umbilikal ven kan pH ortalaması 7.31 olarak saptandı. Bu grubun fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan pH, oksijen saturasyonu (SaO_2) ve parsiyel oksijen basıncı (pO_2) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde lineer pozitif korelasyon mevcut iken, parsiyel karbondioksit basıncı (pCO_2) değerleri arasında ters korelasyon olduğu saptandı ($p<0.01$). Fetal pulse oksimetri değerleri ile bikarbonat (HCO_3) değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0.85$).

Fetal pulse oksimetri değerleri $<85\%$ olan 21 yenidoğanın umbilikal ven kan pH ortalaması 7.19 olarak saptandı. Fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı lineer pozitif korelasyon bulundu ($p<0.05$). Bu grubun fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven pCO_2 , pO_2 , SaO_2 ve HCO_3 değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). Fetal pulse oksimetri değerleri grupperlere ayrılmadan umbilikal ven kan gazı değerleriyle karşılaştırıldığında pH, pO_2 , SaO_2 ile anlamlı pozitif korelasyon tespit edilirken, pCO_2 ile anlamlı düzeyde ters korelasyon olduğu saptandı ($p<0.05$). HCO_3 ile ise anlamlı düzeyde korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). Fetal pulse oksimetri değerleri ile APGAR skorları arasında fetal pulse oksimetri değerleri $\geq 85\%$ olan grup ile anlamlı ($p<0.01$), $<85\%$ olan grup ile ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon saptandı ($p>0.05$).

Sonuç: Fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan gazları ve yenidoğanın apgar skorları arasında doğrudu bir korelasyonun mevcut olduğu saptandı. Bu korelasyonun neonatal iyilik halinin değerlendirilmesinde referans bir metot olabileceğini düşünmektediriz.

Anahtar kelimeler: Fetal pulse oksimetri, Umbilikal ven kan gazları, APGAR skoru, Doğum

SUMMARY

THE COMPARISON OF FETAL PULSE OXYMETRY VALUES WITH THE VALUES OF UMBİLİKAL VENOUS BLOOD GASES AND ITS AVAILABILITY IN THE ASSESSMENT OF FETAL WELL BEING

Objective: In uncomplicated pregnancies to obtain the relation between umbilical venous pH, blood gases and fetal pulse oximetry values and to find the role of this relation in evaluation of fetal well being.

Material and Methods: Between September 98 and May 99, uncomplicated, spontaneously and vaginally delivered 101 pregnant patients were included in the study. Umbilical venous blood samples were taken from all patients and were studied for blood gases parameters. 1st minute APGAR scores and fetal pulse oximetry values were

re obtained and recorded. The correlation between umbilical venous blood gas parameters, APGAR scores and fetal pulse oximetry values were examined.

Results: 80 newborns with 85% or more fetal pulse oximetry values were found to have mean umbilical venous blood pH as 7.31. There was a significant linear positive correlation between fetal pulse oximetry values and umbilical venous pH, O_2 saturation (SaO_2) and partial O_2 (pO_2) pressure values of this group and a reverse correlation with partial CO_2 (pCO_2) pressure ($p<0.005$). There were no statistically significant relation between fetal pulse oximetry and bicarbonate (HCO_3) values ($p>0.85$).

21 newborns with <85% of fetal pulse oximetry values were found to have mean blood pH of 7.19. There was statistically significant linear positive correlation between fetal pulse oximetry values and umbilical venous blood pH values ($p<0.05$). There were no relation between fetal pulse oximetry values and umbilical venous pCO_2 , pO_2 , SaO_2 and HCO_3 values of this group ($p>0.05$).

When we compare the fetal pulse oximetry values as a whole with umbilical venous blood gas values, there was a significant positive relation for pH, pO_2 and SaO_2 values, significant reverse relation for pCO_2 values ($p<0.05$), and no significant relation for HCO_3 values ($p>0.05$).

When we compared the fetal pulse oximetry values with APGAR scores, we found a significant correlation for the 85% and over group ($p<0.001$) and no significant correlation for the <85% group ($p>0.05$).

Conclusion: We found a correlation between fetal pulse oximetry values, umbilical venous blood gas parameters and APGAR scores. We think this method may be an additive procedure in the evaluation of fetal well being.

Key Words: Fetal pulse oximetry, Umbilical venous blood gases, APGAR scores, Labor.

Pulse oksimetrinin çocuklarda ve yetişkinlerde rutin olarak kullanılmasına rağmen doğumlarda deneyimlenen deneyimler, klinik çalışmalarla sınırlıdır (1,2). Fetal pulse oksimetrenin gelişimi sürecinde pulse oksimetri ile bakılan O_2 saturasyon korelasyonunu belirlemek amacıyla, eş zamanlı olarak alınan kan gazındaki O_2 saturasyon değerine bakılmış ve bu amaçla hayvan deneyleri yapılmıştır (3,4). Bu sistem insan fetüslerinde de kullanılmıştır (5). Annelere maske ile oksijen verildikten sonra fetal oksijen saturasyonundaki artış fetal pulse oksimetri ile tespit edilmiş olup, doğum esnasında okunan oksimetri ve umbilikal ven kan gazı değerleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (6,7).

Umbilikal arter kan pH değeri doğumda bebeğin durumunu objektif olarak yansitan önemli bir parametredir. Bu pH değerinin fetal scalp kan pH ve doğumdan hemen sonraki fetal kapiller kan pH değeri ile korele olduğu gösterilmiştir (8). Bu çalışmada fetal pulse oksimetri ile ölçülen pulse oksijen saturasyon ($pSaO_2$) değerleri ile doğumdan hemen sonraki umbilikal ven kan pH, pCO_2 , pO_2 , SaO_2 ve HCO_3 değerleri arasındaki ilişkiyi saptamak ve bu ilişkinin neonatal iyilik halin değerlendirilmesindeki yerini araştırmak amaçlandı.

YÖNTEM

Eylül 1998 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında Yıldız Üniversitesi Tıp Fakültesi kadın doğum kliniğine kabul edilen kardiyo pulmoner hastlığı, vajinal kanaması, intrauterin gelişme geriliği olan ve sigara kullanan gebeler ile anormal fetal kalp atım paterni gösteren gebeler çalışma dışı bırakıldıktan sonra komplikasyonsuz, miad, aktif eylem-

de, tekiz 101 gebe çalışmaya alındı.

Fetal oksijen saturasyon Novametrics-515A pulse oksimetri cihazı kullanılarak ölçüldü. Pulse oksimetri sensörü bebekte sağ ayak veya sağ el bileğine yerleştirildi. Bebek doğar doğmadan ilk solunumu yapmadan önce umbilikal kord klempe edildi. Heparinli enjektörlerle 1-2 ml kan örneği alındı. Alınan kan enjektörde hava kalmayacak şekilde iğneye geri verilip, iğnenin plastik kapağı kapatıldıktan sonra laboratuvara gönderildi. Kan örnekleri 15-20 dakika içinde Radiometer kan gazları ölçüm cihazı kullanılarak çalışıldı. Birinci dakikada fetal pulse oksimetri değerleri ($pSaO_2$) ve umbilikal ven kan gazı değerleri ile yeni doğanın birinci dakika APGAR skorları ölçülp kaydedildi. Sonuçlar SPSS paket programında Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan bütün gebelerin çekilen fetal non-stress testleri (NST) reaktif idi. Aktif eylem esnasında anormal fetal kalp atım paterni tespit edilmedi. Gebelerin tümünde normal spontan vajinal yolla antepartum, intrapartum ve postpartum komplikasyon olmadan doğum gerçekleştirildi. Hiçbir gebeye doğum öncesi oksijen verilmemi. APGAR skorları 7'nin altında olan 11 (%9.18) yeni doğan tespit edildi. Bu yenidoğanların hiç biri resusitasyona ihtiyaç göstermedi. Eş zamanlı olarak postpartum 1. dakikada ölçülen fetal pulse oksimetri değerleri, umbilikal ven kan gazı değerleri ve APGAR skorları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgular $pSaO_2$ değerine göre (<%85 ve ≥ %85 olarak) iki gruba ayrıldı. Bu iki grup, umbilikal ven kan gazları ve APGAR skorları ile karşılaştırıldı

Tablo 1. Birinci Dakika pSaO₂, Umbilikal Ven Kan Gazi Değerleri ve APGAR Skorları

N	ortalama	SD	Aralık
pH	101	7.29	7.57
pCO ₂	101	39.54	7.98
pO ₂	101	22.95	8.68
SaO ₂	101	36.63	21.10
HCO ₃	101	18.69	2.86
pSaO ₂	101	88.29	5.55
APGAR	101	7.86	1.02

(Tablo 2). Ayrıca pSaO₂ değerleri gruplara ayrılmadan umbilikal ven kan gazi değerleri ve APGAR skorlarıyla da karşılaştırıldı (Tablo 1).

Fetal pulse oksimetri değerleri ≥%85 olan 80 yenidoğanın umbilikal ven kan pH ortalaması 7.31 olarak bulundu. Bu grubun fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan pH, SaO₂ ve pO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu saptanırken, pCO₂ değerleri ile ters korelasyon olduğu saptandı ($p<0.01$). PSaO₂ değerleri ile HCO₃ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0.85$). Fetal pulse oksimetri değerleri ile bu grubun APGAR skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonun olduğu saptandı ($p<0.01$).

Fetal pulse oksimetri değerleri <%85 olan grupta olan 21 yenidoğanın umbilikal ven kan pH ortalaması 7.19 olarak saptandı. Bu grupta fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken ($p<0.05$), fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan pCO₂, pO₂, SaO₂, HCO₃ değerleri ve APGAR skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

Fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan gazları ve APGAR skorları arasındaki ilişki gruplara ayrılmadan karşılaştırıldığında; elde edilen verilere göre (Tablo 1) fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan pH, pO₂, SaO₂ ve APGAR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilirken, pCO₂ ile anlamlı düzeyde ters korelasyon olduğu saptandı ($p<0.05$). Fetal pulse oksimetri değerleri ile HCO₃ arasında ise anlamlı düzeyde korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan gazi değerleri ve APGAR skorları arasındaki ilişki araştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$).

Bu çalışmanın zorluğu olmamakla beraber, fetal pulse oksimetri değerlerinin birinci dakikada hemen ölçülebilmesi için oda ısısının vucut ısısına eşdeğer ya da yakın olmasının sağlanması önemli bir sorundur. Bunun için doğum öncesi dönemde hazırlık yapılması gerekmektedir. Kan gazının uygun bir şekilde alınması, laboratuvara gönderilmesi, çalışmaları ve sonucun elde edilmesi uzun süren ve pahalı olan bir yöntemdir. Buna alternatif olarak sunduğumuz fetal pulse oksimetri ise; elde edilmesi ve uygulanması kolay olan, sonucun hemen elde edildiği ucuz, non-invaziv basit bir yöntemdir.

Luttkus ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada normal kalp atışları olan doğum esnasında 51 fetal skalp kan örneğinin oksijen saturasyonunu fetal oksisensor ve fetal pulse oksimetri ile ölçmüştür. Referans metot olarak kabul edilen umbilikal arter pH ölçümü ile karşılaştırıldıklarında fetal pulse oksimetri için %6'lık bir sapmanın olduğunu ve sonucun tatmin edici olduğunu bildirmiştir (11).

Tablo 2. pSaO₂ ≥ %85 Olan ve <%85 Olan Grupların Umbilikal Ven Kan Gazi Değerleri ve Apgar Skorları ile Karşılaştırılması

	N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
pSaO ₂ >%85	pH	80	7.31	5.66	40.00
	pCO ₂	80	37.67	6.15	52.00
	pO ₂	80	24.17	8.67	48.00
	SaO ₂	80	40.76	21.06	9.00
	HCO ₃	80	18.98	2.77	100.00
	Apgar	80	8.06	0.91	30.00
pSaO ₂ <%85	pH	21	7.19	6.26	38.00
	pCO ₂	21	46.66	10.09	65.00
	pO ₂	21	18.28	7.14	29.00
	SaO ₂	21	20.90	12.05	3.00
	HCO ₃	21	17.57	3.00	43.00
	Apgar	21	7.09	1.09	23.00

Gary ve arkadaşları doğum esnasında fetusa uygunlanacak şekilde dizayn edilmiş pulse oksimetri ile üç farklı şehirden gelen 291 vakada devamlı fetal arterial oksijen saturasyonunu ölçerek fetal oksijen saturasyonunun normal doğum yapan grupta 958 ± 10 olduğunu belirtmişlerdir (12). Çalışmamızda ise umbilikal ven kan oksijen saturasyonu 936 ± 21 olarak tespit edildi.

Yenidoğanın iyilik halinin değerlendirilmesi için geliştirilen APGAR skorlaması yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Ancak kısmen subjektif olması ve kişiler arasında değerlendirme farklılıklarının bulunması nedeniyle yenidoğanın değerlendirilmesinde tek başına anlamlı olmadığı kabul edilmektedir (9). Thorp ve arkadaşları tarafından umbilikal kan gazı değerlerinin yenidoğanın iyilik halinin değerlendirilmesinde daha duyarlı bir belirteç olduğu belirtilmektedir (10). Çalışmamızda fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan gazı ve APGAR skorları arasındaki anlamlı pozitif korelasyon, APGAR skorlamasına göre daha objektif bir biçimde yenidoğanın iyilik halinin değerlendirilmesine olanak sağladığı tespit edildi.

Çalışmamıza komplikasyonu olmayan gebelerin alınması ve resusitasyona ihtiyacı olan yenidoğanın olmaması nedeniyle fetal pulse oksimetrinin, hipoksik yenidoğanlardaki etkinliği değerlendirilemedi. Fetal pulse oksimetrinin problemli yenidoğanlardaki etkinliği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünmektedir.

Her iki grupta fetal pulse oksimetri ile pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiş olmakla birlikte, Pearson değerleri karşılaştırıldığında fetal pulse oksimetri değerleri $\geq 85\%$ olan grupta daha anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür.

SONUÇ

Fetal pulse oksimetri değerleri ile umbilikal ven kan gazı değerleri ve yenidoğanın APGAR skorları arasında lineer pozitif bir korelasyonun olduğu

saptandı. Bu korelasyonun varlığı neonatal iyilik halinin değerlendirilmesinde $pSaO_2$ referans bir metot olabileceğini düşündürmektedir. Fetal pulse oksimetri yenidoğanın iyilik halinin değerlendirilmesinde umbilikal ven kan gazına göre daha ucuz, non-invaziv, uygulanabilirliği kolay ve sonucun anında elde edilmesi avantajlarına sahipken, APGAR skorlamasına göre ise daha objektif bir yöntem olarak kullanılabilceğini düşünmektedir.

KAYNAKLAR

- Johnson N. Development and potential of fetal pulse oximetry. *Contemp Rev Obstet Gynaecol*, 1991; 3:193-200.
- Gardosi J, Carter M. Continuous intrapartum monitoring of fetal oxygen saturation. *Lancet*, 1989; 692-3.
- Harris AP, Sendac mj, Chung DC, Richardson CA. Validation of arterial oxygen saturation measurements in utero using pulse oximetry. *Am J Perinatol*, 1993; 10: 250-4.
- Wimberley PD, Siggard- Andersen O, Fogh-Andersen N. Accurate measurements of hemoglobin oxygen saturation, and fractions of carboxyhemoglobin and methemoglobin in fetal blood using Radiometer OSM3: Corrections for fetal hemoglobin fraction and pH. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 1990; 203: 235-39.
- Johnson N, Johnson V, Mc Namara H et al. Occasional review: fetal pulse oximetry-a new method of monitoring the fetus. *Aus NZ J Obstet Gynaecol*, 1994; 34: 428-432.
- Mc Namara H, Chung DC, Johnson N, Lilford R. Do fetal pulse oximetry readings at delivery correlate with cord blood oxygenation and acidaemia?. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992; 99: 735-738.
- Mc Namara H, Johnson N, Lilford RJ. The effect on fetal arteriolar oxygen saturation resulting from giving oxygen to the mother measured by pulse oximetry. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993; 100: 446-449.
- Dildy MD, Gary A, Clark LS, Loucks RN, Carol A. Intrapartum Fetal Pulse Oximetry: The effect of maternal hyperoxia on fetal arterial oxygen saturation. *Am J Obstet Gynaecol*, 1994; 171: 1120-112.
- Marrin M, Paes BA. Birth asphyxia: dose the Apgar score have diagnostic value?. *Obstet Gynaecol*, 1988; 72:120.
- Thorp LA, Sampson LE. Routine Umbilical cord blood gas determination. *Am J Obstet Gynaecol*, 1989; 161: 600.
- Luttkus A, Fengler WT, Friedmann W, Doudenhausen WJ. Continuous monitoring of fetal oxygen saturation by pulse oximetry. *Obstet Gynecol*, 1995; 85: 183-186.
- Dildy MD, Gary A, Clark LS, Loucks RN, Carol A, Berg P, Katz M, Jongasma WH, Nijhuis GJ. Intrapartum fetal pulse oximetry: Fetal oxygen saturation trends during labor and relation to delivery outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171: 679-684.

Nötropenik Neonatal Sepsis: 30 Vakanın Değerlendirilmesi

Ahmet YARAMİŞ, Kemal BİLGİN, Talip GÜL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalları - DİYARBAKIR

ÖZET

NÖTROOPENİK NEONATAL SEPSİS: 30 VAKANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Yeni antibiotiklerin kullanımının artmasına rağmen yenidoğan sepsis mortalitesi halen %20 ile %75 arasında ve sepsis beraberinde nötropeni de varsa mortalite %80-90'lara kadar çıkabilemektedir.

Yöntem: Bu çalışma ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatric Neonatal Servisinde, Ocak 1994 ve Mart 1995 tarihleri arasında, kan kültürlerinde bakterilerin üremesiyle sepsis olduğu ispat edilen, başlangıçta nötropenisi bulunan 30 yenidoğan hastası retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 20 hasta (%66.6) preterm, 10 hasta (%33.3) term olup gestasyon yaşıları 28 ila 42 hafta (ortalama 33.9 +/- 4.7 hafta), doğum tarihi ise 1100-3500 gram (ortalama 1875) arasında değişmekteydi. Hastaların 18 (%60)'ı erkek idi. Gestasyon yaşılarına göre doğum tarihi incelendiğinde; 20 (%66.4) AGA, 9 (%30) SGA, 1 (%3.3) LGA idi. Hastalar en fazla hastaneye postnatal birinci gün içinde getirildiler. Hastaların 24'ü erken başlangıçlı sepsis grubundandı. E. coli 22 (%73.3) vakayla en sık üreyen mikroorganizmaydı. Annelerin hamilelikleri esnasında geçirdikleri hastalıklar incelendiğinde; diabetes mellitus 1 (%3.3), İYE 1 (%3.3), 5 (%16.6) annede preeklampsia veya ek-lampsi, erken membran rüptürü 5 (%16.6), korioamnionitis ise 2 (%6.6) vakada bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada, hastalarımızın % 80'inde erken başlangıçlı sepsis ve düşük doğum ağırlıklı bebek ile karşılaşıırken, en sık etyolojik ajanın E.coli ve başvuru esnasındaki en sık belirti ve bulguların ise emmeme, zayıf ağlama, yaygın sklerem, kusma ve kutis marmoratus olduğunu tespit etti.

Anahtar Kelimeler: Nötropeni, Sepsis, Yenidoğan

SUMMARY

NEUTROOPENIC NEONATAL SEPSIS: EVALUATION OF 30 CASES

Background and Objective: Mortality of neonatal sepsis is still high (20% to 75%), although use of new antibiotics has increased, and if neonatal sepsis exists together with neutropenia, mortality rate may increase up to 80-90%.

Material and Methods: We conducted prospective study of total 30 neutropenic neonatal sepsis, whose diagnosis was proven with hemoculture in the Neonatal Division, Medical Faculty, between January 1994 and March 1995, Dicle University, Diyarbakır.

Results: In this study, all of the patients were examined according to maturity 20 (66.6%) premature, 10 (33.3%) term cases. Premature / term rate was 2 and, gestation age was 28-42 weeks (mean age 33.9 ws), 18 of patients were male. Birth weights of our cases according to gestation age were 20 (66%) AGA, 9 (30%) SGA, 1 (3%) LGA. Birth weights of our cases were 1100-3500 g. (mean 1875) and most of the cases were admitted to hospital in the first 24 hours of their age. Early onset neonatal sepsis was determined in 24 patients. The most grown microorganism in blood culture was E. coli (22 (73.3 %). Maternal diseases undergone during pregnancy were determined pregnancy induced diabetes (one case), pre-eclampsia or eclampsia (five cases), urinary tract infection (one case), early membrane rupture (five cases), chorioamnionitis (two cases). Meningitis was found in 4 of all cases in our study. Patients' mean duration of stay in hospital from admission to discharge were 13 (5 to 21) days. During the treatment, 9 cases in the our study died.

Conclusion: This study demonstrated that most of patients (80%) had early-onset sepsis and low-birth weight, microorganisms isolated in blood culture were E.coli. Most of symptoms and signs in cases were also refusal of breastfeeding, less spontaneous activity, sclerema, vomiting and cutis marmoratus.

Key Words: Neutropenia, Sepsis, Newborn

Yenidoğanın bakteriyel sepsisinde, nötropeni çok önemli bir bulgudur ve kötü прогнозu gösterir (1-6). Yeni antibiotiklerin kullanımının

artmasına rağmen yenidoğan sepsis mortalitesi halen %20 ile %75 arasında (7-9) ve sepsis beraberinde nötropeni de varsa mortalite %80-90'lara kadar çıkabilir (10). Neonatal sepsis mikroorganizmaların ve bunların toksik ürünlerinin kan dolaşımına ve bu yolla da dokulara geçmesiyle oluşan akut

sistemik bir hastalıktır (7,11). Bu çalışmada kan kültürü pozitif 30 nötropenik neonatal sepsisli hastamızı irdeledik.

YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Neonatoloji Servisinde, Ocak 1994 ve Mart 1995 tarihleri arasında, kan kültürlerinde bakterilerin üreme-estyle sepsis olduğu ispat edilen, başlangıçta nötropeni bulunan 30 hasta çalışma kapsamına alındı.

