

CİLT 11, SAYI 1-2, 2003 • VOLUME 11, NUMBER 1-2, 2003 ISSN 1300 - 5251

PERINATOLOJİ

DERGİSİ ■ PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society



CİLT 11, SAYI 1-2, 2003

VOLUME 11, NUMBER 1-2, 2003

PERİNATOLOJİ

DERGİSİ ■ TÜRK PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

Türk Perinatoloji Derneği Adına Sorumlu

CİHAŞ ŞEN

EDİTÖR

Cihat Şen

YARDIMCI EDİTÖR

Murat Yayla

YÜRÜTME KURULU

Ercüment Müngen / Semih Özeren

DANIŞMA KURULU

Figen Aksoy
Saadet Arsan
Hediye Arslan
Tahsin Ayaroglu
Nazil Bağcıoğlu
Gökhan Bayhan
Fatma N. Çakmak
Candan Cengiz
Najat Çayhan
Asuman Çoban
Nur Danışmanlı
İnci Davas
Özgür Demirel
İsmail Dölen
Yakup Erata
Ali Ceylan Erden
Ali Ergün
Kubilay Erişen

Ahmet Göçmen
Elifhan Gökçe
Sebahat A. Gürel
Özdemir Himmeloğlu
Lemi İbrahimoglu
Ayşe Kalkaslı
Ömer Kandemir
Zehra Kavak
Kumral Kepekçi
Melahat Kesim
Ömer Kıravuz
Yasın Kıyma
Nilgün Kızılsay
Arda Lember
Rıza Madazlı
Nihal Öygür
Lutlu Önderoğlu
Yeliz Park

Haluk Sayman
Yunus Soylet
Umit Sungurtekin
Turgay Sener
Güney Ertal Taner
Zeki Taner
Mete Tanrı
Alper Tanrıverdi
Aydm Tekay
Neslihan Tekin
Sayfettin Uludağ
Mehmet Uludağın
Orhan Ünal
Ahmet Yalınkaya
Fehmi Yazıcıoğlu
Murat Yurdakök
Nesne Yücel
İzzet Yücesoy

Yazınma Adresi: Rumeli Caddesi 47/606, Nişantaşı, İSTANBUL - 80220

Tel: (0212) 291 51 26 — **Fax:** (0212) 296 20 16

E-mail: journal@perinatology.org.tr

WEB: <http://www.perinatology.org.tr>



Perinatoloji Dergisi

Cilt 11 Sayı 1-2, Mart-Haziran 2003

İÇİNDEKİLER

YORUM	Prenatal Babalık Testi: Bir Etik Dilem	1
	Ferit Amıroğlu, Ümit Çençirazo, Ömür Mutlueranoğlu	
DERLEME	Fetal Venöz Doppler	6
	Erument Mungen	
	Gebelikte Vitamin Destegi	13
	Yakup Erkan Erta, Serkan Güçlü	
	Gebelik ve Saç Boyaları	20
	Ölmez Apı, Orhan Ünal, Çiğdem Şen	
ARAŞTIRMA	Hellp Sendromunda Renal Fonksiyon ve Missisipi Sınıflandırması	24
	Ayşeğül Terzioğlu Germen, Ferit Barık, Begen Amca, Nilcan Kızılcık, Ayşe Kafkacı	
	Gebelere Heparin B Taşıyıcılığı ve Yenidoğana Vertikal Geçiş	29
	Müge Harma, Nihalset Harma, Hasan Kafkacı, Nese Gıtaoğlu, Nurgül Dönmez	
	Sezaryen Operasyonlarıyla Fetal Kesici Yaralanmaları	33
	Şahin Zerençioğlu, H. Güler Şahin, Ramazan Sümer	
	İlk Antenatal Muayenede Yapılan Glukoz Tanıma Testinin Değeri	37
	Müge Harma, Melahat Harma, Hasan Kafkacı, Çiğdem Öksüzler, Nurgül Dönmez	
	Pretanı Eylemlerde Nifedipin ile Ritodrin Tedavisinin Karşılaştırılması	41
	H. Güler Şahin, Şahin Zerençioğlu, Müge Harma, Ramazan Sümer, Ulviye Kahramanoğlu	
OLGU SUNUMU	Ondokuz Haftalık Gebelikte Adneksiyal Kitle Torsiyonu	46
	Başak Bakır, İclal DAVAN, Atila Akıncı, Ahmet Vardar, Ali Yargan, Esra Ağar	
	Ümibilikal Kordonun Fetus Boyununa Dolanması Nedeniyle Antenatal Fetal Kayıp	49
	Ahmet Yıldızca, Murat Yıldı	
	Otozomal Resesif Geçişli Tekrarlayan Larsen Sendromunun Prenatal Tanımı	52
	Ölmez Apı, Yasemin Karagöyün, İhsan Çengizcioğlu, Orhan Ünal, Cem Tuzun	
	Sirenomelia: Bir Otopsi Olgusu	56
	Şifal Kılıç, Bülbül Demirel, Murat Yıldı	