Dubowitz skorlaması uygulanarak gestasyon yaşı belirlendi. Gestasyon yaşına göre 10. persantilin altında kalanlar düşük doğum tartışılı (SGA), 10-90. persantil arasında kalanlar normal doğum tartışılı (AGA), 90. persantilin üstünde kalanlar fazla doğum tartışılı (LGA) olarak kabul edildi. Ayrıca 38. gestasyon haftasından erken doğanlar prematüre, 38-42 gestasyon haftasında doğanlar matür, 42. gestasyon haftasından sonra doğanlar postmatür olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan, antibiyotik tedavisi başlamadan önce ve tedaviden bir hafta sonra olmak üzere, en az iki hemokültür örneği alındı, hemokültüründe üreme olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Kan kültürleri için periferik venler kullanıldı. Aynı zamanda bütün hastalardan uygun teknik ve yöntemlerle, boğaz, göbek, idrar ve gaita kültürleri de alındı.

Bütün hastalarda, her gün olmak üzere, antibiyotik tedavisine başlamadan önce, tedaviye başladıkten sonra ve tedavi kesildikten sonra, hematolojik tetkikler yapıldı. Periferik yayma, tüm çalışma süresince, günlük olarak hep aynı kişi tarafından değerlendirildi. Total lökosit sayısı başlangıçta ve tedavi sonrasında Coulter Autoanalyzer aletinde sayıldı. Ayrıca tüm çalışma süresinde, günlük olarak, Thoma lamında da manuel olarak sayıldı. 0-12. saatte $25.000/\text{mm}^3$, 12-24. saatte $30.000/\text{mm}^3$, 2. günden sonra da $21.000/\text{mm}^3$ ve üstündeki değeri lökositoz, $5000/\text{mm}^3$ ve altındaki değerler lökopeni olarak değerlendirildi. Rodwell ve arkadaşlarının (12) 1993 yılında nötropenik yenidoğanda sepsisin erken tanısı için geliştirdikleri hematolojik skorlama sistemi kullanıldı. CRP, latex aglutinasyon yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar pozitif ve negatif değerler olarak belirtildi. Trombosit sayısı $150.000/\text{mm}^3$ den az değerler sepsis için anlamlı kabul edildi. Rektal ateşin 38°C den yüksek olması hipertermi, 36°C den düşük olası hipotermi olarak değerlendirildi. Klinik bulgular ilk 72 saatte başlamışsa erken başlangıçlı, daha sonra başlamışsa geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirildi.

Hematokrit, hemoglobin değerleri kan biyokimyası değerleri takip edildi. PA akciğer ve diz grafileri çekildi. İdrar mikroskopisine bakıldı ve kültürleri çalışıldı. Tüm hastalara lomber ponksi-

yon yapıldı. Hücre sayısı sayılıp, yayma ile cinsleri saptandı. Beyin Omurilik Sivisi (BOS) kültürü yapıldı, BOS'da protein, şeker ve klor bakıldı.

Doğum öncesinde annesinde antibiyotik kullanılan, hemokültüründe bakteri üremeyen, konjenital anomalisi olan, kernikterus, ABO ve Rh uyuşmazlığı nedeniyle kan değişimi yapılan, hyalin membran hastalığı olan yenidoğan infantlar çalışmaya dahil edilmedi.

Başlangıç antibiyotik tedavisi olarak, vücut ağırlıklarına uygun dozlarda ampicillin+netilmicin/amikacin+üçüncü kuşak sefalosporin verildi. Ancak daha sonra, kültür antibiyogramları sonucuna göre uygun antibiyotik seçilerek tedavilerine devam edildi.

Elde edilen verilerin İstatistiksel hesaplamalarında Student-t testi ve Ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastalar matüritelere göre incelendiğinde; 20 (%66.6) preterm, 10 (%33.3) term hasta bulunmatta idi. Preterm/term oranı, 2 idi. Hastalar gestasyon yaşlarına göre ise; 28 ila 42 hafta (ortalama 33.9 ± 4.7 hafta) arasında değişmekteydi. Hastalar cinsiyetlerine göre incelendiğinde; 18 (%60)'ı erkek idi. Erkek/kız oranı, 1.5 idi. Hastalar gestasyon yaşlarına göre doğum tartışları incelendiğinde; 20 (%66.4) AGA, 9 (%30) SGA, 1 (%3.3) LGA idi. Hastaların doğum tartışları 1100 - 3500 gram (ortalama 1875), olarak bulundu. Hastaların hastaneye başvuru yaşları incelendiğinde; 0-18 gün (ortalama 2.9), olarak bulundu. Hastalarımız en fazla hastaneye postnatal birinci gün içinde getirildiler. E. coli 22 (%73.3) vaka kayla en sık üreyen mikroorganizmaydı.

Kan kültürü haricinde tüm hastalardan boğaz, BOS, gaita, göbek ve idrar kültürleri de alındı. Tüm yüzeyel kültürlerde toplam 23 üreme oldu. Bunların içinde en fazla üreme 30 hastanın 10 (%33.3)'sinin boğaz kültüründe oldu. İlk siklikta üreme 6 (%20) hastayla göbek kültüründe görüldü. Daha sonra 4'er hastayla gaita ve BOS kültürlerinde üreme oldu. En az üreme ise 2 hastayla idrar kültüründe oldu.

Tüm hastalarımıza, tedavileri başlamadan önce ve taburcu olmadan önce CRP tetkikleri yapıldı. Tedavi öncesinde CRP değerleri; 25 (%83.3) vakada pozitif bulundu. Tedavi sonrası CRP değerleri ise; 25 (%83.3) vakada negatif bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP değerleri, karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğu, pozitif CRP değerlerinin tedaviyle negatifleştiği görüldü ($p<0.01$).

Hastaların eritrosit sedimentasyon hızları (ESH) tedavi öncesinde, 21 (%70) hastada yüksek bulundu. Tedavi sonrası ESH ise; 25 (%83.3) hastada normal sınırlarda ve 2 (%6.7) hastada yüksek sınırlar-

Tablo 1. Hastaların Başvuru Esnasında Bulgu ve Belirtileri

Bulgu ve belirtileri	n=30	%	Süre (gün)
Yenidoğan refleksinde azalma	19	63.0	64.68 ± 1.15
Emme refleksinde azlık	28	93.3	4.9 ± 2.39
Zayıf ağlama	28	93.3	4.9 ± 2.39
Sklarem	27	90.0	6.33 ± 1.81
Beslenmeyi reddetme	21	70.0	4.38 ± 1.71
Kusma	20	66.6	2.7 ± 0.8
Hipotoni	14	46.6	4.85 ± 1.74
Kutis mormoratus	20	66.7	4.1 ± 1.3
Siyanoz	12	40.0	1.83 ± 0.71
Distansiyon	13	43.6	4.07 ± 1.11
İritabilité	16	53.3	3.87 ± 1.4
Burun kanadı solunumu	12	40.0	2.58 ± 0.66
İnterkostal retraksiyon	12	40.0	2.58 ± 0.66
Sarılık	9	30.0	5.1 ± 1.76
İnleme	14	46.6	3.21 ± 1.31
Dispne	7	23.3	4.28 ± 1.11
Hematemez	6	20.0	3 ± 0.89
Hipotermi	7	23.3	2.58 ± 0.48
Ateş düzensizliği	10	33.3	4.85 ± 1.6
Döküntü	7	23.3	3.57 ± 0.78
Turgor-tonüs bozukluğu	9	30.0	1.22 ± 0.44
Ateş	10	33.3	4.7 ± 1.6
Apne	9	30.0	2.85 ± 1.21
Tonus artışı	10	33.3	4 ± 1.49
Titreme	4	13.3	3 ± 0.81
Melena	3	10.0	3.66 ± 0.81
Raller	5	16.6	6.4 ± 1.67
Ishal	2	6.6	3 ± 0
Hepatomegali	6	20.0	5 ± 1.09
Konvülzyon	3	10.0	2.6 ± 0.57
Takipne	1	3.3	2
Konstipasyon	3	10.0	4 ± 1
Splenomegali	1	3.3	3

da bulundu. Üç hasta tedavi sonrası ESH ölçülmenden önce ex oldu. Tedavi öncesine göre, tedavi sonrası ESH'larında anlamlı olarak düşme vardı ($p<0.01$).

Bütün hastalarda direkt Coombs testi menfi olarak tespit edildi.

Hastaların kilişimimize getiriliş nedenleri açısından ailelerden alınan anamnez ve bulgular Tablo 1'de gösterilmektedir.

Hastaların doğum anamnezleri araştırıldığında; 4 (%13.3) hasta evde, 2 (%6.6) hasta fakültemiz doğum kliniğinde, 24 (%80) hasta fakültemiz dışında ki çevre hastanelerde doğduğu tespit edildi. Doğum şekli olarak, 28 (%93.3) hasta normal vajinal yol ile, 2 (%6.6) hasta seksio ile doğduğu tespit edildi. Hastaların APGAR skorları incelendiğinde, 26 (%96.6) hastada iyi, 4 (%13.3) hastada orta olarak tespit edilmiştir. Mekonyum aspirasyonu 3 (%10) hastada, asfiksia ise 1 (%3.3) hastada tespit edildi. Anne yaşı 16 ile 39 yaş (ortalama 23.66 ± 1 yaş) olarak bulundu. Annelerin hamilelikleri esnasında geçirdikleri hastalıklar incelendiğinde; diabetes mellitus 1 (%3.3), üriner enfeksiyon 1 (%3.3), 5

(%16.6) anede preeklampsi veya eklampsi, erken membran rüptürü 5 (%16.6), korioamnionitis ise 2 (%6.6) vakada bulundu.

Coulter aletiyle yapılan tam kan sayımlarından elde edilen tedavi öncesi trombosit sayıları $21000/mm^3$ ile $315000/mm^3$ arasında değişirken, ortalama $166700 \pm 69054 / mm^3$ olarak bulundu. Tedavi sonrası trombosit değerleri $156000/mm^3$ ile 335000 arasında değişti ve ortalama $229200 \pm 52317/mm^3$ olarak bulundu. Hastaların trombositopenide kalış süreleri incelendiğinde ise trombositopeni en erken 3 günde düzelirken, bu sürenin bazı hastalarda 5 güne kadar (ortalama 4 ± 0.76 gün) uzadığı tespit edildi.

Hastalarımıza, kliniğimize kabul edildikten sonra Rodwell ve arkadaşlarının (12) nötropenik yenidoğanlarda erken sepsis tanısı koyabilmek için geliştirdikleri hematolojik skorlama sistemi kullanıldı. Yapılan skorlama sonucunda 3 puan üzeri sepsis olarak kabul edildi. Bu rakam hastalarımızda 3.40 ± 0.62 olarak bulundu.

Hastalarımızın tedavi öncesi ortalama hemoglobin değeri 18.01 ± 1.74 gr/dL ve ortalama hematok-

rit değeri 53.2 ± 4.8 iken, tedavi sonrasında ortalama hemoglobin değeri 14.93 ± 1.88 gr/dl'ye ve ortalama hematokrit değeri ise 44.06 ± 6.32 'ye düştü.

Hastaların kliniğimize kabulünden taburcu edilene kadar geçen hastanede kalış süreleri incelendiğinde; 13.1 ± 4.4 gün (5-21 gün) olarak bulundu. Ex olan hastalar çıkarıldıkları sonra süre 15.3 ± 2.7 gün (10-21 gün)'e yükseldi.

Kliniğimiz yenidoğan servisindeki bu takip esnasında 9 (%30) hasta ex oldu. Ex olan 9 hastadan, 3 (%33.3) hasta kliniğimize kabul edildikten 5 gün sonra, 1 (%11.1) hasta 6 gün sonra, 1 (%11.1) hasta 7 gün sonra, 1 (%11.1) hasta 9 gün sonra, 1 (%11.1) hasta 10 gün sonra, 1 (%11.1) hasta 11 gün sonra ve 1 (%11.1) hasta da 12 gün sonra ex oldu. Hastalarımızın ortalama ex olma süreleri incelendiğinde; 7.7 ± 2.7 gün (5-12 gün) olarak bulundu.

TARTIŞMA

Neonatal sepsis, mikroorganizmaların ve bunların toksik ürünlerinin kan dolaşımına ve bu yolla dokulara geçmesiyle oluşan akut sistemik bir hastalıktır (7,11). Yaşamı destekleyen teknolojik olarak çok gelişmiş yoğun bakım metodlarına rağmen ve geniş spektrumlu, in-vitro hızlı bakterisidal etkili antimikrobiyal ajanların kullanılmasındaki ilerlemelere rağmen, yaşamın ilk ayındaki sistemik bakteriyel enfeksiyonlar, yenidoğan morbidite ve mortalitesinde önemli bir yer taşır ve halen yenidoğan morbidite ve mortalitesi kabul edilemeyecek kadar yüksek oranlardadır (13-19). Yenidoğan ve preterm bebeklerde bağışıklık mekanizmaları yeterli düzeyde gelişmemiş olduğundan infeksiyonlar kısa sürede yayılır ve tedavisinde etkisiz kalınması durumunda fulminan bir gidişle hasta birkaç saat veya içinde kaybedilebilir.

Preterm ve düşük doğum tarilı bebekler, intrauterin gelişme geriliği olan bebekler infeksiyona daha hassastırlar. Preterm bebeklerde sepsis sıklığı 40 canlı doğumda 1 olarak bildirilmektedir (7). Neonatal bakteriyel sepsis, term bebeklere göre preterm bebeklerde hemen hemen 4 kat daha sıklır (8,20,21). Yaptığımız çalışmada hastalar matüritere göre incelendiğinde; hastaların %67'sinin preterm olduğu görüldü. Preterm/term oranı; 2 bulundu.

Düşük doğum ağırlıklı bebekler neonatal sepsise daha hassastır (7, 22, 23). Hastalarımızın doğum tarihi çalışma grubunda ortalama 1865 ± 701.2 gr., kontrol grubunda ortalama 1875 ± 692.5 gr. olarak bulundu. Tarihi incelendiğinde en fazla hasta sayısı 1500 gramın altındaki grupta, ikinci sıradada ise 1500-2000 gram grubunda yığılmaktaydı. Tarihi 1500 gramın altında olan hasta sayısı 11, tarihi 1500-2000 gram arasında olan hasta sayısı

ise 7 hastaydı. Bu verilerden yola çıkarak yenidoğan sepsisinin vücut ağırlığı 2000 gramın altında olan yenidoğan bebeklerde daha sık olduğunu gördük.

Yenidoğan sepsis etiyolojisinde rol oynayan organizmalar zamana, coğrafya ve hastanelere göre değişikendir. Genel olarak gelişmiş ülkelerden elde edilen veriler incelendiğide B grubu streptokoklar ve E. coli en sık rastlanan organizmalardır (10,14-18, 21,24-26). Ülkemizde ise yapılan çeşitli çalışmalarla en sık etkenin B grubu streptokoklar olmadığı ileri sürülmüştür. Örneğin yapılan bir çalışmada en sık üretilen mikroorganizma stafilocokus epidermidis olarak bildirilmiştir (27). Yine benzer şekilde Gökalp ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada yenidoğan sepsisinde en fazla üreyen mikroorganizma olarak stafilocokları bulmuşlardır (28). Bizim çalışmamızda ise; E. coli, (%73.3) vakayla en sık üreyen mikroorganizma oldu. İkinci sırada, %15 hastada üreyen mikroorganizma koagülaz negatif stafilocoklar oldu. Üçüncü sırada, %10 vakada Gram negatif basil başlığı altında gelen kültür sonuçlarımız bulunmaktadır. Gram negatif bakterilerin ve özellikle E. coli'nin yenidoğan sepsisinde fazla oranda tespit edilmesi, bu mikroorganizmanın dış ortamda fazla bulunması yanında sağlık eğitiminin yetersizliği ve toplumun hijyen şartlarına yeterince uymaması ile açıklanabilir.

Kan kültürü haricinde tüm hastalardan boğaz, BOS, gaita, göbek ve idrar kültürleri de alınmıştır. Ancak yüzeyel kültürler sepsise yol açan etyolojik ajani göstermede her zaman yeterli değildir ve kesin tanı daima kan kültürleriyle konulup, tedavinin kan kültürü sonuçlarına göre düzenlenmesi gereklidir.

Kan kültürü alınması her zaman mümkün olmadığından ve geç sonuç verdiği klinik değerlendirmenin ve laboratuvar testlerinin sepsis tanısında önemli yeri vardır. Yenidoğan döneminde CRP'nin yükselmesine neden olan enfeksiyon dışı neden yoktur. Bakteriyel enfeksiyonların erken dönemde yükselen CRP, etkili tedavi ile enfeksiyonun gerilemesine paralel olarak hızla normale döner (29). Pozitiflik genellikle belirtilerin başlangıcından 24 saat sonra oluşur (7,29,30). Bu nedenle CRP sepsisin erken tanısı yanında, tedaviye yanıtının izlenmesinde ve rekürrenslerin belirlenmesinde de yararlı olacağı ileri sürülmektedir (29-31). Şüpheli vakalarda sepsis olmadığını kanıtlamak yönünden yararlı bir testtir. İzlemeye CRP pozitiflik düzeyinin düşmesi tedavinin etkinliğini gösterir (7, 11). Tüm hastalarımıza, tedavileri başlamadan önce ve taburcu olmadan önce CRP tetrilaterleri yapıldı. Tedavi öncesinde CRP değerleri; %83.3 vakada pozitif bulundu. Tedavi sonrası CRP değerleri ise; %83.3 vakada

negatif bulundu. Ayrıca IL-6 neonatal infeksiyonun tanısında CRP'den önce pozitifleşen önemli bir belirteç olup CRP ile kombine istenince tanıda değerli bir kriter olduğu söylemektedir (32).

Sedimentasyon hızının artmış olması sepsis tanısını destekler, ancak fazla değeri olmayan bir testtir. Rh uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalık da sedimentasyon hızının artmasına neden olur. Çok ağır sepsis vakalarında ve DIC'de sedimentasyon hızı normal veya düşük olabilir (7,11). Hastalarımızın eritrosit sedimentasyon hızları; tedavi öncesinde %70 hastada yüksek bulundu. Tedavi sonrası ise; %83 vakada normal sınırlarda %17 vakada ise halen yüksek seyrediyordu.

Genellikle ailelerin ilk farkettiği belirtiler çok gün bir gün öncesine kıyasla daha az hareketli, biraz soluk oluşu, memeyi iyi almaması ve 1-2 kez kusmasıdır (7, 11). Hastalarımızın aileleri tarafından ilk farkedilen belirtiler; hareketlerde azalma/hareketsizlik, morarma, emmede azalma, inleme ve ateş düzensizliğiydi.

Yenidoğan sepsisi başlama zamanına göre erken ve geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılabilir. Erken ve geç başlangıçlı sepsislerde etyoloji, patogenez ve прогноз farklıdır. Mortalite oranı erken başlangıçlı sepsiste %42-64 iken, geç başlangıçlı sepsiste %14-29 arasında bildirilmektedir (32). Erken başlangıçlı sepsislerde en sık üretilen bakteri B grubu streptokoklar ve gram negatif bakteriler iken (33-36), geç başlangıçlı sepsislerde en sık üretilen bakteri stafilocoklardır (34, 35). Çalışmamızda %80 hasta erken başlangıçlı sepsis, %20 hasta geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirildi. Literatür bilgileriyle uyumlu olarak, en fazla üretilen bakteri erken başlangıçlı sepsiste *E. coli* geç başlangıçlı sepsiste ise patojen stafilocok olduğu tespit edildi.

Yenidoğan sepsisinde letarji, ısı düzensizliği, beslenme güçlüğü ve karın gerginliği en sık görülen semptomlardır. Genellikle emme güçlüğü, kusma, ishal, karında gerginlik, dispne, düzensiz solunum, apne ve siyanoz vardır. Periferik dolaşım bozukluğu sıklıkla gelişir (11,27,37). Çalışmaya alınan hastalarımızda literatürle uyumlu bir şekilde benzer klinik bulgular, benzer sıklıklarda tespit edildi.

Maternal risk faktörleri olarak, üriner sistem infeksiyonları, düşük sosyoekonomik düzey, gebelik bakteriürüsi, antenatal infeksiyon, intrapartum infeksiyon, korioamnionitis, gebelik önleyici spiraller, gebelikte steroid kullanılması, amniotik zarların erken yırtılması (doğumdan 24 saat önce) sayılabilir (7, 11). Maternal risk faktörleri çalışmamızdaki hastaların %53.3'ünde mevcuttu. Anneye ait risk faktörlerinden en fazla gebelik süresi içinde ateşli hastalık ve üriner sistem enfeksiyonları, doğum olayına ait risk faktörleri içinde de zor doğum, doğum travması ve erken membran rüptürü sık görüldü. Bu bulgu genel olarak literatürle uyumlu bu-

lundi (11, 21, 27, 38).

Yenidoğan sepsisinde ilave bir tedavi olarak insan granülösiti verilmesi yaşam oranını artırr. Granülösit transfüzyonları bazen başarıyla kullanılmıştır, ancak nötrofillerin yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle sık infüzyon gerekmekte olup, birçok donörden toplanan kan ürünleri çeşitli riskleri de beraberinde getirmiştir (39,40). İntravenöz gammaglobulin immün nedenli nötropenilerde faydalı olabilir ancak diğer nedenlere bağlı nötropenilerde ineffektiftir (41, 42).

Yenidoğan infantlar kantitatif ve kalitatif nötrofil eksikliklerine sahiptir (43). Bu nedenle yenidoğan sepsisinde tedavi amaçlı GM-CSF kullanımı, infekte yenidoğanda PMN lökosit üretimi ve PMN lökosit fonksiyonundaki eksikliklerinden dolayı önerilmektedir (44). GM-CSF'in uygulanması dolaşımındaki nötrofillerin yanısıra, monosit ve eozinofillerin ve daha az derecede de lenfositlerin sayısında hızlı, dramatik bir artışa neden olur (45).

Çalışmamızda; tedavi öncesi trombosit değerleri ortalama $166700/\text{mm}^3$ iken tedavi sonrası trombosit değerleri ortalama $229200/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Hastaların trombositopenide kalis süreleri; ortalama 4 gün olarak tespit edildi.

Kullanılan antibiyotiklerin intravenöz olarak uygulama süresi ortalama 16 gündü. Hastaların klinikimize kabulünden taburcu edilene kadar geçen hastanede kalis süreleri 13 gün olarak bulundu.