Prenatal Babalık Testi: Bir Etik İkilem

Faruk AŞICIOĞLU, Ümit ÇETİNKAYA, Ömer MÜSLÜMANOĞLU
Adli Tıp Kurumu Biyoloji İhtisas Dairesi - İSTANBUL

OZET

PRENATAL BABALIK TESTİ: BİR ETİK İKİLEM

İrza geçme sonucu oluşan gebelikler adli makamlar tarafından gebelik sırasında babalık testinin talep edilmesine yol açabilmektedir. Gebelik sırasında babalığın saptanması hala adli ve etik bir ikilem olarak karşımıza çıkmaktadır. Prenatal babalık tanısı amniositler, koryon villüsler ve göbek kordonu kanı kullanılarak DNA analizi ile yapılabilmektedir.

Olgumuz ülkemizde amnios mayii kullanılarak yapılan ilk babalık tayini olması nedeni ile sunulmuş ve testin teknik yönü yanında, etik yönünün tartışılması amaçlanmıştır.

Öz abisi tarafından ırzına geçildiği iddia edilen olgumuza gebeliğinin 12.haftasında amniosentez uygulanmış ve DNA analizi sonunda öz abinin mağdurenin bebeğinin yüksek bir babalık indeksi ile biyolojik babası olduğu rapor edilmiştir. PCR yöntemi ile yapılan STR analizlerinin prenatal babalık tanısında son derece güvenilir sonuçlar verdiği saptanmış ve konunun etik boyutu tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prenatal tanı, babalık testi, STR, fetal DNA, ensest.

SUMMARY

PRENATAL PATERNITY TEST: AN ETHICAL DILEMMA

High risk pregnancy is a physiologic social and emotional condition which threatens maternal and fetal health and increases possibility of mortality and morbidity. Women who have high risk during pregnancy may be hospitalized for a closer follow up for a long term and needs may arise during this period. These needs require a team work. Professional nurse makes cooperation in solving defined health problems with other team members and has a coordinator role in team. Nurse also plans nursing care of high risk pregnant into her self care activities.

Key words: High risk pregnancy, nursing care

Riskli gebeliklerde prenatal tanı amacı ile invaziv yöntemlere sıklıkla başvurulsa da bu yöntemler prenatal babalık tayini amacı ile nadiren kullanılmaktadır. Bu olgularda genellikle babalık tespiti için doğumun olması beklenmektedir. Ancak zaman zaman intrauterin dönemde fetal materyalden babalık tayini yapılması adli makamlarca talep edilmektedir. Burada adli makamların doğumu beklemeye tahammül edememesinin nedeni sıklıkla irza geçme sonucu oluşan gebelikler olmaktadır. Literatürde rapor edilen bir çok olguda başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere İtalya, Japonya, Almanya, İsrail ve İspanya gibi bir çok ülkede adli talep olmasının annenin istemi üzerine dahi intra uterin babalık testi yapıldığı bildirilmiştir (1-6). Azımsanamayacak sayıda bu olgularda annenin gebeliğinin erken dönemlerinde babalık testi yapmaya zorlayan etken genellikle kadının gebelikten kısa süre önce istem dışı (irza geçme) ya da yasal eflâkında birden çok partnerle istemli beraberliklerinin olmasıdır (1,7). Böylece gerek kadının

gerekse evlilik söz konusu ise evli çiftin gebeliği sürdürüp sürdürmeme kararını daha sağlıklı verebildikleri ileri sürülmektedir (8).