KAYNAKLAR

1. Akenza Gi, Hui YT, Milner R, et al. Neutrophil and band counts in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1975; 54: 38-42.
2. Gregory J, Hey E. Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life. *Arch Dis Child*. 1982; 747-794.
3. Manroe B L, Rosenfeld C R, Weinberg AG, et al. The differential leukocyte count in the assessment and outcome of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J. Pediatr*. 1977; 632-732.
4. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, et al. The neonatal blood count in health and disease: I. Reference values for neutrophilic cells. *J. Pediatr*. 1979; 89-184.
5. Philip AG, Hewitt J R. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*. 1980; 1036-1101.
6. Zipursky A, Palko J, Milner R, et al. The hematologic of bacterial infections in premature infants. *Pediatrics*. 1976; 57: 839-853.
7. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*. 1. Baskı Nobel Tip Kitapevi, İstanbul Cilt: 1, 263-286, 1990.
8. Siegel J, McGracken G. Sepsis neonatorum. *N England J Med*. 1981; 304: 362.
9. Weinstein R, McGracken G. Pathogenesis and management of neonatal sepsis and menengitis. *Curr Probl Pediatr*. 1977; 7:3.
10. Christensen RD, Rothstein G, Anstall HB, et al. Granulocyte transfusion in neonates with bacterial infection, neutropenia, and depletion of mature marrow neutrophils. *Pediatrics*. 1982; 70: 1-6.
11. Behrman R E, Vaughan VC. *Nelson Textbook of Pediatrics* W.B. Sounders Comp., Philadelphia, Thirteenth Edition, p. 425, 1987.

12. Robin L, Rodwell et all. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12: 372-378.
13. Belohradsky BH, Roos R, and Marget W. Exchange transfusion in neonatal septicemia. *Infection*. 1978; 6: 139.
14. Christensen RD, Anstall HB, Rothstein G. Review: Deficiencies in the neutrophil system of newborn infants, and use of leukocyte transfusion in the treatment of neonatal sepsis. *J Clin Apheresis*. 1982; 1:33.
15. Dwyer JM. Thirty years of supplying the missing link. *Am J Med*. 1984; 76: 46.
16. Engle VA, McGuire WA, Schreiner RL, et al. Neutrophil storage pool depletion in neonates with sepsis and neutropenia. *J Pediatr* 1988; 747-860.
17. Freedman RM, Ingram DL, Gross I, et al. A half century of neonatal sepsis at Yale. *Am J Dis Child*. 1981; 135: 140.
18. Gasson JC, Weisbart RH, Kaufman SE, et al. Purified human granulocyte macrophage colony stimulating factor: Direct action on neutrophils. *Science*. 1984; 226: 1339-1342.
19. Mervin C, Yoder MD, Richard A. Immunotherapy of neonatal septicemia. *Pediatric Clinics of North America*, Vol. 33, No. 3, 431-500, 1981.
20. Gladstone I, Ehrenkranz R, et al. A 10-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous 50-year experience. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 9: 819-825.
21. Karademir S.: Yenidoğan sepsisi. *Katki* 1983; 4: 1120-1126.
22. LaGamma EF, Drusin LM, et al: Neonatal infections. *Am. J. Dis. Child.* 1983; 137: 838-847.
23. Pyati SP, Pildes RS, et al: Decreasing mortality in neonates with early onset group B streptococcal infection. *J. Pediatr.* 1981; 98: 625-629.
24. Anderson DC, Pickering LK, Feigin RD.: Leukocyte function in normal and infected neonates. *J. Pediatr.* 1974; 420-505.
25. Belohrdsky BH, Roos R and Marget W.: Exchange transfusion in neonatal septicemia. *Infection*, 6:S139, 1978.
26. Christensen RD, Hill HR, Anstall HB, et al.: Exchange transfusion as an alternative to granulocyte concentrate administration in neonates with bacterial sepsis and profound neutropenia. *J. Clin. Apheresis*, 2: 177, 1984.
27. Coban AÇ.: Neonatal sepsis (etiyoloji, klinik tanı). 1. Ulusal neonatalojii kongresi 4-8 Haziran 1990 İstanbul.
28. Gökalp AD et al.: Neonatal sepsis in Turkey. *J. Trop. Pediatr.* 1990; 36: 200
29. Ainbender E, Cabutu EE, Gusman, DM Sweet, AY: Serum C-reactive protein and problems of newborn infants. *J. Pediatr.* 1982; 101: 438-440.
30. Hindoch P, Campbell CA, Gault JDM, et al: Serial study of C-reactive protein in neonatal septicemia. *Arch. Dis. Child.* 1984; 59: 435-438.
31. Sunn J, Bienvenu F, Bienvenu J, et al: Evaluation of serum prealbumin C-reactive protein and orosomucoid in neonates with bacterial infection. *J. Pediatr.* 1984; 105: 977-981.
32. Vesikari T, Janas M, Gronroos P, et al: Neonatal septicemia. *Arch. Dis. Child.* 1985; 60: 542-546.
33. Avery GB: *Neonatology*. Third Edidition, J.B. Lippincott. Comp, Philedelphia, London, New York, 1987; 922-927.
34. Freedman RM, Ingram DL, et al: A half century of neonatal sepsis at Yale. *Am. J. Dis. Child.* 1981; 135: 140-144.
35. Placzek MM, Whitelaw A.: Early and late neonatal septicemia. *Arch. Dis. Child* 1983; 58: 728-731.
36. Roberton NCR.: *Textbook of Neonatology*, Churchill Livingstone, London, 1986; 734-743.
37. Wang M, Friedman H, Djeu JK.: Enhancement of human monocyte function against *Candida albicans* by the colony stimulatin factors (CSF): IL-3, Granulocytemacrophage-CSF, and macrophage-CSF. *J. Immunol*, 1989; 143: 671-677.
38. Davievs PA.: Bacterial infections in the fetus and newborn. *Arch. Dis. Child.* 1971; 46: 1-27.
39. Cairo MS, Worcester C, et al: Role of circulating complement and polymorphonuclear leukocyte transfusion in treatment and outcome in critically ill neonates with sepsis. *J. Pediatr.* 1987; 110: 935-941.
40. Laurenti F, Ferro R, et al: Polymorphonuclear leucocyte transfusion for the treatment of sepsis in the newborn infant. *J. Pediatr.* 1981; 98: 118-123.
41. Bussel J, Lalezari P, Fikrig S: Intravenous treatment with gammaglobulin of autoimmune neutropenia of infancy. *J. Pediatr.* 1988; 112: 298-301.
42. Lalezari P, Khoshidi M, Petrosova M: Autoimmune neutropenia of infancy. *J. Pediatr.* 1986; 109: 764-769.
43. Hill HR.: Biochemical, structural and functional abnormalities of polymorphonuclear lekocyt in the neonate. *Pediatr. Res.* 1987; 22:375-38k
44. Wheeler GJ, Givner LB: Therapeutic use of recombinant human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in neonatal rats with type III group B streptococcal sepsis. *J. Infect. Dis.* 1992; 165: 938-941.
45. Mitchell S, Cairo MD.: Cytokines: A new immunotherapy. *Clin. in Prinatol.* 1991; 18: 343-359.

Preterm Doğum Tanısında Digital Muayene Yöntemlerinin Kıyaslama

Hüseyin Azer YILMAZ, Dursun BAŞTUĞ, Hamiyet BEKÇİ, Kahraman Ülker, H.Cemal ARK
SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi - İSTANBUL

ÖZET

PRETERM DOĞUM TANISINDA DIGITAL MUAYENE YÖNTEMLERİNİN KIYASLANMASI

Amaç: Preterm eylemlili hastalarda preterm doğumtanımda digital muayene yöntemleri olarak bilinen dilatasyon, efasman, bishop skorunun kıyaslanması

Yöntem: Bu çalışmaya SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Perinatoloji Kliniği'nde 1996 Ekim-1998 Ağustos yılları arasında preterm eylem tanısı olarak tedaviye başlanan 73 gebe alındı. Uterin kontraksiyonlar kontrol altına alındıktan sonra gebeler dilatasyon, efasman ve Bishop skoru açısından değerlendirildi. 36 tamamlanmış gebelik haftasından önce doğum yapanlar preterm olarak kabul edildi.

Bulgular: 34 gebe preterm doğum yaptı (% 46.6). Preterm doğumunu saptamada dilatasyon(cm), efasman (%), Bishop skoru açısından en iyi cut off değerleri sırasıyla $> 2 \text{ cm}$, $> \%60$, > 5 idi. Bu cut off değerlerine göre sensitivite ve spesifisite değerleri; Dilatasyon $> 2 \text{ cm}$ için % 88.2, % 59; Efasman $> \%60$ için % 76.5, % 61.5; Bishop skoru > 5 için; % 76.5, % 74.4 olarak bulundu. Multipl regresyon analizi kullanılarak dilatasyon, efasman ve Bishop skoru değerlendirildiğinde anlamlı tek parametrenin bishop skoru olduğu görüldü($p < 0.05$).

Sonuç: Preterm doğumun saptanmasında servikal değerlendirme yöntemi olarak bishop skoru kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem, Bishop skoru, Efasman, Dilatasyon.

SUMMARY

COMPARISON OF DIGITAL EXAMINATION METHODS IN PREDICTING PRETERM DELIVERY

Background and objective: To compare the diagnostic performance of digital examination methods of the cervix for the prediction of preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes.

Study design: Prospective observational study.

Material and methods: 73 patients admitted to the SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul with the diagnosis of preterm labor and intact membranes, between October 1996 and August 1998. After the management of the contractions, digital examinations were performed. The main outcome measure was delivery before 36 weeks gestation.

Main outcome measures: Dilatation, effacement, bishop's score as predictors of preterm delivery.

Results: 34 of 73 patients (%46.6) delivered preterm. Receiver operating characteristic curves indicated for dilatation of $> 2 \text{ cm}$, effacement of $> \%60$, bishop's score of > 5 as the best cut off to maximize sensitivity and specificity. The sensitivity and specificity of digital examination were found to be %88.2, %59; %76.5, %61.5 and 76.5,74.4 for the cervical dilatation $> 2 \text{ cm}$, effacement $> \%60$ and Bishop's score > 5 , respectively. We found only Bishop's score as a parameter of preterm delivery predictor using multiple regression analysis($p < 0.05$).

Conclusion: Bishop's score must be used as digital examination method for the prediction of preterm delivery.

Key Words: Preterm labor, Bishop scoring, Effacement, Dilatation.

P reterm doğum; perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olması sebebiyle çözüm bekleyen obstetrik bir problemdir (1). Araştırmacılar preterm doğumunu saptamada digital muayene yöntemlerinin kullanılabilceğini gösterdiler (2,3). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda digital

muayene yöntemlerinin subjektif ve kısıtlanmış olduğu, sonografik yöntemler kullanılması gerektiği önerilmektedir (4,5). Digital muayenenin ve sonografik yöntemlerin kıyasıldığı çalışmalarında; sonografik yöntemlerin preterm doğumun saptanmasında digital muayene yöntemlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (5,6). Fakat yapılan bu çalışmalarda digital muayene yöntemi olarak dilatasyon

ve efasman alınmış ve onlara göre kıyaslanma yapılmıştır (5-7). Şaşırıcı olarak; bu çalışmaların birçoğunda Bishop skoru veya Bishop skorunun diğer kriterleri ele alınmamıştır (8).

Bu çalışmanın amacı: preterm doğumunu tanımda digital muayene yöntemleri olarak bilinen dilatasyon, efasman ve Bishop skorunun kıyaslanmasıdır.

YÖNTEM

Bu çalışmaya SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Perinatoloji Kliniğinde 1996 Ekim-1998 Ağustos yılları arasında preterm eylem tanısı olarak tedaviye başlanan 73 gebe alındı. Kliniğimizde preterm eylem tanısı hidrasyon ve yatak istirahati ile geçmeyen, düzenli uterin kontraksiyonlarının olması veya gözlem altında tutulan gebelerde digital muayene ile servikal değişiklikler gözlenmesiyle konulmaktadır. Çalışma grubundaki gebeler preterm eylem tanısı ile yatırlarak IV ritodrin tedavi protokolüne başlandı. Kontaksiyonlar kontrol altına alındıktan sonra oral tedaviye geçildi. Oral tedaviye başlandığında bu çalışma amacı ile muayene edildiler. Servikal değerlendirmeye aynı kişi tarafından yapıldı (H.Y.) Muayene için hastalar litotomi pozisyonunda hazırlandı. Dilatasyon cm olarak ve efasman değerlendirilmesi de % olarak yapıldı. Bishop skoru değerlendirilmesinde dilatasyon, efasman, prezente olan kısmın yeri, serviks'in kıvamı ve serviks'in pozisyonu değerlendirildi. Bu parametrelere Bishop tarafından tanımlanlığı gibi puan verildi (9). Çalışmaya tekiz gebelikler, gebelik haftaları 25-35 hafta arasında olan, 4 cm % 80 efasmanın altında muayenesi olan, intakt membranlı, fetal ve maternal komplikasyonları olmayan gebeler alındı. Muayene sırasında hastanın yaşı, abort sayısı, gebelik haftası (son adet tarihi, erken dönemde yapılan ultrasonografide CRL ölçümü ve muayene sırasında yapılan sonografi ile teyid edilerek) kaydedildi. Doğumdan sonra gebelerle telefonla görüşülerek doğum tarihleri ve tedaviyi düzenli kullanıp kullanmadıkları öğrenildi. Doğum tarihleri ile muayenedeki doğum haftaları kullanılarak muayene ile doğum tarihi arasındaki süre hesaplandı. Term doğum yapan grup olarak tanımlanmış 36. gebelik haftasının üzerindeki gebeler alınırken, 36 tamamlanmış haftanın altındaki gebeler preterm olarak değerlendirildi.

Veriler kullanılarak (ROC) sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, relatif risk ve % 95 güven aralığı hesaplandı. Preterm ve term doğum yapan gebelerde parametrelerin kıyaslanmasında Student's t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Dilatasyon, efasman, Bishop skorunun kıyaslanmasında multipl regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 39 gebe termde doğum yaparken (% 53.4), 34 gebe preterm doğum yaptı (% 46.6). Preterm doğum yapanların doğumdaki gebelik haftaları ortalaması 33.3 ± 1.7 iken, term doğum yapan gebelerde 38.4 ± 1.4 haftaydı. Preterm doğum yapanlar ve term doğum yapanlar kıyaslandığında yaş, parite, muayenedeki gebelik haftası değerlerinde bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Abort sayısı, dilatasyon, efasman, Bishop skoru muayeneden doğuma kadar geçen süre, doğumda gebelik haftaları ortalama değerleri açısından kıyaslandığında preterm doğum yapan grupta, term doğum yapan gruptan istatistikî olarak ileri derecede anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$) (Tablo 2).

Preterm doğumu saptamada dilatasyon (cm), efasman (%), Bishop skoru açısından en iyi cut off değerleri sırasıyla > 2 cm, $> \%60$, > 5 idi. Bu cut off değerlerine göre sensitivite ve spesifisite değerleri; Dilatasyon > 2 cm için % 88.2, % 59; Efasman $> \%60$ için % 76.5, % 61.5; Bishop skoru > 5 için; % 76.5, % 74.4 olarak bulundu (Tablo 3). Tablo 4 ve Grafik 4, 5, 6'da cut off değerlerine göre preterm ve term doğum yapan gruppardaki doğum haftaları ve muayeneden doğuma kadar geçen süre farklılıklar gösterilmiştir ($p<0.05$). Bishop skoru ile dilatasyon ve efasmanın korelasyonu incelendiğinde; efasman değerlerinin Bishop skoruyla daha lineer bir tarzda dağıldığı gözlandı (Grafik 1 ve 2). Grafik 3'te değişik cut off değerleri alınarak dilatasyon, efasman ve Bishop skorunun sensitivite ve yanlış pozitiflik grafiğinde dağılımı gösterilmiştir. Bulunan değerlerin birbirine yakın olmasına rağmen, multipl regresyon analizi kullanılarak dilatasyon, efasman ve Bishop skoru değerlendirildiğinde Bishop skorunun en değerli parametre olduğu bulundu (p değerleri; Dilatasyon: 0.6, Efasman: 0.3,

Tablo 1: Çalışmaya Alınan Gebelerin Genel Özellikleri

Anne yaşı	$24.6 \pm 4.7^*$
Nulliparite (%)	57.5 (42/73)
Abortus	$0.33 \pm 0.71^*$
Muayenedeki gebelik haftası	$32.3 \pm 2.2^*$
Muayeneden doğuma kadar geçen süre (gün)	$26 \pm 23.5^*$ (Median 22,1-111 arasında)
Doğumda gebelik haftası	$36 \pm 2.9^*$
Servikal dilatasyon (cm)	$1.75 \pm 1.09^*$ (Median 2,0-4 arasında)
Servikal efasman (%)	$50.5 \pm 29.4^*$ (Median 60,0-90 arasında)
Bishop skoru	$4.5 \pm 2.8^*$ (Median 4,0-10 arasında)

*Ortalama ± Standart Deviasyon

Tablo 2: Preterm ve Term Doğum Yapanlarda Parametrelerin Kıyaslaması

	Term	Preterm	p değeri
Yaş	23.9 ± 4.9	25.3 ± 4.4	0.19
Abort sayısı	0.17 ± 0.5	0.5 ± 0.8	0.04
Parite	0.6 ± 1.1	0.6 ± 0.8	0.55
Dilatasyon (cm)	1.2 ± 0.9	2.3 ± 0.9	0.0001
Efasman (%)	40.5 ± 29	62 ± 25.7	0.003
Bishop skoru	3.3 ± 2.5	6.0 ± 2.4	0.0001
Ölçümdeki gebelik haftası	32.6 ± 2.2	32 ± 2.1	0.22
Doğumda gebelik haftası	38.4 ± 1.4	33.3 ± 1.7	0.0001
Muayeneden doğuma kadar geçen süre (gün)	40.3 ± 21.5	9.5 ± 12.6	0.0001

Tablo 3. Dilatasyon, Efasman ve Bishop Skorunun Preterm Doğumu Saptamada Prediktif Değerleri

	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	RR*	% 95 GA**
Servikal dilatasyon(a)	> 2 cm	% 88.2	% 59	% 65.2	% 85.2	10.7 (3.1-36.6)
Servikal efasman (b)	> % 60	% 76.5	% 61.5	% 63.4	% 75.0	5.2 (1.8-14.4)
Bishop skoru (c)	> 5	% 76.5	% 74.4	% 72.2	% 78.4	9.4 (3.2-27.4)

*Relatif risk; ** % 95 güven aralığı

a; 30 gerçek pozitif, 23 gerçek negatif, 16 yalancı pozitif, 4 yalancı negatif

b; 26 gerçek pozitif, 24 gerçek negatif, 15 yalancı pozitif, 8 yalancı negatif

c; 26 gerçek pozitif, 29 gerçek negatif, 10 yalancı pozitif, 8 yalancı negatif

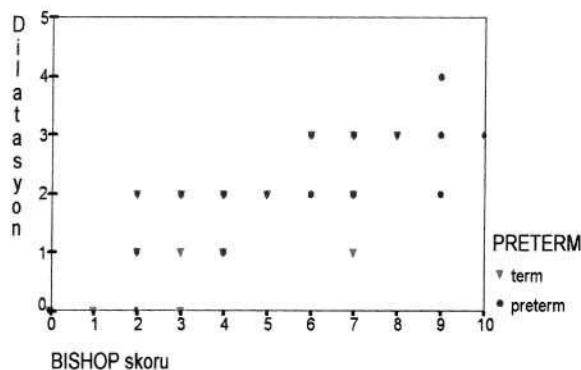
Tablo 4. Preterm ve Term Doğum Yapanlarda Doğum Haftası ve Tedaviden Doğuma Kadar Geçen Sürenin Kıyaslaması

	Doğum haftası	Muayeneden doğuma kadar geçen süre
Dilatasyon >2cm	34.9 ± 2.6	16.1 ± 16.8
Dilatasyon <2cm	37.9 ± 2.4	42.8 ± 24.1
p değeri	0.000	0.000
Efasman >%60	35.1 ± 2.6	15.2 ± 15.2
Efasman <%60	37.2 ± 2.9	39.8 ± 25.2
p değeri	0.001	0.000
Bishop >5	34.6 ± 2.3	12.0 ± 11.6
Bishop <5	37.4 ± 2.8	39.6 ± 24.3
P değeri	0.000	0.000

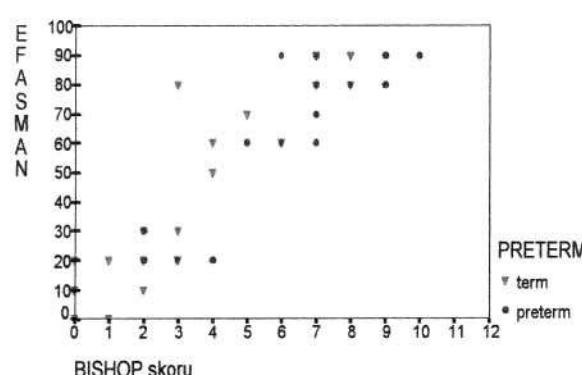
Bishop skoru: 0.03

TARTIŞMA

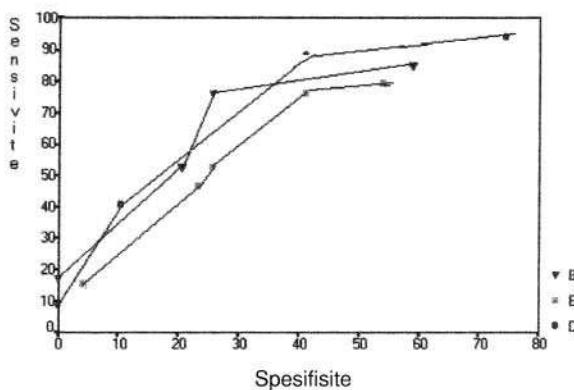
Serviksin digital değerlendirilmesi; servikal uzunluk, kivam, dilatasyon, pozisyon ve efasmanı kapsar. Bishop (9) bu faktörlerin başarılı eylem indüksiyonun saptanmasında kullanılabilceğini gösterdi. Coğu klinisyen hala tek başına dilatasyonun preterm eylem veya servikal yetmezlik açısından yüksek riskli hastaların saptanmasında yeterli olduğunu inanmaktadır ve skor sistemindeki diğer parametreleri kullanmamaktadır. Dilatasyonun sadece tek başına preterm doğumunu saptamada kullanılabilirliği fikri üzerinde çok tartışmalar yapılmıştır. Be-



Grafik 1. Term doğum yapan ve preterm doğum yapan hastaların dilatasyon ve bishop skoruna göre değerlendirilmesi.