Prenatal babalık testinin geçmişi oldukça eskidir. Uzun süre fetal babalık tayini kromozomal heteromorfizm, kan grup antijenleri, serum enzimleri ve HLA (Human leucocyte antigen) tiplemesi yapılarak gerçekleştirilmekteydi (1,2,6,9-13). Ancak bu yöntemlerin hem analiz sırasında karşılaşılan güçlükler hem de bazı "protein marker" ların prenatal genetik çabımlalarda yaygın olarak kullanılan dokularda iyi ekspresyolamaması nedeniyle fetal kan gerektirmesi gibi zorluklar bulunmakta ve yeterince yüksek babalık indeksi oranlarına ulaşılammaktaydı (14). Ayrıca serolojik paternite testleri, anneden fetusa transplental protein transferi nedeni ile prenatal dönemde ve postnatal yaşamın ilk birkaç ayında kullanılmamaktadır. Bunun yanında maternal hücreler ile fetal hücrelerin karışık olduğu durumlarda yeterince ayırt edici olamamaları bu yöntemlerin diğer olumsuz yönlerini oluşturmaktadır (4,7). Oysa DNA'nın doğrudan moleküler genetik yöntemlerle incelenebilmesi bu sınırlamaları kaldırdığı gibi sayılamayacak kadar çok avantaj da beraberinde getirmiştir (1,15). Yine de başlangıçta

kullanılan Southern Blot yönteminin oldukça uzun sürmesi, fazla miktarda DNA'ya (1-5 mg) ihtiyaç duymas› gibi zorluklar bulunmakta, bu nedenle koryon villus hücrelerinin ve amniositlerin doku kültürü ile çoğalblas›na ihtiyaç duyulmaktaydı (1,7). Bugün için adli genetik incelemelerde yaygın olarak tercih edilen STR (Short tandem repeats-kısa aralığık tekrar dizileri) polimorfizmi ile arzulanan bababk indeksine çok az sayıda lokus çabflarak ulaflabilirken, PCR yöntemi sayesinde eser miktardaki hücre materyalden dahi sonuç almak mümkün oldu ve böylece yoğun emek ve süre isteyen fetal materyalin hücre kültürü ile çoğalblas› gibi ön aflamalara gereksinim kalmamıfltır (1).

Ancak testin yapılmas› teknik olarak zor ve yapıld›đında gerek fetal gerekse maternal riskler taşıyan amnios mayii, corion villus örneği ya da doğrudan fetal kan elde etmek amacı ile kordosentezi zorunlu klmaktadır. Amniosentez erken gebelik haftalarından itibaren tüm gebelik boyunca yapılabilmekte ise de amniyotik sıvının yeterli hacme ve hücre yoğunluğuna 16-18. haftalar arasında ulaflmas› nedeni ile tercihen 16-20. gebelik haftaları arasında yapılmaktadır (16-18). Amniosentez sonrası amniyotik sıvı sıvıns›, enfeksiyon gibi maternal komplikasyonlar yanında nedbe dokusu, patellar tendon yırtığı, organ ponksiyonu, nörolojik hasar gibi giderek artan önemli fetal sekeller de bildirilmifltir (19). Amniosentez sonrası düflük riski ise doğanın merkezlerde ve deneyimli ellerde %0.5 olarak kabul edilmektedir.

CVS (Chorionic villi sampling) gebeliğin her üç trimestrinde uygulanabilmesine rağmen yöntem en fazla ilk trimestrede tercih edilmektedir. İk trimestrede koryon villus aspirasyonu için uygun yerin ultrasonografik olarak gösterilebilmesi ve koryon frondozumun yeterli kalınlığa ulaflabilmesi için 9. gebelik haftasını beklemek gerektiğinden transservikal yolla yapılan aspirasyonun büyük kısm› gebeliğin 9-11. haftaları arasında yapılmaktadır. Aspirasyon sonrası abortus görülme oranını kateter uygulama sayısı, gebelik haftası gibi faktörler etkilemekle birlikte, aspirasyonun ilk trimestredeki spontan abortus oranını % 1.2 artırđıđı kabul edilmektedir. Fetal kan eldesi ise geç gebelik haftasında bafıvuran ve amniosentez ile sonuç alınmayan olgularda bafıvurulan bir yöntemdir. Klasik kordosentez 23-28. gebelik haftaları arasında en rahat uygulanabilmektedir. Maternal ve fetal risk amniosentez ve CVS'e oranla daha yüksektir (3,7,19,20).

Olgumuz ülkemizde amnios mayii kullanılarak yapılan ilk bababk tayini olmas› nedeni ile sunulmuş ve testin teknik yönü yanında etik yönünün tartışılması amaçlanmıfltır.

OLGU

14 yaşında olan mağdure 16 yaşındaki öz abisi tarafından ırzına geçildiği iddias› ile doğum öncesi bababk tayini için laboratuvarımıza gönderildi. Bafıvuru tarihinde 12. gebelik haftasında idi. Gönderen adli makama doğum öncesi bababk testinin ancak gebeden amnios mayii ve CVS gibi fetusa ait biyolojik materyalin alınması ile mümkün olacağı, bu ifleminde gebe kadın ve fetus açısından riskleri olduğu bildirildi. Adli makam olayın küçük bir yerleşim biriminde olduğunu, günlerdir konuflulan tek konunun bu olduğunu ve toplumda infial uyandırd›đı, olumsuz toplumsal olaylara sebebiyet verebileceğini bildirerek testin gerçekleştirilmesini talep etti.