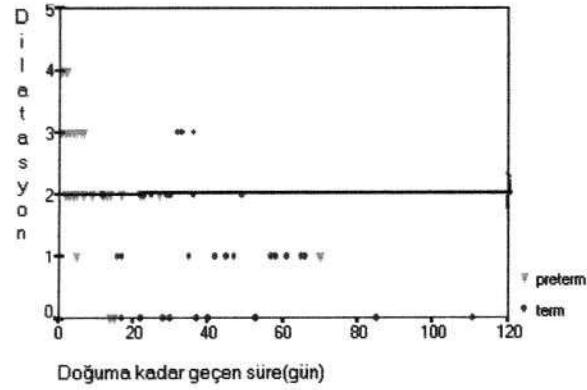


Grafik 2. Term doğum yapan ve preterm doğum yapan hastaların efasman ve bishop skoruna göre değerlendirilmesi.



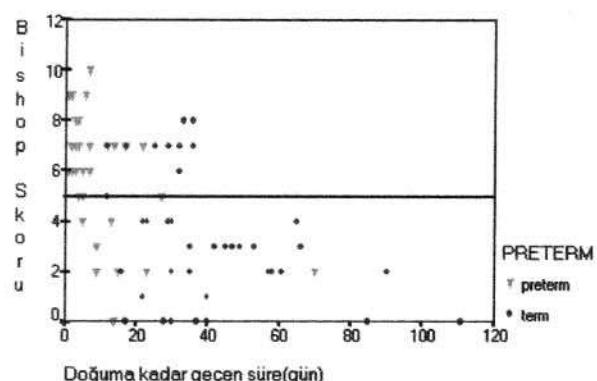
Grafik 3: Çeşitli cut off değerleri kullanılarak, preterm doğumunu tanımlamada dilatasyon, efasman, bishop için sensitivite ve yanlış pozitiflik değerlerinin gösterilmesi
B: Bishop skoru; E: Efasman; D: Dilatasyon

ukens ve arkadaşları (10) rutin prenatal muayene sırasında 6000 preterm doğum açısından düşük riskli hastada seri muayene ile servikal dilatasyonu değerlendirdiler (ortalama 6 muayene). Bunu sadece digital muayene için endikasyonu olan hastalarla kıyasladılar (ortalama bir ölçüm). İki grupta da preterm doğum ve preterm erken membran rüptürü açısından bir farklılık yoktu. Bu çalışma (10) rutin servikal muayene ile dilatasyonun değerlendirilememesinin preterm doğum için yüksek riski olan hastaların saptanmasında bir tarama yöntemi olamayacağını ortaya koydu. Preterm doğum tanısında servikal kısalma veya efasman kullanılmaktadır (2,4,14). Digital muayenenin güvenilirliğini kısıtlayan faktör, kriterlerin değerlendirilmesindeki bireysel farklılıklar (4). Serviksin sonografik olarak görüntülenmesi ile standartasyon sağlanmıştır. Sonografik yöntemlerin preterm doğumun saptanmasında digital muayene yöntemlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (5,6). İams ve arkadaşları çalışmalarında % 50 efasman olarak değerlendirilen gebelerde servikal uzunluk değerlerinin 6-34

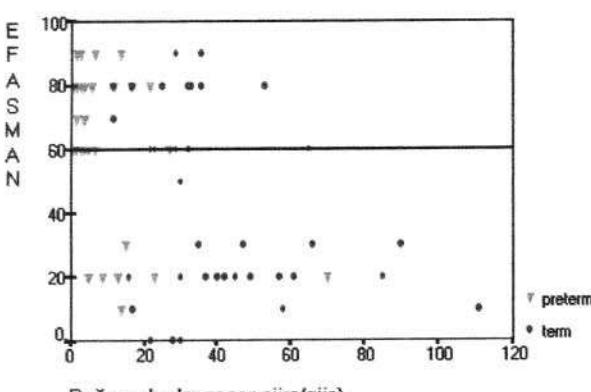


Grafik 5: Dilatasyon cut off değerine göre term doğum yapanlar ve preterm doğum yapanlar.

mm arasında değiştigini gözlemlediler (6). Bishop skoru tanımlandığında term eylemde kullanılmasına rağmen, son zamanlarda erken doğum riskinin saptanmasında kullanılmaktadır (8). Bishop tarafından tanımlanan bütün bu faktörlerin (tek başına dilatasyon değil) preterm doğumunu saptamada ileri derecede anlamlı sonuçlar verdiği bilinmektedir. İams ve arkadaşları (11) preterm eylem açısından düşük riskli gruptaki hastalarda Bishop kriterlerine göre servikal değerlendirilmenin preterm doğumunu saptamada transvajinal servikal uzunluğun ölçülmesi ile eşit etkinlikte olduğunu bildirmektedir. Serviksin digital muayenesi ile transvajinal sonografisi kıyaslayan çift kör usulü ile yapılan bir çalışmada preterm doğum riski olan popülasyonda ultrasonografik servikal uzunluk değerlendirilmesi ile digital muayene arasında orta dereceden bir ilişki saptandı (12). Diğer çalışmalar bu bağlantının zayıf olduğunu ortaya koydu. Fakat bu çalışmaların hiçbirinde Bishop'un diğer kriterleri ele alınmadığı (8,13). Preterm eylem tanısıyla hastaneye yatırılan hastalarda > 2 cm dilatasyonun sensitivitesi % 62-65, spesifisitesi % 39-72 olarak bildirilmiştir (5,6). Efasmanın değerlendirildiği İams ve arkadaşları ta-



Grafik 4: Bishop skoru cut off değerine göre term doğum yapanlar ve preterm doğum yapanlar.



Grafik 6: Efasman cut off değerine göre term doğum yapanlar ve preterm doğum yapanlar.

rafından yapılan bir çalışmada en iyi cut off değeri olarak bulunan $> 50\%$ değerine göre sensitivite % 83, spesifisite % 39 olarak bildirilmiştir. Bizim yaptığımız bu çalışmada preterm doğumumu saptamada dilatasyon (cm), efasman (%), Bishop skoru açısından en iyi cut off değerleri sırasıyla $> 2\text{ cm}$, $> 60\%$, > 5 idi. Bu cut off değerlerine göre sensitivite ve spesifisite değerleri: Dilatasyon $> 2\text{ cm}$ için % 88.2, % 59; Efasman $> 60\%$ için % 76.5, % 61.5; Bishop skoru > 5 için; % 76.5, % 74.4 olarak bulundu.

Multipl regresyon analizi ile dilatasyon, efasman ve Bishop skoru değerlendirildiğinde; Bishop skorunun istatistikî olarak anlamlı olan tek parametre olduğunu bulduk ($p=0.03$)

Bishop skorlamasına üstünlüğünü veren dilatasyon ve efasmana ek olarak kullanılan parametlerdir. Böylece serviks bütün olarak değerlendirilebilmektedir. Fakat bunun yanında dilatasyonu olmayan hastalarda internal servikal osun değerlendirmesi mümkün olmaz. Bu yüzden digital muayene yöntemleri servikal sonografi ile kombine olarak kullanılmalıdır.

SONUÇ

Preterm doğumun saptanmasında servikal muayene yöntemi olarak servikal sonografi yapılmayan koşullarda Bishop skoru kullanılmalıdır. Bishop skoru ile servikal sonografisinin kıyaslandığı dâha ileri çalışmalarla çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Collaborative group on preterm birth prevention. Multicenter, randomized, controlled trial of a preterm birth prevention program. Am J Obstet Gynecol 1993;169:352-366
2. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J: Precocious cervical ripening and preterm labor. Obstet Gynecol 1986;67:238-242
3. Levono KJ, Cox K, Roark M: Cervical dilatation, and prematurity revisited. Obstet Gynecol 1986;68:434-435
4. Holcomb WL, Smeltzer JS: Cervical effacement: Variation in belief among clinicians. Obstet Gynecol 1991;78:43-45
5. LS.Önderoğlu Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. Int J Gynecol Obstet 1997; 59: 223-228
6. Iams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF: Cervical sonography in preterm labor. Obstet Gynecol 1994; 84: 40-46
7. Gomez R, Galasso M, Romero R et al: Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1994;171:956-964
8. Sullivan CA: Sonographic evaluation of the uterine cervix. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 1998;25:623-637
9. Bishop EH: Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964;24:266-268
10. Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M: Randomised controlled trial of routine cervical examination in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening. Lancet 1994;24:344:841-844
11. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Engl J Med 1996;334:567-572
12. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson FF, Landon MB, Gabbe SG: Measurement of cervical length in pregnancy: Comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. Obstet Gynecol 1990;76:172-175
13. Goldberg J, Newman RB, Rust PF: Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. Am J Obstet Gynecol 1997;177:853-858
14. Stubbs TM, VanDorsten P, Miller MC: The preterm cervix and preterm labor: Relative risks, predictive values and change over time. Am J Obstet Gynecol 1986;155:829-834

Erken Gebeliğin Değerlendirilmesinde Transvaginal Ultrasonografinin Değeri

Rıza MADAZLI, Sühely TUNALI, Fatih ESEN, Mehmet İDİL, M.Feridun AKSU
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - İSTANBUL

ÖZET

ERKEN GEBELİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİNDEN TRANSVAGİNAL ULTRASONOGRAFİNİN DEĞERİ

Amaç: Çalışmanın amacı, erken gebelikte transvaginal ultrasonografinin yararlarını ortaya koymaktır.

Yöntem: Doğum veya gebeliğin sonlanmasına kadar 103 gebelik prospektif olarak takip edildi. 6 ile 14. gebelik haftaları arasında 250 transvaginal ultrasonografik inceleme yapıldı.

Bulgular: Takip edilen gebeliklerin 10'unda ilk incelemede missed abortion tanısı konuldu, iki olgu düşük ile sonuçlandı ve bir olguda kistik hidroma tanısı konularak tıbbi tahliye uygulandı. Fetusda kalp atımı belirlendikten sonraki abortus oranı % 2.1 olarak bulundu. Yolk kesesi çapının ± 2 standart sapmasının üstündeki veya altındaki değerlerinin anomal gestasyon sonuçlarını (abortion, anomali, neonatal ölüm) belirlemedeki sensitivitesi % 75, spesifitesi % 95 olarak saptandı.

Sonuç: Erken gebelikte sonografik inceleme fetusun canlılığını ortaya koyma, anomalileri tanıma ve gebeliğin akibetini belirlemede etkin bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Transvaginal ultrasonografi, Erken gebelik, Yolk kesesi

SUMMARY

BENEFITS OF TRANSVAGINAL SONOGRAPHIC ASSESSMENT OF EARLY PREGNANCY

Background and Objective: The aim of this study is to investigate the benefits of transvaginal sonographic assessment of early pregnancy.

Study Design: A prospective observational study.

Material and Methods: 103 pregnant are followed until delivery or completion of a failed pregnancy. Between 6 and 14 weeks of gestation 250 transvaginal ultrasonographic examinations are performed. During the examination, fetal viability and anatomy is evaluated, yolk sac diameter is measured and fetal biometry is established

Main Outcome Measures: Abnormal pregnancy outcome (abortion, anomaly, neonatal exitus)

Results: Of the 103 pregnancies, 10 cases are diagnosed as missed abortion in which 40% had no complaint, 2 cases miscarried during follow up and one cystic hygroma case is terminated medically. The abortion rate after the determination of fetal cardiac activity is found to be 2.1%. For the yolk sac diameter two standard errors above or below the confidence limits the sensitivity and specificity of predicting an abnormal outcome (abortion, anomaly, neonatal exitus) is found to be 75% and 95.5% respectively.

Conclusion: Sonographic assessment of early pregnancy is a very valuable tool for identifying fetal viability, early diagnosis of fetal anomalies and predicting pregnancy outcome.

Key words: Transvaginal sonography, Early pregnancy, Yolk sac

Erken gebeliğin doğal gelişimi uzun süredir klinikyenlerin ilgisini çekmektedir. Ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler, gebeliği başlangıcından itibaren gözlemele olanağı sağladı. Özellikle

transvaginal ultrasonografi sayesinde, gebeliği çok erken dönemden itibaren izleyebilme olanağı doğdu. Obstetrikte transvaginal ultrasonografinin kullanımının artması, ilk trimestride embriyo hakkında artan sayıda bilgi sahibi olmamızı sağladı. Böylece erken gebelikte fetusun normal ultrasonografik görünümü ortaya koyuldu (1). Bu teknoloji ayrıca anomalilerin de erken tanısına olanak sağladı. İlk

trimestride tanı konan fetus anomalileri sayısı son zamanlarda giderek arttı (2,3). Transvaginal ultrasonografi günümüzde obstetrikte gittikçe artan sıklıkta kullanılmakta ve gebelik izleniminde değerli bir araç olarak hizmet etmektedir.

Gebe ve hekim açısından merak uyandırın noktalardan biri de, mevcut gebeliğin sonucu ve olası akibeti hakkında, gebeliğin başında fikir sahibi olabilmektir. Bu amaca yönelik transvaginal ultrasonografi ile saptanabilecek embriyonik belirteçlerin etkinlikleri araştırılmaya başlandı. Özellikle yolk kesesi çapının, gebeliğin akibetini değerlendirmede etkili bir yöntem olduğunu ileri süren çalışmalar yayınlandı (4,5).

Çalışmanın amacı, prospектив olarak takip edilen gebelerde transvaginal ultrasonografisinin değerini araştırmak ve yolk kesesi çapının gebeliğin akibetini belirlemedeki etkinliğini ortaya koymaktır.

YÖNTEM

Gebe polikliniğimize 6 ile 12 gebelik haftası arasında başvuran 103 gebe prospектив olarak doğuma veya gebeliğin kaybına kadar takip edildi. Perinatal sonuçlar, abortus ve fetal anomali oranları belirlendi. Çalışmaya dahil edilen gebelikler, tekiz, düzenli menstruel siklusları olan, son adetlerinin ilk gününden emin olan ve bilinen maternal patolojileri olmayan gebeliklerdi. Gebelere 6 ile 14. gebelik haftaları arasında 250 transvaginal ultrasonografi yapıldı. Transvaginal ultrasonografiler jinekolojik masada, gebe dorsolitotomi pozisyonunda yatarken yapıldı. Siemens Sonoline SL-2'nin (Siemens Medical Systems, Torrance, CA) 5 MHz'lık vaginal probu kullanıldı. Fetusun anatomisi detaylı olarak değerlendirildi, kalp atımlarına en yüksek büyültmede bakıldı ve en az 3 dakika incelemeye rağmen kalp atımı yoksa fetusun ölü olduğuna karar verildi. Ortalama yolk kesesi çapı; yolk kesesinin longitudinal ve transvers çaplarının ortalaması alınarak hesaplandı. Ortalama yolk kesesi çapı ve gestasyonel yaş arasındaki ilişki regresyon analizi ile değerlendirildi. Ortalama yolk kesesi çapının ± standart sapmasının üzerindeki veya altındaki değerlerinin, anormal gebelik sonuçlarını belirlemedeki sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif ve negatif belirleyici değerleri saptandı.

BULGULAR

Gebeliğin 6 ile 9. haftaları arası yapılan başlangıç ultrasonografisinde 103 gebeliğin 10'unda fetusda kardiak aktivite saptanmadı. Kardiak aktivite saptanmayan 10 gebenin 6'sında vaginal kanama vardı, diğer 4'ünde ise bir şikayet yoktu. Başlangıç sonografisinde fetal kardiak aktivitesi olan 93 gebenin 2'sinde gebelik düşükle sonuçlandı. Çalışma grubunda düşük oranı % 11.6 (12/103), ultrasonog-

rafi ile fetusda kalp atımı gözlenen gebeliklerde düşük oranı ise % 2.1 (2/93) olarak tespit edildi. Erken gebelik vaginal kanama açısından değerlendirildiğinde, kanama 14 gebede başlangıçta vardı, 5'inde ise takipte gelişti. İlk trimestride kanaması olan 19 gebeden 6'sında kardiak aktivite görülmeli ve kalan 13 gebe abortus imminent olarak değerlendirildi. Abortus imminent oranı %13.9 (13/93) olarak saptandı. Abortus imminent tanısı alan 13 gebeden biri düşük ile sonuçlandı, geri kalanlar ise miadında doğum yaptı.

Takip edilen 93 gebeden birinde 13. gebelik haftasında kistik higroma saptandı. Çalışma grubumuzda görülen tek konjenital anomali buydu ve grubumuzun anomali oranı % 1.07 olarak belirlendi. Kistik higroma olgusunda 15. gebelik haftasında amniosentez yapıldı ve karyotip 46XX olarak saptandı. Aile ile görüşüllererek 18. gebelik haftasında medikal abortus uygulandı.

Yüzük gebeliğin 10'unda başlangıç muayenesinde missed abortus tespit edildi, 2'sinde takip esnasında düşük oldu. Bir kistik higroma medikal olarak sonlandırıldı. Bir vaka 27 haftalık doğum yaptı ve bebek respiratuar distress sendromu nedeniyle neonatal dönemde öldü. Çalışma grubunda ortalama doğum haftası 38.6 ± 2.1 hafta (27-41 hafta) ve ortalama doğum ağırlığı 3185 ± 470 gr. (900-3860 gr.) olarak bulundu. On gebelik 38. haftadan önce sonlandı ve preterm doğum oranı % 11.9 (10/90) bulundu.

Transvaginal ultrasonografi ile embriyo, amniotik kese ve ekstraamniotik kavite incelendi. Ekstraamniotik kavitenin tüm vakalarda 11. gebelik haftasına kadar görüldüğü saptandı ve en erken 11 hafta 4 içinde, en geç ise 13 hafta 5 içinde kaybolduğu belirlendi.

Ortalama yolk kesesi çapı 6 ile 13. gebelik haftaları arasında 165 ultrasonografik incelemeye ölçüldü. Ortalama yolk kesesi çapı ile gebelik haftası arasındaki Şekil 1'de gösterildi ($y=0.0024x^2 + 0.3499x - 5.3733$, $r=0.363$, $p=0.001$). Ortalama yolk kesesi çapının, o gebelik haftası için belirlenen değerin ± 2 standart sapmasının üstünde veya altında olması, anormal yolk kesesi çapı olarak kabul edildi. Ortalama yolk kesesi çapı iki olguda -2 standart sapmanın altında bulundu ve bu olgulardan birinde kistik higroma gelişti. Beş olguda ise $+2$ standart sapmanın üstünde ölçüldü ve bu olgulardan biri 9. gebelik haftasında düşük ile sonuçlandı, biri ise 29. gebelik haftasında doğum yaptı ve çocuk erken neonatal dönemde öldü. Yolk kesesi çapının o gebelik haftası için ± 2 standart sapmanın üstünde veya altında olmasının anormal gebelik sonuçlarını (abortus, anomalı, neonatal ölüm) belirlemedeki sensitivitesi %75, spesifisitesi %95.5, pozitif belirleyici değeri %42.8 ve negatif belirleyici değeri %98.8 olarak tesbit edildi.

TARTIŞMA

Gebeliğin birinci trimestri, insan gelişiminin diğer dönemlere kıyasla en hızlı olduğu dönemdir. Bu özellik taşıyan dönem, transvaginal ultrasonografi sayesinde incelenebilir ve normal veya anormal embriyonik gelişim erkenden belirlenebilir. Birinci trimesterde yapılan ultrasonografik incelemenin ana amaçlarından biri embriyonun canlılığının tespitidır. Embriyonun canlılığının en iyi göstergesi embriyoda kalp atımının gözlenmesidir. Transvaginal yolla kafa-tepe mesafesi 5 mm'den büyük olan embriolarda kardiyak aktiviteyi görmek gereklidir (6,7). Çalışmamızda 6 ile 9. gebelik ahtaları arasında yapılan rutin ultrasonografide ölü olduğu gözlenen gebeliklerin %40'ında, annede herhangi bir şikayet olmadığı tespit edildi. Bu bulgu embriyonun canlılığının gösterilmesi açısından, hiçbir şikayeti olmayan gebelerde dahi ultrasonografinin önemini ortaya koymaktadır. Gebelikte abortus oranı %10 ile 15 dolayında kabul edilmektedir, ancak sonografik olarak fetal kardiyak aktivite gözlemlendikten sonra abortus oranı ise literatürde %2 ile 6.1 arasında bildirilmiştir (8,9). Çalışmamızda da bu oran % 2 olarak saptandı. Dolayısıyla fetusda tek başına kalp atımının belirlenmesi dahi gebeliğin прогнозunu açısından oldukça önemli bir bulgudur. Genel olarak birinci trimesterde gebeliklerin % 15 ile 20'sinde vaginal kanama şikayeti vardır. Takip ettiğimiz gebelerde bu oran % 18 olarak bulundu ve bunların % 31.5'inde embriyonun ölü olduğu saptandı. Dolayısıyla bu bulgu 1. trimestride vaginal kanama şikayeti olan gebelerde embriyonun canlılığının ultrasonografi ile araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Transvaginal ultrasonografi ile trimestride fetal anomalilerin önemli bir kısmının tespiti mümkündür. Anomaly tanısında temel amaç, bunların mümkün olduğu kadar gebeliğin erken döneminde tespitidır. Özellikle transvaginal ultrasonografi ile 11-12. gebelik haftalarında fetusun anatomisinin detaylı olarak araştırılması pek çok anomalinin tanısına olanak sağlayacaktır. Takip ettiğimiz gebelerde saptanan tek anomali olgusu da 13. gebelik haftasında belirlendi. Bu bulgu transvaginal ultrasonografinin fetal anomalide tespitindeki önemini ortaya koymaktadır.

Yolk kesesi embriyo gelişiminin erken döneminde nutrisyonel, endokrin, metabolik, immunolojik, sekretuar ve hematopoietik fonksiyonlara sahiptir (10). Bu çok yönlü fonksiyonlarından dolayı yolk kesesi ölçülerindeki anormallikler, yolk kesesinin fonksiyonlarındaki yetersizlikleri ve fetus açısından kötü прогнозu gösterebilir. Anormal yolk kesesi ölçüleriyle fetusda yapısal ve sayısal kromozom bozuklukları ve kötü fetal прогноз arasında ilişki gösterilmiştir (11-13). Yapılan prospektif bir çalışmada ortalama yolk kesesi çapının ±2 standart

sapmasının üzerindeki veya altındaki değerlerinin, anormal gebelik sonuçlarını belirlemektedeki sensitivitesi %26.9, spesifitesi % 92.7 ve pozitif belirleyici değeri ise %51.1 olarak bildirilmiştir (11). Bu çalışmada anormal gebelik sonucu olarak abortus ve fetal anomalii kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda canlı olduğu belirlenip takip edilen gebeliklerin ikisi abortus, biri fetal anomalii ve biri ise erken doğum ve neonatal dönemde ölümle sonuçlandı. Anormal gebelik sonucu olarak bu dört olgu değerlendirildiğinde, yolk kesesi çapının ±2 standart sapmasının üzerindeki veya altındaki değerlerinin gebeliğin akibetini belirlemektedeki sensitivitesi %75, spesifitesi %95.5, pozitif belirleyici değeri %42.8 ve negatif belirleyici değeri ise % 98.8 olarak bulundu. Bu değerler literatürde bildirilenden daha yüksektir ve bunun nedeni neonatal exitus olgusunu dahil etmemiz olabilir, ancak bu olguya dışlasak dahi sensitivitenin %66.6 olduğu görülmektedir. Dolayısıyla çalışmamızın sonucuna göre yolk kesesi çapı ölçümlü gebeliğin прогнозunu belirlemeye oldukça etkili bir bir bulgudur. Erken gebelikte transvaginal ultrasonografik incelemede embryo ile birlikte yolk kesesi çapı da ölçülmeli ve o gebelik haftası için patolojik değerlere sahip olan gebelikler daha yakından takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MG. A close look at early embryonic development with high frequency transvaginal transducer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 159: 676-681.
2. Rottem S, Bronstein M, Thaler I, Brendes JM. First trimester transvaginal sonographic diagnosis of fetal anomalies. *Lancet* 1989; i: 444-445.
3. Hernadi L, Torocsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. *Prenat Diagn* 1997; 17: 753-759.
4. Goldstein SR. Significance of cardiac activity by endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 670-672.
5. Stampone C, Nicotra M, Muttinelli C, Cosmi EV. Transvaginal sonography of the yolk sac in normal and abnormal pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 3-9.
6. Levi CS, Lyons EA, Zheng XH, Lindsay DJ, Holt SA. Endovaginal Ultrasonography: Demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5 mm crown rump length. *Radiol* 1990; 176: 71-74.
7. Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ. Ultrasound in the first trimester of pregnancy. *Radiol Clin North Am* 1990; 28: 19-39.
8. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 294-297.
9. Wilson RD, Kendrick V, Witman BK, McGillivray B. Spontaneous abortion and pregnancy outcome after normal first trimester ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 352-355.
10. Moore KL. The placenta and fetal membranes. In Moore KI, Persaud S eds. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988: 121-132.
11. Lindsay DJ, Lovett IS, Lyons EA, et al. Yolk sac diameter and shape at endovaginal US: Predictor of pregnancy outcome in the first trimester. *Radiology* 1992; 183: 115-118.
12. Ferrazzi E, Brambati B, Lanzani A, et al. The yolk sac in early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 137-142.
13. Çepni İ, Beşe T, Öcal P, Budak E, İdil M, Aksu MF. Significance of yolk sac measurement with vaginal sonography in the first trimester in the prediction of pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 76: 962-972.

Preeklampsi ve Normal Gebelik Olgularında Plasenta Lokalizasyonunun Uterin Arter Doppler S/D Oranlarına Etkisi

Atilla ÇANKAYA, Kadir SAVAN, Ziya ÇEBİ, Levent YAŞAR, Erdinç ERGÜL
Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi - İSTANBUL

ÖZET

PREEKLAMPSİ VE NORMAL GEBELİK OLGULARINDA PLASENTA LOKALİZASYONUNUN UTERİN ARTER DOPPLER S/D ORANLARINA ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada; plasenta yerleşim yerinin, uterin arter kan akımına olan etkisini, hem normal gebelerde, hem de preeklampsi olgularında Doppler ultrasonografi metodu ile araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Gebelik yaşı 26-40 hafta arasında olan herhangi bir risk faktörü taşımayan 105 normal gebe ve 20. gebelik haftası sonrasında 140/90 mmHg ve üzerinde TA ölçümleri ve 24 saatlik idrar tetkikinde 300 mg in üzerinde proteinürisi olan 35 preeklamptik gebe çalışmaya alındı. Plasenta lokalizasyonu sağ, sol ve santral olmak üzere tespit edildi. Doppler ölçümleri spina iliaca anterior superior'un 2-3 cm medialine konularak uterin arterden 2 şer doppler ölçümü yapılarak ortalama S/D değerleri alındı. Elde edilen değerler plasenta lokalizasyonu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Normal ve hipertansif bütün gebelerde, plasentanın yerleştiği taraftaki uterin arter S/D oranlarının, karşı taraf S/D oranlarına göre azaldığını tespit etti.

Sonuç: Bulgularımızı destekleyen literatür verileri de gözönüne alındığında; uterin arter Doppler bulgularının önem kazandığı klinik olgularda, plasenta yerleşiminin olduğu taraftaki uterin arterin tercih edilmesi gerektiğini ve her araştırmada plasenta yerleşim yerinin belirtilmesinin doğru olacağını düşünmektediyiz.

Anahtar kelimeler: Preeklampsia, Plasenta, Uterin Arter, Doppler

SUMMARY

THE EFFECT OF PLACENTAL LOCALIZATION ON UTERINE ARTERY DOPPLER S/D RATIOS IN PREECLAMPSIA AND NORMAL PREGNANCY

Objective: Our aim was to research the effect of placental localization on uterine artery S/D ratios in normal and preeclamptic pregnancy.

Material and Methods: The normal 105 pregnancy with no risk factor at 26-40 week and the 35 preeclamptic pregnancy after 20 week whose blood pressure were above 140/90 mmHg and proteinuria were 300mg/24 hour were included in the research. Placental localization was classified right, left and central. Doppler results get from 2-3 cm mediale of anterior superior spina iliaca. And the results were compared with placental localization.

Results: Our research detected that S/D rates of uterine artery at the placental site were lower than the opposite site uterine artery S/D ratios.

Conclusion: Our results and previous trials have suggested that the placental localization effects the uterine artery Doppler value. So that is important for fetal prognosis.

Key Words: Preeclampsia, Placenta, Uterine artery, Doppler

Uteroplazental kan akımının değerlendirilmemesinde Doppler ultrasonografi tekniğinin kullanılması, bu vasküler yataktaki akım hızı dalga formları ve kan akım hızı hakkında güvenli bir çalışma olanağı sağlanmıştır. Doppler ultrasonografi yardımıyla fetal ve uteroplazental hemodinamiği-

nin değerlendirilmesinde noninvaziv bir yöntem olarak kullanılması perinatolojide çok önemli bir gelişme olmuştur. Kötü perinatal прогнозun temel nedeni olan, uteroplazental ve/veya fetoplazental kan akımının bozulması, son yıllarda hızla gelişen bu teknik sayesinde direkt ve noninvaziv olarak dolaylı şekilde gösterilebilmektedir (1). Anormal Doppler bulguları ile perinatal patolojilerin kom-

likasyonları arasında anlamlı bir ilişki olduğuna daır kesin kanıtlar elde edilmiştir (2). Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda normal gebeliklerde ve preeklampsi olgularında uterin arter Doppler çalışmalarıyla ilgili olarak özellikle 20-25. gebelik haftalarındaki bulguların önemi vurgulanmıştır (3).

Çalışmamızda, plasenta yerleşim yerindeki uterin arter ve karşı taraf uterin arter Doppler ölçümelerini, hem normal gebelerde hem de preeklampsi olgularında yaparak прогнозunu belirlemeye yararlı olup olmayacağı araştırdık.

MATERIAL - METOD

Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Hastanesine Ağustos 1998-Şubat 1999 tarihleri arasında antenatal polikliniğine başvuran 105 normal gebe ve perinatoloji polikliniğinde takip edilen 35 preeklamptik gebe çalışma grubuna dahil edildi.

Preeklampsi grubu olarak kabul ettiğimiz olgularımızda, 20. gebelik haftası sonrasında 140/90 mmHg ve üzerinde TA ölçümleri ve 24 saatlik idrar tetkikinde 300 mg'in üzerinde proteinürü olmasının şartları alındı. Kontrol grubu olarak kabul ettiğimiz hipertansif olmayan gebelerde ise TA'in 140/90 mmHg'nin altında olması, proteinürüsünün olmaması teziz gebeliği olması, gebeliği komplike eden herhangi bir sistemik hastalığın olmaması şartları arandı.

Diğer çalışma grubumuz ise, 20. gebelik haftası sonrasında periferik ölçümlerde 140/90 mmHg üzerinde TA'i ve proteinürüs olan 35 gebeden oluştu.

Bütün gebelerde arteria uterina Doppler ölçümu bir kez yapıldı. Önce real time ultrasonografi

ile plasenta lokalizasyonu tespit edildi. Ultrasonografik incelemede Ultramark 4 Plus ATL (ABD) cihazı 3,5 MHz konveks probu aracılığıyla kullanıldı. Tüm uterin kavite tarandı ve plasentanın lokalizasyonu belirlendi. Plasenta sağ ve sol duvarlar arasında eşit olarak dağıldığı durumlarda, ön-arka ya da fundal pozisyonuna bakılmaksızın santralize olarak kabul edildi. Plasental kitle %75 ve daha fazla orta hattan bir tarafa doğru yerleşik olduğu durumlarda ise, ön-arka ya da fundal pozisyonuna bakılmaksızın unilateral olarak kabul edildi (sağ ve sol yerleşimli). Daha sonra Doppler cihazı ile maternal uterin arter S/D oranları ölçüldü. Çalışmada Vasoflo III-Sonicoid marka (İngiltere) Continuous Wave Doppler cihazı ve 8 MHz lik parmak transdüser kullanıldı.

İstatistiksel hesaplamalarda student-t ve ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 105 normal gebenin 45'inde (%43) plasenta santral yerleşimli, 60 hastada ise (%57) unilateral yerleşimli idi. Hipertansif 35 gebenin 11'inde (%32) plasenta santral yerleşimli 24 ünde ise (%68) unilateral yerleşimli idi (Tablo-1).

Plasentanın unilateral yerleşimli olduğu normal ve hipertansif gebelerde, sağ ve sol uterin arter akım hızlarının S/D oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklilik vardı ($p<0.001$). Plasentanın santral yerleşimli olduğu gebelerde ise, normal veya hipertansif hiçbir olguda sağ ve sol uterin arter S/D oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Tablo 2 ve Tablo 3'de normal ve hipertansif gebelerin uterin arter

Tablo 1: Ultrasonografik Plasenta Lokalizasyonu

Plasental lokalizasyon	Normal gebeler		Hipertansif gebeler		χ^2 test
	n	%	n	%	
Sağ	40	38	16	45	> 0.05
Sol	20	19	8	23	> 0.05
Santral	45	43	11	32	> 0.05
Toplam	105	100	35	100	

Tablo 2: Normal Gebelerde Plasental Lokalizasyona Göre Sağ ve Sol Uterin Arter S/D Oranları

Plasenta lokalizasyonu	n	Sağ uterin arter (ortalama±SD)	Normal gebeler	Sol uterin arter (ortalama±SD)	P
			Sol uterin arter (ortalama±SD)		
Sağ	40	1.76 ± 0.20		2.17 ± 0.31	0.001
Sol	20	2.22 ± 0.38		1.75 ± 0.21	0.001
Santral	45	1.87 ± 0.39		1.88 ± 0.34	0.005

Tablo 3: Hipertansif Gebelerde Plasental Lokalizasyona Göre Sağ ve Sol Uterin Arter S/D Oranları

Plasenta lokalizasyonu	n	Sağ uterin arter (ortalama±SD)	Hipertansif gebeler Sol uterin arter (ortalama±SD)	P
Sağ	16	2.32 ± 0.45	3.67 ± 0.66	0.001
Sol	8	3.86 ± 0.74	2.27 ± 0.94	0.001
Santral	11	2.72 ± 0.67	2.45 ± 0.62	0.005

Tablo 4. Normal Gebelerde Kontralateral ve Ipsilateral S/D Oranları

Uterin arter	Normal gebeler (ortalama ± SD)	n
Kontralateral	2.17 ± 0.36	60
Ipsilateral	1.75 ± 0.18	60

p<0.001

Tablo 5. Hipertansif gebelerde kontralateral ve ipsilateral S/D oranları

Uterin arter	Hipertansif gebeler (ortalama ± SD)	n
Kontralateral	3.73 ± 0.68	24
Ipsilateral	2.39 ± 0.51	24

p<0.001

Doppler ölçümleri görülmektedir.

Sonuç olarak normal ve hipertansif gebelerde ipsilateral (plasentanın olduğu taraf) ve kontralateral (plasentanın yerleşim yerinin karşısına) plasentanın olduğu taraf (ipsilateral) ve karşı taraf (kontralateral) uterin arter S/D oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$), (Tablo 4 ve 5).

TARTIŞMA

Plasenta ile aynı taraf uterin arterinde, hipertansiyon olsun veya olmasın karşı tarafa oranla anlamlı bir akım fazlalığı vardı. Normal gebelerin oluşturduğu grupta arteria uterina Doppler ölçümüne baktığımızda plasental taraf arteria uterina S/D oranlarının anlamlı derecede düşük olduğunu görmekteyiz ($p<0.001$). Hipertansif grubtaki çalışmada ise hipertansiyona bağlı olarak zaten beklenen akım azalması (S/D oranının yükselmesi) gözlemeğine rağmen yükselen olan bu S/D oranlarının irdelenmesinde ipsilateral taraf lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Cofinas ve arkadaşlarının 1988'de yayınladıkları normal ve hipertansif gebelerden oluşan 112 olgu içeren serilerinde plasenta ile aynı taraftaki

uterin arter S/D oranı, karşı taraf uterin arter S/D oranına göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (3). Plasenta yerleşim yerinin uterin arter rezistansına etki ettiğini ortaya koyan bu çalışma bizim sonuçlarımızla da uyum içindedir. Campbell ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada plasental yerleşime göre uterin arter Doppler dalga formlarını değerlendirmiştir ve plasenta ile aynı taraftaki uterin arterde daha düşük PI değeri tespit etmişlerdir (4,5).

Normal gebeliklerde, plasentanın yerleştiği taraftaki spiral arterioller trofoblastlar tarafından invazyona uğrarlar ve uteroplazental arteriollere dönüsürler. Plasental bölgesindeki spiral arteriollerdeki bu değişim sonucunda spiral arteriollerdeki direnç azalmakta ve maksimum uteroplazental akım sağlanmaktadır (3). Spekulatif olmakla birlikte plasentanın sağ ve sola yerleşimli olduğu durumlarda uterin arter Doppler bulgularının her iki yanda farklı olmasının nedeni bu mekanizma olabilir. Gebelikte oluşan hipertansiyonun spiral arterlerin incomplet değişimi ile birlikte olduğu yolunda yoğun kanıtlar vardır. Olafson ve arkadaşları (1993) ve Arduini ve arkadaşları (1977)'deki çalışmalarında bu durumu göstermişlerdir (6,7).

Chambers ve arkadaşları uterusun plasental tarafından alınan RI değerinin non-plasental tarafa göre belirgin olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (8). Trofoblastların spiral arterlere invazyonu sonucu olduğunu düşündüğümüz bu durum, bizim sonuçlarımızla uyumludur. Yine aynı şekilde Bewley ve arkadaşları da RI değerlerinin plasental tarafta karşıya göre ve distal arkuat arterlerde proksimal uterin arter kısmına göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir (9). Henk Oosterhof ve arkadaşları plasental yatağa yakın arkuat dallarda diğer bölgelere göre belirgin olarak düşük PI değerleri bulmuşturlar (10).

Çalışma grubumuza ait sonuçlar ve bizim çalışmamızı destekleyen literatür sonuçları plasenta yerleşiminin uterin arter Doppler indeksleri üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu da muhtemelen plasentasyon sırasında meydana gelen kompleks hemodinamik değişimlerin plasental bölgesinde daha yoğun olmasından kaynaklanmaktadır.

Maternal Doppler çalışmalarında ölçümllerin her

iki tarafta yapılmasını ve ortalamasının alınmasını önerenler vardır (11). Deutinger arkadaşlarına göre anomral uterin perfüzyon derecesinin araştırıldığı durumlarda, her iki uterin arterin Doppler bulgu analizleri çok önemlidir (12).

Çalışmamızda plasenta lokalizasyonunun uterin arter Doppler bulgularını etkilediğini tespit ettik. Hipertansif veya normal gebelerde plasentanın yerlestiği taraftaki uterin arter Doppler bulgularının, karşı taraftaki uterin arter Doppler bulgularına göre farklı olduğu gözönüne alırsa, klinik çalışmaları sürdürürken her iki uterin artere de bakılarak plasenta yerleşim yerinin belirlenmesi gerekliliğini düşünmektediyiz.

KAYNAKLAR

- Von Wought J.G. et al. A Prospective study of the umbilical artery waveform in appropriate for date on IUGR. *Gynecol Obstet Invest*, 1987; 23:217.
- Brar H.S. et al. A comparative study of fetal umbilical velocimetry with continuous and pulsed wave Doppler ultrasonography in high risk pregnancies. *Am J. Obstet Gynecol* 1989; 160; 375
- Cofinas AD, Renny M, Genesis FC, Meis PJ, Nelson LH: The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveform. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1504-1508.
- Campell S , Bewles S, Cohen-Overbeck T: Investigation of the uteroplacental circulation by Doppler ultrasound. *Semin Perinatal* 1987;6, 362-368.
- Campell S, Pearce JMF, Hocgett G et al : Quantitative assessment of uteroplacental blood flow. Early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649-653.
- Olafson P, Laurini NR, Morsal K: A high uterine artery PI reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and total growth retardation. *European J Obstet Gynecol* 1993; 49:161-168
- Arduini D, et al . Uteroplacental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy induced hypertension. *European J Obstet Gynecol* 1977;84:656
- Chambers SE, Jahnstore FD, Muir BB, Hoskins P, Hoddad NG, Mc Dicken WN. The effect of placental site on arcute artery flow velocity wave form. *J Ultrasound Med* 1988; 7: 671-673.
- Bewley S, Campbell S, Cooper D. Uteroplacental Doppler flow velocity waveform in the second trimester. A complex circulation. *Br. J. Obstet Gynecol* 1989; 96: 104-146.
- Henk O, John G: Ultrasound pulsed doppler studies of the uteroplacental circulation: The influence of sampling site and placenta implantation. *Obstet Gynecol Invest* 1992; 35: 75-79.
- Farmakides G, Schulman H, Schneider E. Surveillance of the pregnant women with doppler flow velocimetry. 1992; 35: 2, 387.
- Deutinger J, Rudelstanfer R, Bemoschek G. Vaginal sonographic doppler velocimetry in both uterine arteries. Elevated left-right differences and relationship to total haemodynamics and outcome. *Early Hum Dev* 1992; 25: 3, 187-96.

Fetal Dönem Boyunca ve Yenidoğanlarda Karın Ön Duvarında Umbilicus Yerleşiminin Belirlenmesi

M.Ali MALAS, Osman SULAK, Alpaslan GÖKÇİMEN
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı-ISPARTA

ÖZET

FETAL DÖNEM BOYUNCA VE YENİDOĞANLarda KARIN ÖN DUVARINDA UMBILICUS YERLEŞİMİNİN BELİRLENMESİ

Amaç: Çalışmamızda fetal dönem boyunca ve yenidoğanlarda karın ön duvarında umbilicus yerleşiminin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Yaşları 10-40 gebelik haftası arasında değişen 82 tane (erkek: 46, kız: 36) insan fetusunda ve yaşları 38-42 gebelik haftası arasında değişen 60 tane (erkek: 30, kız: 30) yenidoğan olgu üzerinde çalışıldı. Bütün vaka larda umbilicus-processus xiphoides, umbilicus-symphysis pubica, umbilicus-arcus costarum ve umbilicus-spina iliaca anterior superior uzunlukları ölçüldü. Bütün verilerin gestasyonel yaşlara göre ortalamaları ve standart sapmaları belirlendi.

Bulgular: Fetal dönem boyunca gebelik haftası ile bütün parametreler arasında pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edildi. Yenidoğanlarda, umbilicus-spina iliaca anterior superior ölçümelerinde cinsler arasında farklılık olduğu ($p<0.01$) belirlendi. Diğer parametrelerde ise fetuslarda ve yenidoğanlarda cinsler arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Sonuç: Her gestasyonel yaşa ait karın ön duvarındaki umbilicus yerleşimine ait parametrelerin daha fazla tanımlanması ile bireysel varyasyonlar hakkında daha fazla bilgi sunulmuş olacaktır. Umbilicus lokalizasyonundaki normal varyasyonlar hakkındaki bilgiler abdominal duvar gelişimindeki patolojilerin teşhis edilmesinde ve bazı sendromların belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Umbilicus lokalizasyonu, fetus, yenidoğan.

SUMMARY

THE DETERMINATION OF LOCATION OF UMBILICUS AT THE ABDOMINAL WALL IN NEWBORN INFANTS AND DURING THE FETAL PERIOD

Objective: In this study, we aimed to determine location of umbilicus at the abdominal wall in newborn infants and during the fetal period.

Material and Methods: We studied 82 (46 males, 36 females) human fetuses gestational aged between 10 and 40 weeks, and 60 term infants (males 30, females 30) gestational aged between 38 and 42 weeks. In all cases, length of umbilicus-xifoid, umbilicus-symphysis pubica, umbilicus-arcus costarium, umbilicus-spina iliaca were measured.