Amniosentez

Ü.Cerrahpafla Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dal› Prenatal tanı laboratuvarında gerekli ön muayeler yapıldıktan ve annenin aydınlatılmış onam› alındıktan sonra hastadan USG altında amnios mayii aspire edilmifltir.

DNA izolasyonu

Anne ve baba adayından alınan kan örneklerinden DNA eldesi amonyum asetat çöktürme metodu ile gerçekleştirilirken amnios mayiinden DNA eldesi FTA matriks kartları (Whatman BioScience, Newton Center, MA, USA) kullanılarak yapılmıfltır.

Amplifikasyon

PCR amplifikasyonu AmpFISTR Profiler plus ve Cofiler PCR Kitleri (Perkin-Elmer Applied BioSystems, Foster City, CA) kullanılarak Gene Amp PCR System 2700 (Perkin-Elmer Applied BioSystems, Foster City, CA) thermal cycler cihaz› ile üreticinin talimatlarına uygun olarak yapıldı. Böylece D3S1358, HUM VWA, D8S1179, D21S11, D18S51, D5S818, D13S317, D7S820, D16S539, HUM TH01, HUM TPOX, HUM CSF1PO ve amelogenin lokusları amplifiye edildi. Fetusun erkek olduğu saptandıktan sonra flüpheli baba aday› ile fetüse Y-Plex 6 STR kiti kullanılarak (Reliagene Technologies, Inc., New Orleans, LA, USA) Y kromozom üzerinde lokalize 6 STR lokusu (DYS393, DYS19, DYS389 II, DYS 390, DYS 391, DYS 385) daha çabflığı.

Elektroforez

Kapiller elektroforez ile analiz iflemi ABI Prism 3100 Genetic Analyser (Perkin-Elmer Applied BioSystems, Foster City, CA) cihazında "GeneScan software" kullanılarak gerçekleştirildi.

Değerlendirme

Değerlendirme sonucunda belirtilen polimorfik iflet sistemlerinin Türk populasyonu için belirle-

nen gen frekansları temel alınarak yapılan hesaplamalara göre, flüpheli baba adayının babalık indeksi 1008082.856 olarak bulunmuştur, bu bulgulara göre matürünin öz abisinin fetusun % 99.99 ihtimalle babası olduğu, bu sonucun sadece paternal yolla kabül edildiği bilinen Y-STR verileri ile desteklenmiştir rapor edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bazı kaynaklarda cinsel saldırı eylemlerinin adli makamlara yansımaları yaklaşık on kat fazla olduğundan bahsedilmektedir (8). Türk Ceza Kanunu'nun 414 ve 415. maddeleri 15 yaşından küçüklere karşı iflenmiş ırza geçme, ırz ve namusa tasaddi fiillerini cezalandırırken, 417. madde suçun, aile bireyleri veya çarlarını korumak üzere tayin edilmiş yasal velileri tarafından iflenmesi durumunda yafı kotası aranmaksızın, ceza yarıya kadar artırılmaktadır (21).

Toplumumuzda tecavüz olayları, özellikle ensest sonucu olanlar büyük tepkiyle karşılanmakta ve bir çok olguda olduğu gibi olay aile içinde saklanmaya çalışılmakta, bu mümkün olmuyor ise ailenin dışına çıkması ile aile dışından başka bireyler suçlanmaktadır. Bu durumda babalık testinin gebelik sonrası baskınlığı suçsuz bireylerin uzun süre cezaevinde kalması sonucunu doğurmaktadır. Kamusal kazanım diyeceğimiz bu yarıya yanında ensest olgularında prenatal babalık tayini amacı ile alınan materyalden prenatal tanı verilebilmesi değer bir kazanımdır. Üçüncü kazanım annenin gelecekteki yafı hakkında özgürce karar verebilmesini sağlamasıdır.