Results: Between the gestational age and all parameters, significant positive correlation was found during the fetal period. It was assessed that there was significant difference between sexes at the measurements of umbilicus-spina iliaca anterior superior in newborn infants. There was no differences the other parameters between sexes both of fetuses and newborn infants.

Conclusion: With more expressions of location of umbilicus at each gestational age, more information about individual variations will be given. Knowledge about normal variations in umbilicus locations can help in diagnosis of pathologies of abdominal wall development and determination of some syndromes.

Key Words: Umbilicus location, fetus, newborn

Umbilicus vücut topografisinde önemli işaret noktalarından biridir. Normal erişkinlerde L3-L4 arası disk seviyesindedir. Umbilicus bifurcatio aorta'nın 2 cm distalindedir. Ayakta dik pozisyonda, çocuklarda ve sarkmış karınlı kişilerde umbilicus daha aşağıda yerleşir (1). Fetal dönemde ve ye-

nidoğanlarda abdominal duvar üzerinde meydana gelen omfalosel umbilikal herni, gastroşizis, urachal lezyonlar omfalomezenterik kanal anomalileri Meckel divertikülü gibi malformasyonların tanımlanması açısından abdomen topografisinde umbilicus yerleşimi oldukça önemlidir (2,3).

Doğum sonu umbilikal yapı üzerindeki kalıntılar ile Meckel divertikülü, vitellin kist, patent urakus, urakal sinus, urakal kist, urakus divertikülü, umbilikal sinus, vitellin kanal hastalıklarında veya bu gibi anomalilerin tahmin edilebileceği belirtilmektedir (4,5). Khati (5) umbilikal hastalıklar ve abnormaliteler açısından umbilicus ve peri umbilikal bölgenin intra uterin ve postpartum dönemde çok iyi tanımlanması ve görüntülenmesi gerekliliğini, perumbilikal bölgenin intrauterin görüntülenmesinde bu bölge ile ilgili birçok patolojik durum ortaya çıkarılabilceğini, bu açıdan perumbilikal bölge görüntülenmesinde bu bölge yapılarının daha fazla tanımlanmasının bireysel varyasyonlar açısından oldukça önemli olduğunu belirtmektedir.

Friedman (6) umbilikal dismorfoloji varlığında karakteristik umbilicus anomalileri için Robinow sendromu, Reiger sendromu ve Aarskog sendromu gibi sendromlarda göbekten alınan ölçümlerin önem arzettiğini göstermiştir. Ayrıca yenidoğanlarda göbekten ölçüm alınmış, bu ölçümllerin abdomen topografisindeki yerleşimi üzerinde durulmuş değişik malformasyonlarda umbilicus yapısı ile ilgili dismorfik umbilicus yapıları tanımlanmıştır. Aarskog sendromlu yenidoğan olgularda umbilicusun dışarı doğru çıktıgı, protruze olduğu, Aarskog sendromunda çıkışlı umbilikal yapının özellik arzettiği belirtilmektedir (6-10). Tourtel (11) fetal alkol sendromlu yenidoğanlarda umbilicus yapısının karın ön duvarından daha aşağıda sıkıştığını boğumlandığını belirtmektedir. Chen (12) Meckel divertikülü ile umbilikal anomalilerin ilişkili olduğu 26 Meckel divertikülü vakasından 6 (%23) tanesinde umbilikal anomalinin bulunduğu belirtmektedir. Çalışmamızda fetal dönem boyunca ve yenidoğanlarda karın ön duvarında umbilicus yerleşimi ve morfolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

MATERIAL VE METOD

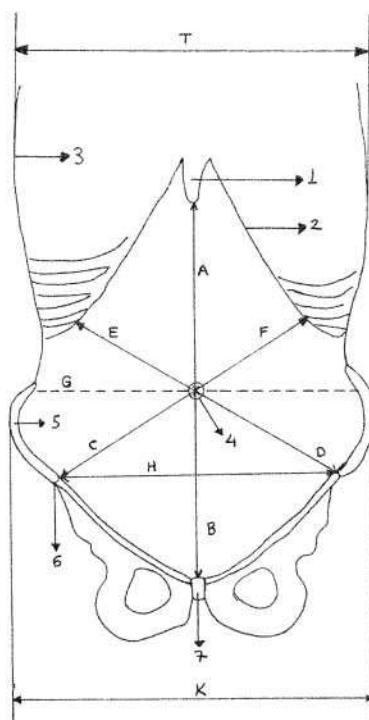
Çalışmamızda yaşıları 10-40 gebelik haftası arasında değişen 82 tane (erkek: 46, kız: 36) eksternal patolojisi ve anomalisi olmayan insan fetusunda ve yaşıları 38-42 gebelik haftası arasında değişen normal spontan yolla doğan gebelik süresi boyunca ve muayenesinde normal olarak değerlendirilen herhangi bir patolojisi olmayan 60 tane (erkek: 30, kız: 30) yenidoğan olmak üzere toplam 130 olgu üzerinde çalışıldı. Çalışmamızda bütün fetal materal yollar spontan abortus (prematüre veya perinatal asfiksia nedeni ile ölen) veya perinatal dönemde

ölümle sonuçlanan, Isparta Doğum ve Çocuk Hastanesinden temin edilen olguları. Fetusların gebelik haftası (PMW) baş-kıç uzunluğu (CRL) parametrelere göre belirlendi (13). Gebelik haftası 10-12 hf arasındaki olgular 1. grup (birinci trimester), 13-25 hf arasındaki olgular 2. grup (ikinci trimester), 26-37 hf arasındaki olgular 3. grup (üçüncü trimester) ve 38-40 hf olan olgular 4. grup (miadında-full-term) olarak değerlendirildi.

Yenidoğan olgular Isparta Doğum ve Çocuk Hastanesi yenidoğan ünitesinde değerlendirilen ve gestasyonel yaşıları (PMW) Dubowitz skorlaması ile belirlenen olguları (14,15). Anomalisi olmayan, normal bir gestasyonel dönem geçiren, yenidoğan muayenesinde normal olarak değerlendirilen, muayenesinde herhangi bir patolojiye rastlanmayan, doğum travması geçirmemiş olgularдан yararlanıldı. Çalışmadaki fetal ve yenidoğan olguların ebeveynleri çoğunlukla (%90) Isparta ili ve çevresindeki bölgelerden oluşmaktadır.

Fetuslarda ve yenidoğanlarda karın ön duvarında umbilicus'un; processus xiphoideus, symphysis pubica, arcus costarum ve spina iliaca anterior superior yapıları ile olan ilişkileri incelendi. Umbilicus'un yerleşiminin fetal dönem boyunca ve yenidoğanlardaki parametreleri sırt üstü yatiş pozisyonunda tespit edildi. Kılavuzlu pergeli, mezro ve milimetrik cetvel kullanılarak şu ölçümler alındı (Şekil 1).

Yenidoğanlarda boy uzunluğu (fetuslarda CRL: crown rump length; baş kıç uzunluğu)



Şekil 1. Karın ön duvarındaki umbilicus yerleşimi.

Baş çevresi: Fronto tempora occipital çevre

Umbilicus - xiphoid: Processus xiphoides alt ucu ile umbilicus ortası arası mesafe

Umbilicus - symphysis: Umbilicus ortası ile symphysis pubica üst kenarı arası mesafe

Karin çevresi (umbilicustan geçen transvers hatta)

Sağ arcus costarium - umbilicus: Sağ arcus costarium ile umbilicus ortası arası en kısa mesafe

Sol arcus costarium - umbilicus: Sol arcus costarium ile umbilicus ortası arası en kısa mesafe

Sağ spina iliaca - umbilicus: Sağ spina iliaca anterior superior ile umbilicus ortası arası mesafe

Sol spina iliaca - umbilicus: Sol spina iliaca anterior superior ile umbilicus ortası arası mesafe

Umbilicus tabanı yüksekliği: Umbilicus tabanının karın duvarı üzerindeki vertikal uzunluğu

Umbilicus tabanı genişliği: Umbilicus tabanının karın duvarı üzerindeki transvers genişliği

Arcus costarium transvers genişliği: Arcus costarium en dış kenarları arası transvers toraks çapı

Crista iliacalar arası genişlik: Crista iliacalar en dış kenarı arası transvers genişlik

Umbilicus çıktıtı uzunluğu: Umbilicus'un karın duvarı üzerindeki sagittal çıktıtı

Gebelik yaşlarına göre hafta olarak fetuslar ayrıldı. Canlı yeni doğan olgular ayrı bir grup olarak değerlendirildi. SPSS istatistik programı kullanılarak bütün verilerin ortalamaları ve standart sapmaları belirlendi. Çalışmada olgulardaki alınan parametrelerin cinsler arası farklılıklarını ve gebelik hafası ile metrik ölçüler arasındaki korelasyon ilişkileri araştırıldı.

BULGULAR

Fetuslardan alınan bütün verilerin gestasyonel yaşlara ve gruplara göre ortalamaları ve standart sapmaları belirlendi (Tablo 1, Tablo 2). Fetal dönemde gebelik haftası ile umbilicus yerleşimindeki metrik parametreler arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Umbilicus yerleşimindeki verilerde 2., 3. trimester ve full term olgular arasında farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$). Fetuslardan alınan parametrelerde cinsler arasında farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Fetal dönemde umbilicus-xiphoid / umbilicus-symphysis oranı umbilicus - xiphoid arası daha büyük olmak üzere 2.00 - 1.53 arasında değişiyordu.

Yenidoğanlarda alınan parametrelerin cinslere göre ortalama ve standart sapmaları Tablo 2'de görülmektedir. Yenidoğanlarda alınan parametrelerde yalnız umbilicus'un spina iliaca anterior superior'a olan uzaklığında erkeklerde daha büyük olmak üzere cinsler arasında farklılıklar olduğu ($p<0.01$), diğer parametrelerde ise farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Yenidoğanlarda umbilicus-xiphoid /

umbilicus-symphysis oranı umbilicus - xiphoid arası daha büyük olmak üzere ortalama erkeklerde 1.98 (min-max: 2.83-1.40), kızlarda ise 1.78 (min-max: 2.14-1.27) oranında tespit edildi.

TARTIŞMA

Umbilikal bölgenin tanımlanması peri umbilikal bölge lezyonlarının ve anomalilerinin teşhis ve tedavilerinin yönlendirilmesinde oldukça önemlidir (5). Umbilikal hastalıkların klinik bulguları genellikle nonspesifiktir. Cross sectional görüntülerin kullanılması idrar kesesi, umbilicus ve ilgili tedavi rehberliği ile süren süreçteki lokalizasyonları açısından bu durumların çögünün belirlenmesinde yardımcı olabilir. Periumbilikal bölge anatomisinin anlaşılmasında umbilikal hastalıkların doğru teşhislerinde ve hastaların tedavi süreçlerinde daha iyi sonuçlar ulaşılmasında anahtar olabilir.

Uceda (16) karın ön duvari ile ilgili tedavilerde, cerrahi tamirlerde umbilikal bölgenin tanımlanmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır. Jorgenson (17) Rieger sendromunda periumbilikal deride yetersizlik olduğu ve periumbilikal defektlerin bulunduğuandan bahsetmektedir. Periumbilikal bölgesindeki morfolojinin Rieger gibi bazı sendromların tanımlanması ve değerlendirilmesinde önemli olduğu belirtilmektedir.

Umbilikal malformasyonlar Reiger, Robinow ve Aarskog sendromu gibi bir çok dismorfik sendromda bulunabilir (6,10). Normal yenidoğanlarda kordon üst kısmından alınan umbilikal deri uzunluğu kaudal bölümden alınan deri uzunluğundan oldukça fazla olduğu bulunmuş. Doğum ağırlığı, boy uzunluğu, gestasyonel yaşı ile deri uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış. Cinsler arasında da fark yokmuş. Yenidoğanlarda Reiger sendromu teşhisini ve diğer umbilikal bölge ile ilişkili diğer dismorfik çocukların muayenesinde umbilikal bölge deri uzunluğunun belirlenmesi için normal değerleri tespit edilmiş (10).

Yaptığımız araştırmada umbilicus'un karın ön duvarındaki yerleşimi ve çevre yapıları olan morfometrik özellikleri ile ilgili fetal dönemde ve yenidoğan olgularda yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı.

Fetal döneminde umbilicus yerleşimine ait metrik parametreler umbilicus yerleşimindeki varyasyonlar için 1., 2., 3. trimester ve full term olgular arasında farklılıklar olduğu belirlendi ($p<0.05$). Fetal dönemde umbilicus-xiphoid / umbilicus-symphysis oranı birinci trimester ve full term dönemde birbirine yakın, ikinci ve üçüncü trimesterde ise azalıyordu (Şekil 2). Processus xiphoides ile symphysis pubis arasında umbilicus yerleşiminde, fetal dönemde ve yenidoğanlarda umbilicus-xiphoid / umbilicus-symphysis oranı açısından cinsler arasında fark bulunamadı ($p>0.05$). Ancak yenidoğanlarda

Tablo 1: Fetal Dönemde Gestasyonel Yaşlara Göre Alınan Parametrelerein Ortalamaları (mm)

PMW (hafta)	N çevresi	Baş çevresi	Umbilicus xiphoid	Umbilicus symphysis	Karın Çevresi	Sağ Arcus costarium- Umbilicus	Sol Arcus costarium- Umbilicus	Sağ Spina iliaca- Umbilicus	Sol Spina iliaca- Umbilicus	Umbilicus genişlik	Umbilicus Transvers	Arcus Costarium genişliği	Crista iliaca Genişliği
						90	18	9	90	15	15	13	2
10	2	90	18	9	90	15	15	13	13	2	2	2	18
11	3	95	19	10	95	16	15	14	14	3	3	3	19
12	2	102	20	11	95	16	16	14	14	3	3	3	19
13	3	115	21	13	110	16	16	15	15	3	3	3	25
14	7	127	22	12	112	17	17	16	17	4	4	4	26
15	1	129	23	13	115	17	17	17	17	3	3	3	26
16	2	150	24	14	122	17	17	18	18	4	4	4	30
17	2	153	24	15	125	18	19	19	18	4	4	4	32
18	2	154	30	17	145	21	21	22	22	5	5	5	34
19	5	160	30	17	145	22	22	23	23	4	4	4	37
20	1	185	31	18	150	22	23	23	23	5	5	5	45
21	2	173	32	19	155	22	25	24	24	5	5	5	48
22	5	218	36	20	181	30	29	25	25	6	6	6	50
23	2	211	40	26	202	32	35	26	29	6	7	6	55
24	1	200	42	27	205	35	36	27	27	6	6	6	58
25	1	245	44	28	210	37	38	28	28	6	7	7	60
26	2	270	48	30	217	38	40	30	32	5	6	6	61
27	3	245	49	30	225	38	40	35	35	6	7	7	62
28	2	281	50	30	232	40	42	35	35	5	6	6	65
29	1	285	50	30	260	43	44	35	36	5	7	8	66
30	3	290	49	32	256	44	43	36	37	6	8	8	66
31	3	286	49	33	260	40	41	36	37	8	8	8	67
32	6	294	50	32	259	42	45	44	42	8	8	8	68
33	3	289	52	33	260	45	46	46	44	6	8	8	72
34	3	305	57	34	278	44	46	48	46	7	8	9	75
35	1	325	58	34	320	45	45	50	48	7	9	9	76
36	1	320	60	35	320	50	50	50	51	6	9	9	78
37	1	330	70	35	350	60	60	55	55	6	9	9	80
38	1	360	70	35	355	60	60	55	55	8	10	10	85
39	1	343	70	38	355	70	65	66	66	8	10	10	100
40	10	362	75	40	360	70	68	66	66	8	10	10	100

**Tablo 2: Yenidoğan Olgularda Cinslere Göre Alınan Verilerin Ortalama ve Standart Sapmaları
(Cinsler arası farklılık *: p<0.01).**

	Erkek+Kız n: 60	Erkek n: 30	Kız n: 30
Yaş (hafta)	40 ± 1	40 ± 1	40 ± 1
Kilo (gram)	3170 ± 366	3240 ± 386	3100 ± 341
Boyun (cm)	50.4 ± 1.7	50.7 ± 1.9	50.6 ± 1.4
Baş çevresi (cm)	35.2 ± 1.2	3.5 ± 1.3	34.8 ± 1.0
Umbilicus-xiphoid (cm)	7.92 ± 0.77	8.08 ± 0.7	7.76 ± 0.82
Umbilicus-symphysis (cm)	4.30 ± 0.77	4.15 ± 0.62	4.46 ± 0.89
Karin çevresi (cm)	32.6 ± 1.6	32.8 ± 1.6	32.5 ± 1.7
Sağ arcus costarium-umbilicus (cm)	6.67 ± 0.57	6.79 ± 0.52	6.36 ± 0.61
Sol arcus costarium-umbilicus (cm)	6.61 ± 0.63	6.59 ± 0.64	6.64 ± 0.64
Sağ spina iliaca-umbilicus (cm)	6.14 ± 0.61*	6.44 ± 0.49	5.84 ± 0.58
Sol spina iliaca-umbilicus (cm)	6.15 ± 0.60*	6.44 ± 0.47	5.87 ± 0.59
Umbilicus tabanı yüksekliği (cm)	11 ± 1.56	10.75 ± 1.58	11.25 ± 1.55
Umbilicus tabanı genişliği (cm)	12.97 ± 1.71	13 ± 1.94	12.95 ± 1.50
Arcus costarium transvers genişliği (cm)	10.52 ± 0.67	10.60 ± 0.52	10.44 ± 0.79
Crista iliacalar arası genişlik (cm)	9.15 ± 0.63	9.16 ± 0.67	9.15 ± 0.61
Umbilicus çıkış uzunluğu (cm)	5.53 ± 3.95	5.36 ± 4.26	5.77 ± 3.66

umbilicus'un spina iliaca anterior superior'a olan uzaklığı bakımından cinsler arasında farklılık olduğu belirlendi ($p<0.01$).

Gestasyonel dönemin 10-40 haftaları arasında insan fetuslarında elde ettigimiz veriler, daha sonra umbilicus yerleşimi ile ilgili intrauterin dönemde yapılacak çalışmalar için preleminer bir çalışma olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızdaki eksternal patolojisi ve anomalisi olmayan insan fetusları spontan abortus (prematüre veya perinatal asfiksii nedeni ile ölen) veya perinatal dönemde ölümle sonuçlanan olguları. Ancak normal bir gestasyonel dönem geçiren intrauterin olgularda yapılacak çalışmalar umbilicusun karın ön duvarındaki yerleşimi bakımından daha sıhhatli nomogramlar verecektir.

Çalışmamızda normal yenidoğan olgularda elde ettigimiz umbilicus yerleşimi ile ilgili veriler bu konuda yapılmış öncü bilgilerdir. Yenidoğanlardaki bulgularımız, daha geniş serilerde ve gruplarda yapılacak çalışmalar için ilk nomogram olarak kullanılabilir. Karın ön duvarındaki umbilicus yerleşimine ait parametrelerin daha fazla tanımlanması ile bireysel varyasyonlar hakkında daha fazla bilgi sunulmuş olacaktır. Çalışmamızdaki bulguların, intrauterin olguların gelişiminin ve miadında yenidoğan olguların patolojiler ve anomaliler açısından değerlendirilmesinde de faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Ellis H, Dussek JE. Surface anatomy. In: Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. Osteology. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone Medical Division of Longman UK, 1995: pp 1909-1935.
- Byrne WJ. Disorders of the umbilical cord, abdominal wall urachus and omphalomesenteric duct. In: Taeusch HW,
- Ballard RA, Avery ME. Diseases of The Newborn. Philadelphia. W.B. Saunders Company; 1991: pp: 694-701.
- Goldstein BG, Lesher JL. Perumbilical pseudoxanthoma elasticum with systemic manifestations. South Med J 1991; 84: 788-789.
- DiSantis DJ, Siegel MJ, Katz ME. Simplified approach to umbilical remnant abnormalities. Radiographics 1991; 11: 59-66.
- Khati NJ, Enquist EG, Javitt MC. Imaging of the umbilicus and periumbilical region. Radiographics 1998; 18: 413-431.
- Friedman JM. Umbilical dysmorphology. Clinical Genetics 1985; 28: 343-347.
- Tsukahara M, Fernandez GI. Umbilical findings in Aarskog syndrome. Clin Genet 1994; 45: 260-265.
- Teebi AS, Rucquois MS, Meyn MS. Aarskog syndrome. Am J Med Genet 1993; 46: 501-509.
- Berman P, Desjardins C, Fraser FC. The inheritance of the Aarskog facial - digital - genital syndrome. The Journal of Pediatrics 1975; 86: 885-891.
- O'Mearaigh A, Folz LB, Michels VV. Umbilical morphology: Normal values for neonatal periumbilical skin length. Pediatrics 1992; 90: 47-49.
- Tourtet S, Michaud L, Gottrand F, Boute O, Bonneville M, Meyer N, Turck D. Small intestine atresia and abnormal insertion of the umbilicus in a child with fetal alcohol syndrome. Arch Pediatr 1997; 4: 650-652.
- Chen CJ, Chen VJ. Meckel's diverticulum and related umbilical abnormalities. Taiwan I Hsueh Hui Chih 1989; 88: 23-26.
- Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human (Clinically Oriented Embryology). Fifth ed. WB Saunders Company Philadelphia 1993 pp:93-112.
- Behrman RE, Kliegman RM, Gotoff SF. The Fetus and The Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Gotoff SF. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, W.B.Saunders Company. 1992: 456-8.
- Dubowitz LMS, Dubowitz V. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970; 77: 1-10.
- Uceda J. Umbilical preservation in gastroschisis. J Pediatr Surg 1996; 31: 1367-1368.
- Jorgenson RJ, Levin LS, Cross HE, Yoder F, Kelly TE. The Rieger syndrome. Am J Med Genet 1978; 2: 307-318.

Olgu Sunumu

Cantrell Sendromu

Seyfettin ULUDAĞ, Z.Merve BARBAROS, Figen AKSOY, Ergun ERDOĞAN, Rıza MADAZLI
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı - İSTANBUL

ÖZET

CANTRELL SENDROMU

Cantrell Sendromu beş adet belirgin anomali ile özellenen bir pentaloji olarak tarif edilmiştir. Bu sendrom için özgün anomaliler sırasıyla; Orta hat supraumbilikal abdominal defekt, sternum alt ucu defekti, diafragma ön kısmında defekt, perikardin diafragma yüzünün eksikliği ve intrakardiak anomalilerden oluşmaktadır. Gebeliğinin 36. haftasında baş vuran olguda sendromun belirgin anomalileri ultrasonografik olarak tanımlanmıştır. Normal karyotipe sahip olan fetus terminde vaginal yoldan doğurtulmuştur. Doğum sonrası yapılan karın defekti düzeltme ameliyatında ve postmortem incelemelerde Cantrell pentalojisi için özgün olan anomaliler saptanmıştır. Az görülen bir anomaliler grubu olması nedeniyle ilgili literatür gözden geçirilerek olgumuza ait özellikler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Omfalosel, Ektopia kordis, Kardiak malformasyon (Cantrell Sendromu)

SUMMARY

PENTALOGY OF CANTRELL

Background. Cantrell's pentalogy is a rare syndrome. It's composed of defects of lower sternum, anterior diaphragm, midline supraumbilical abdominal wall, diaphragmatic pericardium with ectopia cordis. This syndrome causes high mortality and morbidity according to the severity of including and associated anomalies.

Observation: We present a case of complete Cantrell's pentalogy in which the diagnosis was made at 36th. week of gestation with the typical view of the fetal ultrasonography, fetal and neonatal echocardiography and intraoperative and postmortem autopsy findings. One month after the vaginal delivery, omphalocele correction surgery was done and in post operative period the newborn died because of cardiopulmonary arrest.

Conclusion: In this article we discussed Cantrell's pentalogy with the literature findings.

Key Words: Omphalocele, Ectopia cordis, Cardiac malformations (Cantrell's syndrome)

Cantrell Pentalojisi beş anomalili özellenen bir sendromdur. Cantrell-Haller-Ravitch Sendromu, pentaloji sendromu, peritoneo perikardial diafram hernisi ve torako-abdominal ektopia kordis isimleriyle de anılan sendrom Cantrell ve arkadaşları tarafından 1958 yılında tanımlanmıştır. Sendrom orta hat supra-umbilikal karın ön yüzü defekti, sternum alt ucu defekti, perikardin diafragma yüzünün olamayışı, diafragma ön yüz eksikliği ve çeşitli intrakardiak anomaliler ile tanımlanmıştır (1).

Sendroma özgü olan anomalilerde farklılıklar olabildiği gibi, bazı olgularda beş grup anomalidir, içinde cantrell pentaloji sine eşlik eden değişik anomaliler de literatürde bildirilmiştir (2-6). Sternum alt ucu ile göbek üstü orta hat karın duvarı defekleri, bunlara eşlik eden diafragma ve perikard ön yüz defektleri sendromun özgün anomaliler grubu olarak kabul edilmektedir. Pentaloji içinde yer alan kalp anomalileri прогноз üzerinde önemli ölçüde

etkilidirler ve çok çeşitlilikler göstermektedirler. Literatürde sunulan olgularda kalp anomalileri arasında atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD) ve Fallot tetralojisinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (7).

Literatürde sendrom için özgün olan bu beş defektin tamamını gösteren az sayıda olgu rapor edilmiştir. Olguların çoğunluğu doğumlu takiben tamanen kardiak malformasyonların ağırlığı ile yakından ilgili olarak kaybedilmektedirler. Yazımızda antenatal dönemde tanısı konmuş Cantrell Pentalojisinin tipik beş malformasyonunu taşıyan bir olgu, yaşamsal önemi olan sendroma dikkat çekmek amacıyla, mevcut literatür verileri incelenerek sunulmuştur.

OLGU

Olgumuz 28 yaşında olup daha önce sağlıklı bir çocuk doğmuştur. Bayan F.T. kliniğimize 2. gebeliğinin 36. haftasında izleyen doktoru tarafından tanımlanmamış abnormal fetal ultrasonografik bulgu-

Yazışma Adresi: Dr. Seyfettin Uludağ, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı 34303, Cerrahpaşa-İstanbul

lar nedeniyle kliniğimize gönderilmiştir.

Yapılan ultrasonografide fetusta; sternum alt ucu ve göbek üstü orta hatta karın ön duvarında yukarıdan aşağı uzunluğu 2 cm, ve genişliği 3 cm olan defekt saptandı. Orta hat defektinden kısmen karaciğer ile birlikte kalp ventrikülünün dışarı çıkmakta olduğu, ön tarafta parsiyal diafragma defektinin olduğu görüldü. Toraks içinin kısmi boşalması sonucu toraks boşluğunun küçülmüş olduğu belirlendi. Büyük damarlara bakıldığından da pulmoner arterin aorta göre hipoplastik görünümde olduğu gözlandı. Parsiyel ektopia kordis ve omfalosel ön tanısı koyuldu. Bu anomaliler dışında ilave başka anomali saptanmadı.

Takiben yapılan fetal ekokardiografide; omfalosel halkası içinde sol ventrikülün iki boğumu hale geldiği, pulmoner arterde hipoplazi ve sağ ventrikülde hipoplazi saptanmıştır. Bu bulgular dışında venöz dönüşüm, aort ve pulmoner arter ilişkileri normal bulunmuştur. Sonuç olarak fetal ekokardiografide; parsiyel ektopia kordis, çift çıkışlı sol ventrikül (transpoze tip) pulmoner stenoz tespit edildi.

Kordosentezle yapılan kan örneklemesi ile fetal karyotip yapıldı. Fetal karyotip 46 XY olarak bulundu. Göğüs alt ve karın üst orta hat defektlerine kalp malformasyonları da eklenice bu bulgulara dayanarak Cantrell pentalojisi tanısı koyuldu. Olgu neonatoloji ve çocuk kardiyolojisi ile birlikte değerlendirilerek, doğumum obstetrik endikasyonlara bağlı kalınarak yapılmasına karar verildi. Daha sonra gebe doğuma kadar fetal iyilik halini belirleyen testler ile miadına kadar haftalık olarak izlendi. 18.10.1999 da 3000 gr ağırlığında 1. dakika apgar skoru 7 ve 5. dakika apgar skorlaması 9 olan bir erkek bebek normal vaginal doğum ile doğurtuldu.

Doğum sonrası yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeğin ekokardiyografik incelemesinde; ektopia kordis, trikuspit atrezisi, atrial septal defekt, pulmoner stenoz ve bilgisayarlı tomografisinde ise omfalosel kesesi içinde ince bağırsaklar ve ventrikülün bir bölümünün olduğu belirlendi.

Doğumdan bir ay sonra omfalosele müdahale için çocuk cerrahisi bölümünde ameliyata alındı. Operasyonda omfalosel kesesi içerisinde karaciğerin bir kısmı, ince barsakların bir kısmı ve kalbin mevcut olan tek ventrikülünden divertiküle olan anevrizmal kısım gözlendi. Sternum alt ucunda küçük bir yarık ve diafragma ön kısmında minimal bir defekt izlendi. Omfalosel onarımı yapılan bebek operasyon sonrası çocuk cerrahisi yoğun bakım ünitesinde kardiyopulmoner arrest neticesi eksitus olmuştur.

Postmortem otopsi incelemesinde klinik olarak saptanan Cantrell pentalojisi tanısını desteklenmiştir. Otopside kalpte ASD, hipoplazik sağ ventrikül,

pulmoner arter hipoplazisi ve tek koroner arter kişi bulunmuştur.

TARTIŞMA

Cantrell ve arkadaşlarının tariflemiş oldukları bu nadir sendromun etiyolojisi bilinmemektedir. Patogenezinde embriyonik hayatın 14. ve 18. günlerinde intraembriyonik mesodermi ventromedial yönde migrasyonunda yetersizlik sonucu olduğu düşünülmektedir (1). Bu yüzden saptanan orta hat, sternum ve diafragma defektleri mezoderm migrasyonun yetersizliği ölçüsünde oluşmaktadır. Cantrell pentalojisinin oluşumunda tamamen tesadüfi faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir.

Sendroma ait anomali kompleksi içinde başlangıç yada temel malformasyon omfaloseldir. Omfalosel patogenezinde gebelinin 3. haftasından itibaren başlayan mezoderm migrasyonunun sefalik, kaudal, ve/veya lateral konumda yetersiz oluşunun rol oynadığı bilinmektedir. Sefalik kısım füzyonun yetersizlik derecesi ölçüsünde dudak, damak, sternum yarıkları ve epigastriumda omfalosel oluşmaktadır. Omfalosel %45-55 oranında tek başına görülmekte olup, kalp anomalileri ile %15 ve otozomal trizomiler ile %30 oranında beraberlik içindedir. Omfaloselin Cantrell pentalojisine birektilüğinin %10 oranında olduğu saptanmıştır. Gebelinin ikinci trimesterde saptanan omfalosel özellikle kalp anomalileri, otozomal trizomi ve Cantrell sendromu bakımından uyarıcı bir bulgu olma niteliğindedir. Omfalosel ile her zaman birlikte olan Cantrell pentalojisine değişik organ ve sistem anomalileri eşlik edebilmektedir. Yayınlanmış vakalar incelendiğinde eşlik eden anomalilerin frontonasal displazi, eksensefali, yarık damak ve dudak, nöral tüp defekti, imperfore anüs ve kistik higroma olduğu görülmektedir (2-6). Bizim olgumuzda pentaloji anomali unsurları dışında ilave ek anomalide rastlanmamıştır. Aynı zamanda fetal karyotip de normal bulunmuştur.

Cantrell pentalojisinin 5 anomalisinin 4'ünü tam olarak tarifleyip, kalp malformasyonu olmayan veya intakt diaframı olan, inkomplet olgular da literatürde yer almaktadır (8-11). Bizim olgumuzda sendrom için özgün olan beş anomali ve malformasyonun tamamı saptanmıştır.

Ultrasonografideki gelişmeler sayesinde, birinci trimesterde birçok anomalinin tanısını koyabilmek son yıllarda imkan dahilinde girmiştir. Literatür incelediğinde tüm unsurları olmasa bile özellikle ektopia cordis ve omfalosel tanısına dayanarak 1. trimesterde Cantrell sendromu tanısına gidildiği görülmektedir. Bu iki majör ultrasonografik bulguya dayalı olarak erken 12. gebelik haftasında Cantrell pentalojisi tanısı koyulmuştur. Ancak bu olguda in-



Resim 1: Diafragma hizasından yapılan transvers kesitte, sternum alt ucu, diafragma ön yüzü defekti ve bu defektden dışarı çıkan iki boğumlu hale gelmiş kalp ventrikülü ve kalp boşluklarının anomalik görünümü



Resim 2: Karında göbek üstü ile sternum alt ucu defekti sonucu oluşan omfalosel kesesi içinde kalp ventrikülü ile karaciğerin birlikte olduğu görüntü

tarkardiyak defekt tam olarak gösterilememiştir (5).

Majör konjenital kalp hastalıkları ile 10-14 gebelik haftası nukal translusensi kalınlığının 2.5 mm üzerinde oluşu ve kistik higroma birlaklığının yakın bir ilişkinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (12). Birinci trimesterde kistik higroma tespit edilen 2 olguda daha sonra Cantrell sendromunu diğer usurlarında saptanmıştır. Yazar bu olguları göz önüne alarak birinci trimesterde saptanan kistik higromanın, Cantrell sendromuna eşlik eden, dikkat çekmesi gereken, erken bir bulgu olabileceğini bildirmektedir (5). Aynı şekilde nukal translusensinin (NT) 2.5-3 mm'nin üzerinde olması durumunda, kromozom anomalileri ve kalp anomalileri ile birlikte Cantrell pentalojisi de düşünülmelidir. Birinci trimester NT kalınlığındaki artış, sözü edilen anomalilerin erken bulgusu olarak değerlendirilmelidir. Bizim olgumuz gebeliğin 36. haftasında kliniğimize başvurduğundan gebeliğin erken dönemleri hakkında bilgi edinilememiştir.

Sendromun diğer bir önemli unsuru ektopia kordis ve kardiak malformasyonlarıdır. Ektopia kordis servikal, torakal, torako-abdominal ve abdominal bölgelerde oluşabilmektedir. Cantrell sendromunda görülen ektopia kordis kısmi sternum alt uç ve diafragma defekti ile birlikte olup torako-abdominal konumdadır. Diğer taraftan kalp anomalilerinde de çeşitlilik görülmektedir. Literatürde yayınlanmış olguların çoğunu toplayarak inceleyen Toyama, ASD, VSD, Fallot tetralojisi, pulmoner arter hipoplazisi, büyük damarlarda transpozisyon ve sol ventrikül divertikülü gibi kalp anomalilerinin daha sıklıkla görüldüğünü belirtmektedir (13). Bizim olgumuzda saptanan ektopia kordis, Cantrell sendromunda görülen torako-abdominal bölgelerdir. Diğer taraftan kalp malformasyonlarına

bakıldığından sık görülen anomaliler bizim olgumuzda da saptanmıştır. Ancak olgumuzda saptanan tek koroner arter çıkışı anomali bu vakaya özgü bir anomali olarak değerlendirilmiştir.

Cantrell pentalojisi antenatal tanısında izole ektopia kordis ve amniotik band sendromu arasında ayırcı tanıya gidilmelidir. Olgumuzda omfalosel ve diafram alt ucu defekti, ve buradan dışarıya kalp ventrikülünün karaciğer ile dışarıya çıkış olması bizi Cantrell sendromu tanısına götürmüştür.

Literatürde özellikle ektopia kordis olgularında sezeryan doğum ile normal doğum arasında прогноз açısından fark olmadığı bildirilmektedir (14). Biz de bu görüşe katılarak olgumuz için doğum şeklini belirlerken tamamen obstetrik endikasyonlara bağlı kaldık. Fetusun iyilik halini belirleyen testlerle gebelik terme kadar izlenerek vajinal doğum yapıldı.

Böyle olgularda прогноз daha çok kalp anomalilerinin ağırlığı ya da düzeltilebilir oluşu ile yakından ilgi olmaktadır. Toyama'nın 1972'de derlediği vaka serisinde Cantrell pentalojisinin çok hafif formlarını veya inkomplet formlarını da dahil ede-



Resim 3: Doğum sonrası defekti gösteren resim.

rek sağ kalım oranının %20 olduğunu bildirmektedir (13). Bir başka yanında 59 tam Cantrell pentalojisi olgusu incelenmiş, bu olgulardan sadece 5 olgunun yaşadığı, prenatal teşhis konulmuş olgular arasında yaşayınan olmadığı belirtilmiştir (3). Bizim olgumuzda prenatal teşhis konmuş, doğum sonrası yapılan değerlendirmede karın duvarı defektinin kapatılması, kalp patolojisinin düzeltilmesinin daha sonraya bırakılması düşünülmüştür. Bebek omfosal için opere edilmiş, postoperatuar dönemde eksitus olmuştur.

Sonuç olarak; Cantrell pentalojisi nadir görülen bir sendromdur. Oluştuğu zaman fetus için doğum sonrası yaşamı zorlayan malformasyonlar içermektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde bile rahatlıkla saptanabilem omfalosel ve ektopia kordis gibi iki önemli majör anomalinin oluşması erken tanıyı kolaylaştırmaktadır. Erken tanıda gebeliğin 10-14 hafiflarda birinci trimester tarama testi olarak yapılan NT ölçümü kromozom anomalilerinin taranmasında olduğu kadar kalp anomalileri ve dolayısı ile Cantrell sendromu tanısı için de uyarıcı bir bulgu niteliğindedir. Bu hususlara dikkat edildiğinde diğer anomalilerde olduğu gibi, gebeliğin 20. haftasından önce Cantrell sendromu tanısının da yapılmama imkanı önemli ölçüde artmaktadır. Böylece yaşama olanığı azalmış fetuslar için gebeliğin tahliye edilmesi yolu açılarak aile önemli sıkıntılarından kurtılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart. *Sur. Gynecol Obstet.*, 1958; 107:602-604.
2. Carmi R, Boughmann JA. Pentalogy of Cantrell and associated midline anomalies: a possible ventral midline developmental field *Am J Med Genet*, 1992; 42:90-95.
3. Fernandes MS, Lopez A. Cantrell's pentalogy. Report of four cases and their management. *Pediatr Surg Int*, 1997; 12:428-431.
4. Fareed M. Beneath, Romano Walter. Ultrasonographic findings of exencephaly in pentalogy of Cantrell: Case report and review of the literature. *J Clin Ultrasound*, 1994; 22:351-354.
5. Hsieh YY, Lee CC. Prenatal sonographic diagnosis of Cantrell's pentalogy with cystic hygroma in the first trimester. *Journal of Clin Ultrasound*, 1998; 26:409-412.
6. Bognoni V, Quartuccio A. First trimester sonographic diagnosis of Cantrell's pentalogy with exencephaly. *Journal of Clin Ultrasound*, 1999; 27:276-278.
7. Gonçalves LF, Philippe Jeanty BD. Ultrasonographic diagnosis of fetal abdominal wall defects. Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology Ed.Peter.W.Callen. third Edition, Philadelphia, 1997; 432-433.
8. Reese HE, Stracener CE. Congenital defects of the abdominal wall, sternum, diaphragm, and pericardium. *Ann Surg*, 1996; 163:391-393.
9. Ravitch MM., Synder WH. Pediatric surgery Chicago, Year Book Publishers, 1969, 317.
10. Prendergast HJ. Ectopia cordis. *Minn Med*, 1943; 26:182-183.
11. Crenil ES. An unusual ectopia cordis in a human stillborn infant. *Yale J Biol Med*, 1957; 30:38-39.
12. Snijders RJM, Pandya P, Brizot ML, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency. In Snijders RJM, Nicolaides KH (eds) *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. The Parthenon Publishing Group, London, 1996; 121-153.
13. Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart: a case report and review of syndrome. *Pediatrics*, 1972; 50:778-780.
14. Carpenter MW, Curci MR, Dibbins AW, et al. Perinatal management of ventral wall defects. *Obstet Gynecol*, 1984; 64:646 -651.

Olgu Sunumu

Yapışık İkizler

Recep HAS, Samet TOPUZ, Hayri ERMİŞ, Lem'i İBRAHİMOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD - İSTANBUL

ÖZET

YAPIŞIK İKİZLER

Amaç: Klinigimiz Prenatal Tanı Merkezinde tanısı konulmuş altı yapışık ikiz olgusunu sunmak ve yapışık ikizlikle ilgili tanı, obstetrik yaklaşım ve doğum sonrası tedavi seçeneklerini tartışmak.

Olgu: 1992-1999 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD. Prenatal Tanı Merkezinde ultrasonografi ile tanısı konulan altı yapışık ikiz olgusu sunulmuştur. Olguların tümü, erken gebelik haftalarında tanısı konduğu için ailenin isteği doğrultusunda sonlandırılmıştır.

Sonuç: Yapışık ikizlerin mortalitesi çok yüksektir ve sadece sınırlı olgularda yaşamlı bağdaşan cerrahi ayırma işlemi yapılabilir. Obstetrik tutum gebelik haftasına ve malformasyonun derecesine bağlı olarak değişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yapışık ikizler, Prenatal tanı

SUMMARY

CONJOINED TWINS

Background: Our objective is to present six conjoined twin cases diagnosed in our prenatal diagnosis center, and discuss the diagnosis, obstetric management and post-partum therapeutic options.

Observation: Six conjoined twin cases diagnosed at Prenatal Diagnosis Center of Istanbul University Istanbul Medical Faculty between 1992-1999. All cases were terminated according to the parents' wishes as the diagnoses were established in earlier gestational weeks.

Conclusion: The mortality of conjoined twins is high, surgical separation compatible with life, can be performed only in rare cases. Obstetric approach depends on the gestational age and the degree of malformations.

Key Words: Conjoined twins, Prenatal diagnosis

Ikiz gebeliklerin % 70'i iki ayrı ovumun fertilizasyonu ile oluşan dizogotik, %30'u tek bir ovumun fertilizasyonu ile oluşan monozigotik gebeliklerdir (1). Monozigotik ikiz gebeliklerin insidansı dünya genelinde 3-4/1000 olarak sabittir ve genetik, çevresel faktörler ve maternal yaştan bağımsız olduğu kabul edilmektedir (1). Monokoryonik ikizlerde koryon ve amnion yapısı fertilize ovumun bölündüğü devreye bağlıdır. Eğer ayrılma üçüncü günde olursa iki ayrı blastokist oluşur, diamniotik dikoryonik gebelikle sonuçlanır. Bu durum dizogotiklere benzer ve % 25 oranında görülür (1). Bölünme dört-sekiz günler arasında olursa monokoryonik diamniotik ikiz gebelik ile sonuçlanır. Sekiz-onuç günler arasında olursa monokoryonik monoamniotik ikizler oluşur. Nadir olarak 13. günden sonra meydana gelen bölünmelerde, embriyonik ayrılma tam olmaz ve yapışık ikizler meydana gelir (1).

Yapışık ikizlerin füzyon paternleri son derece değişkendir. Bu olguları tanımlarken yapışık veya

ayrı olan kısımlar belirtilir. Phagus son eki yapılan bölgelerin arkasına getirilerek füzyonun anatomiği yeri isimlendirilir. Füzyonlar torako (göğüs), omfalo (umbilikal-abdominal), pigo (sakral), iskio (pelvik), ve kranio (kafa) "-pagus" olarak adlandırılır. İkizlerin birleşmeyen kısımları "di" ön ekiyle belirtilir; disefalus (tek gövdede iki baş), dipigos (pelvisler ayrı, dört bacak tek kafa ve gövde var). En sık torakopagus görülür (%40) (2). Omfalopagus %33, pigopagus %19, iskiopagus %6, kranipagus %2 oranındadır (2). Yapışık ikizlerin mortalitesi çok yüksektir ve nadiren yaşamla bağdaşan cerrahi ayırma işlemi yapılabilir.

Biz bu yazımızda 1992-1999 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Prenatal Tanı Merkezi'nde tanısı konulan altı yapışık ikiz olgusunu sunduk.