Hammond ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada istem dışı cinsel ilişki sonucu oluşan gebelikler nedeni ile 7 ile 23. gebelik haftalarını kapsayan dönemde prenatal babalık testi yapılan olguların sadece birisinin polise başvurduğu bildirilmektedir. Bu bulgu ırza geçme olgularında adli makamlara başvurunun gerçek sayısının ancak onda biri kadar olduğu savının destekleri niteliktedir. Aynı çalışmada on olgudan alında gebe kadınların yasal partnerinin babalık açısından dillanmadığı ve bu çiftlerin tümünün gebeliğe devam kararı aldıkları rapor edilirken, yasal eflerin dillandığı olgularda dört çiftten üçünün gebeliği sonlandırma kararı alındığı bildirilmektedir (8). Aynı ekip gebeliğin, gebe kadınların iki farklı kifi ile olan istemli birlikteliğinden hangisine ait olduğunun aydınlanması amacı ile olan başvurularını reddettiklerini ve doğumun beklenmesi gerektiği tavsiyesinde bulduklarını söylemektedirler. Oysa literatürde gebeliğin kadının birden çok kifi ile istemli beraberliğinden hangisinin ürünü olduğunun aydınlanması amacı ile prenatal babalık testi yapıldığına rastlanmaktadır (22).

Amerika Birleşik Devletleri'nde hemen hemen tüm eyaletlerde ırza geçme sonucu oluşan gebeliklerin sonlandırılması yasal bir hak olmakla beraber bu durumlarda prenatal gebelik testi yapılmaması hususu özel olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle hemen her tıbbi birim kendi etik standartlarını oluşturmaktadır (8). Ülkemizde ise yasal flemsiyeye açısından durum çok daha vahimdir. 24.05.1983 tarihinde yürürlüğe giren 2827 sayılı Nüfus Planlama Kanunu ve 18.12.1983 tarihli "Rahim tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük" gereğince on haftanın üzerindeki gebelikler ancak Tüzük'e ekli 2 sayılı listede yer alan ve annenin hayatını tehdit eden ya da doğacak çocuk ile onu takip eden nesiller için ağır maluliyete neden olan hallerin saptanması halinde kadın hastabakları ve doğum uzmanı ile ilgili daldan bir uzmanın hazırlayacağı gerekçeli rapor sonrasında tahliye edilebilirler (23). Bu listede kadının veya doğacak çocuğun hayatını tehlikeye sokan nedenler başlıca alın da hastabakları tek tek sayılmıflı olup (numerus clausus-sınır sayı ilkesi) hekime herhangi bir inisiyatif tanınamamaktadır. Burada tek çıkış yolu Türk Ceza Kanunu'nun 49. Maddesinde yer alan "zıbrar hali" gösterilebilir (21). Çünkü Nüfus Planlama Kanunu'nda sayılan hallerin tüm olarak tıbbi tehlikeleri öngörmesi mümkün değildir. Örneğin, ruh hastalığına bağlı nedenler olarak oligofreni, kronik flizofreni, PMD, paranoya, uyulturucu bağımlılıklar ve kronik alkolizm sayılırken ırza geçme sonucu oluşan bir gebeliğin kadın ruh sağlığını ne kadar olumsuz etkileyebileceği hiç dikkate alınmamıştır.

Strom ve arkadaşları alı yıllık süre içerisinde yapılmış 37 prenatal paternite tanısı olgusuna ilişkin deneyimlerini paylaştıkları yayınlarda, 753 olguluk postnatal serilerinde baba adayının dillama oranının %63 olarak rapor ederken buna karşılık prenatal seride bu oran %47 olarak bildirilmektedir. Bu fenomeninin anlamı prenatal paternite iddialarının postnatal paterniteye göre daha sağlam dayanaklarla yapıldığıdır. Yabancı kaynaklarda prenatal babalık testinin yapılmasına gerekçe olarak gebe kadının baba adayının kimliğine göre hayatında boflanma, ayrılık, evlilik gibi önemli kararlar alması gibi çok fazla aciliyet gerektirmeyen nedenler yanında biyolojik babanın bilinmesinin kabtsal hastabakları açısından prenatal tanı verilebilmesi gibi daha sağlam gerekçelerde yer almaktadır (7). Gerçektende özellikle ensest bir ilişkinin söz konusu olduğu olgumuzda yakın akraba ilişkisi söz konusu olduğundan bu husus çok daha fazla önem arz etmektedir.

Ülkemizdeki prenatal babalık testi talebine yol açan nedenler yabancı ülkelerdeki flimdiye kadar rapor edilenlerden oldukça farklıdır. Doğumun beklenmesine tahammül edilememesinin alın da

genellikle kamusal düzenin korunması gerçeği yatmaktadır. Yazarların flimdiye kadar karflılaftığı gerekçeler arasında, küçük yerleşim birimlerinde yaşanan ırza geçme olgusu sonrası, tarafların birbirlerine karflı affiret kavgalarına kadar varabilecek derecede husumet beslemesi, flüpheli flahsın suçsuz yere gebeliğin sonlanması kadar tutuklu kalmak zorunda olması, adli makamın gebeliğin illegal olarak sonlandırılması sonucunda delil kaybı olacağına ilifflkin kaygılar sayılabilir. Olgumuzda da tüm köy halkının olay nedeni ile büyük bir sosyal patlamanın eflinde olduğu, olay savcısı tarafından tüm köy halkını gebeliğin sonlanması kadar hapsedememki sözleri ile ifade edilmiştir. Herhalde burada dikkat edilmesi gereken en önemli husus anne adayının aydınlatılmıflı onamıdır. Hukukende bireyler kendi aleyh ya da lehlerinde bilgi vermeye zorlanamazlar. Rza alınmasının kofulları 2827 sayılı Nüfus Planlama Kanunu'nda belirtilmiştir. Buna göre gebeliğin sona erdirilmesi gebe kadının iznine, çocuklarda küçüğün rzası ile velisinin iznine, vesayet altında bulunan veya refit olmayan kifilerde refit olmayan kiflinin ve vasinin rzası ile birlikte sulh hakiminin izin vermesine bağlıdır (22). Prenatal tanı içinde, söz konusu yasaya atfl yapılabileceğini düflünmekteyiz.

Bir diğer önemli husus ise prenatal bababk testinin hangi gebelik haftaları arasında ve hangi biyolojik materyalden yapılabileceği olmalıdır. Pratikte doğum öncesine kadar sıras ile CVS, amniosentez ve kordosentez sureti ile fetal materyal elde edilebilir. Ancak 11. haftadan önce transservikal yolla CVS ile her zaman yeterli fetal dokuyu bir seferde elde etmek mümkün olmayabildiği gibi 11-16. haftalar arasında da yeterince amnios mayii elde edememe olasılığı vardır. Ayrıca koryon villus aspirasyonunda sıkkla anneye ait desidual hücrelerin birlikte aspire edilmesi, değerlendirme güçlüğü yaratmaktadır. Bu nedenlerle gerek komplikasyonların diğer yöntemlere göre düflük olması, gerekse yeterli miktarda amnios sıvısı elde edilebilmesi nedeni ile 16-18. haftalar arasında yapılan amniosentezin, en ideal yöntem olduğunu düflünmekteyiz. Buna rağmen bu tür vakalar mağdure ve bazen ailesi tarafından uzun süre saklandığından adli vaka gebeliğin herhangi bir döneminde ortaya çkabilir. Bu nedenle fetusun doğduğu takdirde yaflama flansına sahip olabileceği (viabilite sıvısı) 22. gebelik haftası üst sıvı olarak alınabilir (24). Böylece, Türk Hukukunda ceninin ana karnına düfltüğü tarihten itibaren sağ doğmak kaydı ile, bir bireyin sahip olduğu tüm medeni haklardan istifade eder, ilkesi de gözetilmiffl olur. Burada kamu yararının birey yararından önce gelmesi gerektiğinden bahsedilebilse bile, söz konusu birey yararını bireyin (cenin) yaflam hakkı iken, kamusal yarar sadece kamu düzeni ile ilgilidir.

Gerçektende amniosentezin 12.haftada yapıldığı olgumuzda amnios mayiinin 2000 devir/sn'de santrifluj edilmesi sonrasında yeterli hücre içeren pellet oluşmadığı görülmüfl ve amonyum asetat çöktürme yöntemi ile DNA izolasyonundan baflarlı sonuç alınmamıştır. Bunun üzerine pelletten FTA matris kağıdı üzerine damlatmakla olufturulan lekeden izolasyon denenmiffl ve baflarlı sonuç alınmıştır. Bu nedenle, amnios mayide hücre sayısının yeterli seviyeye ulaftığı 16-18. gebelik haftasının komplikasyonlara daha az rastlanması ve gereksiz tekrarları önlemek amacı ile paternite testi yapılması için en uygun dönem olduğunu düflünmekteyiz.