OLGULAR

Olgu 1. 28 yaşında G1 P0. 22 haftalık gebelik. Yapılan ultrasonografide batın ön duvarında ster-

num üst ucundan başlayıp, batın alt duvarında iliak kanatlara kadar uzanan torako-omfalopagus görüldü. Kalp ortak, karaciğerler tümü ile birleşikti. Mesane, böbrek ve diğer abdominal organlar her fetus'a ayrı ayrı mevcuttu. Plasenta ön duvarda ve tek olarak görüldü. Tek umbilikal kordon vardı. Kordonda dört arter, iki ven saptandı. Gebelik sonlandırıldı, otopsi sonuçları prenatal ultrasonografi bulgularıyla aynı bulundu. Bu fetuslar Resim 1'de görülmektedir.

Olgu 2. 30 yaşında, G3, P0, K2. 14 haftalık gebelik. Torakopagus mevcuttu. Tüm batın içi organlar ayrı ayrı izlendi. Her iki fetus'un sadece ciltten yapışık olduğu belirlendi. Fetusların birisinde nukal ödem vardı. Ailenin isteğiyle gebelik sonlandırıldı.

Olgu 3. 24 yaşında, G2 P1. 16 haftalık gebelik. Torakopagus ve kraniovagus mevcuttu. Her iki fetus iliak kemikler hizasından, sternum üst ucuna kadar ve ayrıca kraniyumda yapıştı. Dört adet alt,



Resim 2: 16 Haftalık yapışık ikizler. Columna vertebralisin ortak yapısı görülmektedir.

iki adet üst ekstremité izlendi. Her fetusun kendisine ait kalbi vardı. Medulla spinalisler kraniuma iki ayrı foramen magnumdan giriyyordu (Resim 2). Gebelik sonlandırıldı, yapılan otopside bulgular ultrasonografi ile uyumlu bulundu.

Olgu 4. 17 yaşında, G1P0. 17 haftalık gebelik. Torakopagus görüldü. Tüm batın içi organlar ayrı ayrı izlendi. Bu olguya 17 haftalıkken terapotik abortus yaptırıldı, ancak ailenin tutumu nedeniyle patolojik inceleme yapılamadı.

Olgu 5. 22 yaşında, G1P0. 16 haftalık gebelik. Torakopagus saptandı. Fetusların kalbi ortaktı. Her iki fetus'ta kistik higroma vardı. Fetuslardan birisinde posterior uretral valv ve megavezika görüldü (Resim 3). Gebelik 16 haftalıkken sonlandırıldı, fetusların patolojik incelemeleri ultrasonografi bulgularını doğruladı.

Olgu 6. 22 yaşında, G1P0. 13 haftalık gebelik. Fetuslar karın ve toraksın ksifoidal bölgesinden



a



b

Resim 1: a) 22 Haftalık Torako-omfalopagus. b) Tahliye sonrası fetuslar plasenta ile birlikte. Sternum üst uçtan iliak kanatlara kadar yapışmış görünen fetusların tek kordonu izleniyor.



Resim 3: 16 Haftalık ortak kalbi olan torako-omfalopagus olgusu. Aynı olguda megavezika da dikkati çekiyor.



a



b

Resim 4: a) 13 haftalık yapışık ikizlerin intrauterin ultrasonografisi. Yüz yüze bakan fetuslar, toraksın alt bölgesinde itibaren yapışık (torako-omfalo-iskiopagus). b) Aynı olgunun tabliye sonrası görünümü.

birbirine yapışık (ksifo-omfalo-iskiopagus). Fetusların kalp, böbrek ve karaciğerleri ayrı olarak izlendi. Mesaneleri, pelvisleri ve alt ekstremiteleri ortaktı (Resim 4). Gebelik sonlandırıldı, otopside aynı bulgulara rastlandı.

TARTIŞMA

Yapışık ikiz insidansı 50-100 bin doğumda bir olarak bildirilmektedir (2-4). Erken ve ölü doğumlar dikkate alındığında daha sık, canlı doğumlar arasında ise daha seyrek görülmektedir. Kız fetuslarda erkeklerin 2-3 katı fazla olduğu belirtilmektedir (2-4).

Yapışık ikizlere ait ilk bilgiler, 1100 yılında İngiltere'de doğan ve 34 yaşına kadar yaşayan May ve Eliza kardeşlere aittir. İlk başarılı cerrahi ayırmacı işlemi 1689 yılında Koenig tarafından rapor edil-

miştir (5). En çok bilinen yapışık ikizler ise 63 yaşına kadar yaşayan, evlenip çocuk sahibi olan Chang ve Eng isimli Siyam'lı ikizlerdir.

Ultrasonografi ile 12. haftadan itibaren tanı koymak mümkündür. Gebeliğin 18-22. haftalarında yapılan ayrıntılı inceleme, birleşme alanlarının kapsamını ve hangi organların paylaşıldığını büyük doğrulukla ortaya koyar. Prenatal tanı, paylaşılan organın kalp olması durumunda özellikle önem taşır, çünkü прогноз kötü olduğu için tartışmasız olarak gebeliğin sonlandırılması önerilir. Barth ve ark. 14 yapışık ikiz olgusunun tanı ve değerlendirmesinde prenatal ultrasonografinin rolünü vurgulamışlardır (6). Tanının genelde net olarak konduğunu, ancak bazı tuzaklardan kaçınılması gerektiğini belirtmişlerdir. Gerçekte yapışık olmayan deri temaslarını yanlış pozitif olarak tanımlamamak için yapışık alanların simetrik ve sürekli olması gereklidir. Eğer füzyon, büklügen ve küçük bir alanda meydana gelirse fetuslardan birisi 180 derece dönebilir. Bu nedenle bir verteks-makat prezantasyonu yapışık ikizliği dışlamaz. Verteks-verteks prezantasyonda, başlardan birinin pelvis içine angaje olması, simetriyi değiştirebilir ve tanı konulmasını zorlaştırabilir. Manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi de prenatal tanıda kullanılabilir, ancak bu yöntemler daha çok postnatal dönemde önem kazanmaktadır.

Eğer tanı erken gebelik sırasında konursa, fetal прогноз hakkında aileye bilgi verilerek gebelik sonlandırılır. Gebelik haftası ilerledikçe, fetusların büyülüklüğü, yapışıklığın yeri ve bebeklerin yaşama şansı dikkate alınarak obstetrik tutum belirlenir. Doğum sırasında maternal ve fetal travma riski yüksektir. Distosi olasılığının fazla olması nedeniyile, üçüncü trimesterde tanısı konulan olgulara genellikle sezaryen yapmak gerekmektedir. Nadiren bazı kraniyopagus olguları vaginal yolla sorunsuz olarak doğabilmektedir. Yaşamla bağıdaşabileceğinden düşündürülen olgular çocuk cerrahisi ile konsülte edilerek sezaryen ile doğurtulmalıdır.

Postnatal dönemde yapışık ikizlerde anatomi net olarak aydınlatıldıktan sonra, eğer bebekler yaşayabilir kabul ediliyorsa, cerrahi ayırmacı plan yapılmalıdır. Operasyonun teknik ayrıntısı, füzyonun anatomisine, paylaşılan organ ve yapılarla bağlıdır. Füzyonun ve anatominin durumuna göre cerrahi ekip içinde çocuk cerrahı, kalp damar cerrahı, ortopedist, plastik cerrah ve ürolog bulunmalıdır. Torakopagusta ayırmacı işlemi yapılsa, karaciğer genellikle paylaşılmaktadır. Olguların % 90ında her iki ikizin tamirine yetecek şekilde bölünebilen bir perikardiyal kese vardır. Major miyokardiyal bağlantılar ise %75 olguda saptanmıştır, bunlarda ancak bir ikizi feda ederek cerrahi işlem yapılabilir (6). Gastrointestinal sistem ortaklı olguların %50'sinde distal ileumu, %25 olguda biliyor

sistemi içine alır (6). Omfalopagusta karaciğer %80, ince barsaklar %33 paylaştırılır (6). Pigopagus ve iskiopagusta alt intestinal sistem ortaktır. Genitoüriner sistem ise pigopagusta %15, iskiopagusta %50 paylaştırılır (6). Üreterin, bir ikizin böbreğinden çıktıktan sonra, çaprazlayarak diğer ikizin mesanesine gitmesi olasılığı vardır. Karaniopagusta yüksek mortalite oranı vardır. Bebeklerden sadece birine yaşama şansı veriliyorsa, diğer bebeğin aleyhine geniş cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Barth tarafından bildirilen 14 yapışık ikiz grubundan, dokuz olguda anneler gebeliğin sonlandırılmasını istemişler, bir ikiz grubu doğumda ölmüş, üç çift doğumdan sonra ölmüştür (7). Geriye kalan tek olgu, 37. hafizada sezaryen ile doğurtulan bir omfalopagus olgusudur ve cerrahi ayrılmayı takiben ikizlerden teki canlı kalmıştır (7). O Neil ve ark. canlı doğan 13 yapışık ikizin onunda 30 yıllık cerrahi deneyimlerini bildirmiştirlerdir. En iyi sonucun, yaşamın dördüncü ayında ayrılan ikizlerde alındığını belirtmektedirler (8).

Ülkemizde de yapışık ikizlerle ilgili olgu sunumları vardır. Özkinay ve ark. 32. haftada tanısı konulan yapışık ikizlerle ilgili deneyimlerini anlatmışlar, 38. haftada sezaryen ile doğurtulup, cerrahi ayırmaya hazırlığı yapılan bebeklerin post-partum üçüncü gündে öldüğünü belirtmişlerdir (9).

Bizim ilk olgumuz, 22 haftalık bir torako-omfalopagus olgusuydu. Fetusların kalbi ortak, diğer organları ayrı aynıydı (Resim 1). Gebelik sonlandırıldı, otropsi sonuçları prenatal ultrasonografi bulgularıyla aynı bulundu. İlkinci olguda yapışıklık sadece ciltte olduğu halde tanı 14. haftada konulduğu için ailenin isteğiyle gebelik sonlandırıldı. Aile otropsi yaptmaktan vaz geçtiği için ultrasonografi bulguları konfirme edilemedi. Üçüncü olguda torakopagusa ilaveten kraniopagus mevcuttu. Tüm viseral organları ayrı ayrı bulunan fetuslarda dört adet alt, iki adet üst ekstremiteler vardı. Gebelik sonlandırıldıktan sonra yapılan otopside bulgular ultrasonografi ile uyumlu bulundu. İzole torakopagus

olan dördüncü olgu 17 haftalıkken terapotik aboritusla sonlandırıldı, ancak ailenin tutumu nedeniyle patolojik inceleme yapılamadı. Ortak kalbe sahip olan beşinci olguda fetusların her ikisinde de kistik higroma mevcuttu ve bir fetusta posterior uretral valv ve megavezika saptandı. Gebelik 16 haftalıkken sonlandırıldı, fetusların patolojik incelemleri ultrasonografi bulgularını doğruladı. Son olguda torako-omfalo-iskiopagus izlendi. Kalp böbrek ve karaciğerleri ayrı iken, mesaneleri, pelvis ve alt ekstremiteleri ortak bulundu. Gebelik sonlandırıldı, otropsi sonuçları ultrason bulgularını doğruladı.

Bizim olgularımızda da görüldüğü gibi yapışık ikizler, prenatal dönemde tanı açısından genellikle güçlük yaratmazlar. Obstetrik tutum, ailenin görüşleri doğrultusunda, gebelik haftası, paylaşılmakta olan organların durumu, cerrahi ayırmaya işleminin mümkün olup olmadığı ve fetusların yaşam şansı dikkate alınarak planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Finberg J. Çoğu gebeliklerin ultrasonla değerlendirilmesi. In Callen P. W. (ed): *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi*. Philadelphia, WB Saunders, 1997: 114-145
2. Edmonds LD, Layde PM. Conjoined twins in the United States, 1970-97. *Teratology* 1982; 25:301-308
3. Gronner JI, Teske DW, Tich S. Dicephalus dipus dibrachius: An unusual case of conjoined twins. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1698-1700
4. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (1991). Conjoined Twins-An epidemiological study based on 312 cases. *Acta Genet Med Gemellol* 1991; 40:325-335
5. Rickham PP. The down of pediatric surgery: Johannes Fatio (1649-1691)- his life, his work and his horrible end. *Prog Pediatr Surg* 1986; 20:94-105
6. K Nicolaides. Diploma in Fetal Medicine, The Fetal Medicine Foundation, London: Conjoined twins. 1999; 1028-1030
7. Barth RA, Filly RA, Goldberg JD. Conjoined twins: Prenatal diagnosis and assessment of associated malformations. *Radiology* 1990; 177:201-205
8. O'Neill JA Jr, Holcomb GW III Schnaufer L. Surgical experience with thirteen conjoined twins. *Ann Surg* 1998; 228:299-302
9. Özkinay E, Gündem G, Kazancı M, Tuncay G, Kilavuz H. Yapışık ikizler. *Obstetrik ve Jinekoloji Ultrasonografi Dergisi* 1998; 2:126-128

Olgu Sunumu

Larsen Sendromu

Gökhan BAYHAN, Ahmet YALINKAYA, Murat YAYLA, Ali Ceylan ERDEN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - DİYARBAKIR

ÖZET

LARSEN SENDROMU

Larsen sendromu yaygın kollajen yapımında bozukluk ile birlikte birçok eklemde ve kalpte görülen defektlerle karakterli genetik geçişli bir hastalıktır. Prenatal tanıda ultrasonografinin önemi büyütür. Riskli olan olgularda fetüs yüzü, eklemelerde dislokasyonlar, vertebralalar, parmaklar ve fetal kalp ultrasonografik olarak iyi değerlendirilmelidir. Literatürdeki örnekler gözden geçirilerek Larsen sendromu tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Larsen sendromu, Prenatal tanı

SUMMARY

LARSEN SYNDROME

Larsen syndrome is an inherited condition of generalized defect in collagen formation including multiple disorders of the joints and heart. Ultrasonography is important in prenatal diagnosis. The fetal face, dislocation of joints, vertebrae, fingers and heart should be evaluated in sonographic examination. Larsen syndrome is discussed with a review of the literature.

Key Words: Larsen syndrome, Prenatal diagnosis

Larsen sendromu kollajen yapımında bozukluk ile karakterli genetik geçişli bir hastalıktır. Eklemelerde multipl dislokasyonlar, kardiyak anomaliler ve fasiyal yarıklar ile karakterizedir. Servikal vertebralarda gelişen instabiliteden dolayı ciddi nörolojik sekeller oluşabilir (1-3). Karakteristik olarak düz yüz görünümü, basık burun kökü ve ayrı gözler izlenir (1). Septaları, aortayı ve mitral kapığı ilgilendiren kardiyak anomaliler ağır olabilir (4,5). Otozomal dominan ve resesif geçiş paterni bildirilmiştir (6,7).

Olgu Sunumu:

35 yaşında G 12, P 6, A 5, Y5 olan olgu, gebeliginin 16. haftasında perinatoloji bölümune başvurdu. Olgunun daha önce bir erkek ve 2 kız çocuğu Larsen sendromu tanısı konulmuştu. Erkek çocuğu doğumdan 9 ay sonra eklem deformiteleri ve hareket kısıtlılığı ortaya çıkması üzerine teşhis edilmiştir. Daha sonraki ilk kız çocuğu 3 yıl sonra ve üçüncü kız çocuğu ise doğar doğmaz diz kapaklarında ve ayaklarında hiperekstansiyon saptanmıştır. Operasyon ile düzeltilmeye çalışılmış, ancak daha sonra kaybedilmiştir. İleri anne

yaşı nedeniyle amniyosentez önerilen hastaya 19. gebelik haftasında amniyosentez yapıldı. Yapılan ultrasonografide fetüsün ayaklarında hiperekstansiyon mevcuttu. Karyotip sonucu normal olarak belirlenen amniyosentezden 3 hafta sonra spontan kontraksiyonları başlayan anne gebeliğinin 22. hafatasında 350 g ağırlığında, 38 cm boyunda 1/0 Apgar skorlu bir kız bebek doğurdu. Postpartum makroskopik incelemede yüz hatları düz, burun kökü basık, hipertelorizm tespit edildi (Resim 1). El bileği, diz ve ayak bileği eklemelerinde dislokasyon, dizde hiperekstansiyon, talipes ekinovalgus mevcuttu (Resim 2).

TARTIŞMA

Larsen sendromu etyolojisi bilinmeyen, genellikle otozomal dominan olarak geçiş gösteren bir sendromdur. Otozomal resesif geçiş yapan tipleri de bildirilmiştir. Agresif ortopedik yaklaşım ile прогнозu nispeten iyidir. Hastaların çoğu geç yürürlüler ve osteoartrit büyük eklemeleri tutarak progresif kifoskolyoza neden olur. Trakeomalası ve bronkomalası nedeniyle hava yolu obstrüksiyonları oluşabilir. Tipik olarak düz yüz hatları, yarık damak, multipl eklem dislokasyonları, üst ekstremitelerde rizomelik kısalık ve vertebral cisimde hipoplazi görülür.

Yazışma Adresi: Gökhan Bayhan

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
ABD-Diyarbakır



Resim 1:



Resim 2:

Doğурanlık dönemine kadar yaşayan Larsen sendromlu hastalar olduğundan dolayı bu hastalara gebelikten önce genetik danışma verilmelidir. Aile anamnezinin dikkatli alınması genetik geçiş konusunda fikir verecektir. Sendrom değişik ekspresyonlar gösterebilir (8). Parental germ-line mosaicism teorik olarak mümkündür ve dominan geçiş olabilir.

Prenatal tanıda ultrasonografisinin önemi büyüktür. Riskli olan olgularda fetüsün yüzü değerlendirilmelidir. Yüz profilinin düz oluşuna, burun köküne ve interoküler mesafeye dikkat edilmelidir. Ön-kafa belirgin olabilir. Nadiren hidrosefali ve yarık damak bildirilmiştir. Kemikler dikkatlice gözden

geçirilmelidir, çünkü eklemlerde dislokasyonlar siktir. Karpal kemiklerde sayıca fazlalık vardır, parmak kemikleri silindirik ve metakarpallere göre uzundur. Beşinci parmak içe doğru eğridir ve orta falanks küçüktür. Ağır kifoz ve/veya skolyoz olabilir. İkinci trimesterde sonografik olarak tanının konulması gebeliğin sonlandırılmasına olanak tanıyaçaktır. Larsen sendromunun diğer bulguları saptandığında fetal ekokardiyografi yapılmalıdır, çünkü beraberinde ciddi kalp anomalileri bildirilmiştir (4,9).

Pierquin ve arkadaşları Larsen sendromu olan iki olguya inceledikleri çalışmalarında bu hastalığın 1. kromozomun kısa kolunda ya da 6. kromozomun uzun kolunda lokalize olan kollagen üretiminde sorumlu genin mutasyonu sonucu meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir (10). Olguların birisinde parsiyel trizomi 1q ve diğerinde monozomi 6p test etmişlerdir. Bizim olgumuzda amniyosentez sonucu, normal karyotip olarak raporlandı.

Larsen sendromunun prenatal tanısı transvajinal sonografi ile 15. gestasyonel haftada konulabilir (11). Diz ekleminde bacakların hiperekstansiyonu, orta düzeyde mikrognati, pelvik böbrek, tek umbilikal arter, 5. parmakta klinodaktili, düşük ayak görülebilir (12). Ayrıca iki olguda alt ekstremité anormalliği ile etkilenmiş annede 21. gestasyonel haftada ve daha önce etkilenmiş fetüsü olan annede 20. gestasyonel haftada peranatal tanı konulmuştur (11, 13).

Larsen sendromunun nadir görülen ölümcül formları da tanımlanmıştır (14). Bu formda geçiş otozomal resesif olmakta ve daha ciddi eklem ve spinal anormalilikler (üst ekstremitelerin kısalığı, hipoplastik vertebral cisimler, multipl eklem dislokasyonları, boyun derisinde fazlalaşma) görülebilir. Ölüm pulmoner hipoplaziden meydana gelir.

KAYNAKLAR

1. Jones KL. Recognizable patterns of human malformation. 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988; 246-247.
2. Latta RJ, Graham CB, Aase J, Scham SM, Smith DW. Larsen syndrome: A skeletal dysplasia with multipl joint dislocations and unusual facies. *J Pediatr*, 1971; 78: 291-298.
3. Stevenson GW, Hall SC, Palmieri J. Anesthetic considerations for patients with Larsen syndrome. *Anesthesiology*, 1991; 75: 142-144.
4. Kiel EA, Frias JL, Victorica BE. Cardiovascular malformation in the Larsen Syndrome. *Pediatrics*, 1983; 71: 942-946.
5. Strisciuglio P, Sebastio G, Andria G, Maione S, Raia V. Severe cardiac anomalies in sibs with Larsen syndrome. *J Med Genet*, 1983; 20: 422-424.
6. Harris R, Cullen CH. Autosomal dominant inheritance in Larsen's syndrome. *Clin Genet*, 1971; 2: 87-90.
7. Steel HH, Kohl EJ. Multiple congenital dislocations associated with other skeletal anomalies (Larsen syndrome) in three siblings. *Am J Bone Jt Surg*, 1972; 75-81.
8. Stanley D, Seymour N. The Larsen syndrome occurring in four generations of one family. *Int Orthop*, 1985; 8: 267-272.
9. Strisciuglio P, Sebastio G, Andria G, Maione S, Raia V. Severe cardiac anomalies in sibs with Larsen syndrome. *J Med*

- Genet, 1983; 20: 422-424.
- 10. Pierquin G, Regemorter N.V., Delatte H, Fourneau C, Bormans J, et al. Two unrelated children with partial trisomy 1q and monosomy 6p, presenting with the phenotype of the Larsen syndrome. *Hum Genet*, 1991; 87: 587-591.
 - 11. Lewit N, Batino S, Groisman GM, Stark H, Bronshtein M. Early prenatal diagnosis of Larsen's syndrome by transvaginal sonography. *J Ultrasound Med*, 1995; 14: 627-629.
 - 12. Benacerraf B.R. Ultrasound of fetal syndromes. Philadelphia, USA, Churchill Livingstone, 1998; pp 150-151.
 - 13. Rochelson B, Petrikovsky B, Shmoys S. Prenatal diagnosis and obstetric management of Larsen syndrome. *Obstet Gynecol*, 1993; 81: 845-847.
 - 14. Mostello D, Hoechstetter L, Bendo RW, et al. Prenatal diagnosis of recurrent Larsen syndrome further definition a lethal variant. *Prenat Diagn*, 1991; 11, 215-225.