Her ne kadar yasa ırza geçme sonucu gebeliklerde on haftadan sonra küretaj ve abortusa izin vermiyor ise de, bu tür olguların bir flekilde gebeliklerini sonlandırdıkları, meslek pratiğimizde görmekteyiz. Bu durumlarda adli genetikçiye daha büyük bir zorluk beklemektedir. Bu zorluk bababk testi amacı ile gönderilen küretaj materyalinde hem maternal hem de fetal materyalin birlikte bulunması ve bunun sıkkla makroskopik ayırma imkan tanınmasıdır. Bu nedenle bir çok kez rastgele örnekleme yapılmakta ve eğer uzman flansı ise maternal ve fetal DNA profili miks olarak elde edilebilmektedir. Bu olgularda öncelikle histopatolojik ayırım yapıldıktan sonra DNA tiplmesi yapılabileceği bir flöfl yolu gibi görünse de, bu kez materyalin formaldehid ile muamele edilmiş olması, çabflma güçlüğü yaratmaktadır. Oysa gebeliği sonlandırmadan önce alınan amniosentez ve CVS ile, bu tür güçlükler yaflanmamaktadır (3)

Bu tür olgularda risksiz çözüm, 1970'lerden beri çaba sarfedilen ancak son dekada oldukça baflarlı sonuçlar bildirilen gebe kadının periferik kandan fetal hücrelerin ayıklanması olarak tarif edebileceğimiz, non-invaziv yöntemdir. Bu yöntem ile fetal kanda oldukça yüksek bir oranda bulunan çekirdekli eritrositlerin maternal kandan dansite gradient santriflujasyon, seçici hücre parçalanması, flow sorting ve MACS (magnetic activated cell sorting) gibi yöntemlerle ayrılması sağlanır. Test için en uygun dönem gebeliğin 14 ile 22. haftaları olup test ilk gebelikler için uygulanabilmektedir. Maternal kanın mümkün olduğu kadar kısa sürede (en çok 36 saat) laboratuara ulaftırılması bir diğer gerekliliktir. Ancak yöntemin hala iyileftirmeye muhtaç yönleri bulunmaktadır (25,26).

KAYNAKLAR

1. Heaman M. Psychosocial aspects of antepartum hospitalization. NAAGOC's Clinical Issues in Perinatal and Women's Health Nursing 1990; 1:333-41
2. Quimmette J. The Psychosocial Complex of High Risk Pregnancy. Perinatal Nursing: Care of High Risk Mother and Infant. Jones and Barlett Publishers, Boston, Monterey, 1986; 27-37

3. Goldenberg R, Cliver S, Bronstein J, Cuter G, Andrews W, Mennemeyer S. Bedrest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:131-6
4. Maloni JA, Change B, Zhang C, Cohen AW, Betts D, Gange ST. Physical and psychosocial side effects of antepartum hospital bedrest. *Nursing Research*. 1993; 42:197-203
5. Johnson TM, Murphy JM. Psychosocial Implications of High Risk Pregnancy. High Risk Pregnancy. A team Approach. Ed: R.A. Knuppel, J.E. Drukker, WB Saunders Company, London, 1986; 173-86
6. Plitteri A. Maternal and Child Health Nursing Care of The Childbearing Family. Lippincott Company, London, Philadelphia, 1999; 368-407
7. Heaman M. Psychosocial impact of high risk pregnancy: Hospital and home care. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:626-39
8. Maloni JA, Ponder NB. Fathers experiences of their partners antepartum bedrest. *Image-The Journal of Nursing Scholarship* 1997; 29:183-8
9. Maloni JA. Antepartum bedrest: Case Studies Research: Nursing Care. *AWHONN* 1998; 1-71
10. Heaman M. Stressful life events, social support and mood disturbance in hospitalized and non-hospitalized women with pregnancy induced hypertension. *The Canadian Journal of Nursing Research* 1992; 24: 23-37
11. Coflkun A. Perinatal hemfirelik yaklaşımları ve ekip çalışmasının önemi. *Perinatoloji Dergisi*, 1996; 3:161-3
12. Coflkun A. Perinatoloji Olgularının Yönetimi. 7. Ulusal Perinatoloji Kongresi Sözel Bildirisi, 1999; 2-6 Mayıs, Antalya
13. Loos C, Julius L. The client's views of hospitalization during pregnancy. *JOGNN* 1989; 1:52-5
14. Gupton A, Heaman M, Ashcroft T. Bedrest from the perspective of the high risk pregnant woman. *JOGNN* 1997; 4:423-30
15. Gallo B. Exercises for High Risk and Bedrest Pregnancies, Expecting Fitness. Renaissance Books, Los Angeles, 1999; 151-85
16. Soypak F. Hastaneye yabdan yüksek riskli gebelerin bakım gereksinimlerinin saptanması ve karflılanma durumunun belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1999
17. Maloni JA, Kutil RM. Antepartum support group for women hospitalized on bedrest. *MCN, The American Journal of Maternal Child Nursing* 2000; 25:204-15
18. Griffin T, Kavanaugh K, Soto CF, White M. Parenteral evolution of tour of intensive care unit during a high risk pregnancy. *JOGNN* 1995; 1:59-65
19. Mc Cain GC, Deatrick JA. The experience of high-risk pregnancy. *JOGNN* 1994; 23: 421-7
20. Dahlberg NI, Koloroutis M. Hospital-based perinatal home-care program. *JOGNN* 1994; 23:682-826

Fetal Venöz Doppler

Ercüment MÜNGEN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Üsküdar-İSTANBUL

Preterm dönemde plasental yetmezliğe bağlı fliddeletli intrauterin gelişme kısıtlılığı (UGR) önemli bir obstetrik problem olmaya devam etmektedir. Günümüzde, doğum döneminde, UGR'nin progresif sürecini durduracak veya geri döndürecek etkin bir tedavi yoktur. İntrauterin gelişme kısıtlılığı gebelik sürecinde, hayati organların korunması amacıyla oluşan dolaşımın yeniden düzenlenmesi, bir süre sonra hipoperfüzyona bağlı olarak fetal organ hasarıyla sonuçlanmaktadır. Preterm UGR'nin takibinde amaç, prematüritenin sekillerini minimuma indirmek için, fetal organ hasarı oluşmasından hemen önceki döneme kadar gebeliğin devamına izin vermektir. Ancak, organ hasarı oluşmadan hemen önceki dönemin belirti ve bulgular net olarak ortaya konmuş değildir.

İntrauterin gelişme kısıtlılığına neden olan plasental yetmezliğin erken dönemdeki klinik bulgusu, umbilikal arterde direnç artmasıdır (1). Bu dönemde fetal hipoksi söz konusudur (2, 3). Kronik fetal hipokside, hayati organlara yeterli oksijen sağlayabilmek ve asit baz dengesini normal sınırlarda sürdürebilmek amacıyla fetal dolaşım yeniden düzenlenir ve sonuçta beyin, miyokardiyum ve adrenalere olan kan akımı artarken, gastrointestinal sistem, böbrekler ve periferik giden kan akımı azalır (4). İntrauterin gelişme kısıtlılığı sürecinde, hayati organlara kan akımının artması bu kompensatuar fazda, klinik olarak tipik Doppler ve ultrasonografik bulgular mevcuttur; bunlar, MCA'da (middle cerebral artery) diastolde kan akımı hızının artması yani direncin azalması, amniotik sıvı volümünde azalma ve barsak ekojenitesidir (5, 6, 7). Orta serebral arterde diastolik kan akımının artması ve direncin azalması, "brain sparing effect" (BSE) olarak da adlandırılmaktadır. Yapılan güncel çalışmaların sonuçları, BSE'in fetal hipoksinin bir göstergesi olduğunu ancak asidoz ve nörolojik sekelle birlikte olmadığını ve bu nedenle UGR nedeni ile fetusda ortaya çıkabilecek morbidite ve mortalite riskinin çok erken bir belirtisi olduğunu göstermektedir (8). Dubiel ve ark. umbilikal arterde direnç artışı olan ancak end-diastolik akım kaybı olmayan fetuslardan, travay ve vaginal

doğum stresine dayanabileceklerin öngörülmesinde MCA Doppler değerlerinin yardımcı olmadığını göstermişlerdir (5). Bu çalışmanın sonuçları da, BSE'in, tehlike altındaki fetuslarda çok erken bir bulgu olduğunu göstermektedir.

Preterm UGR fetuslarda, umbilikal arterde diastolik akım kaybı veya ters akım (absent or reversed end-diastolic flow=AREDF) varlığı ile fetal asidoz veya hipoksi arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir (3). Bununla beraber, AREDF fetusların yaklaşık % 50'sinin asidotik olmayabileceği de gösterilmiştir (9). Ayrıca, umbilikal arterde AREDF saptanması ile kalp atım hızı deselerasyonlarının ortaya çıkması arasındaki süre oldukça değişkenlik göstermektedir (10). Kardiyotokografi ile yapılan fetal takipte yalnızca negatiflik oranları düşük olmasına karşın, % 50-80'lere varan yalnızca pozitiflik oranları bildirilmektedir (11). Termde veya terme yakın akciğer matürasyonu tamamlanmış fetuslarda anormal arteriel Doppler veya kardiyotokografik bulgular doğum endikasyonudur (8). Ancak termden uzak, özellikle 24-32. haftalar arasında, umbilikal arter ve MCA gibi arteriel Doppler bulgularına dayanarak veya anormal kardiyotokografik sonuçları nedeni ile doğum gerçekleştirilirse, yalnızca pozitiflik oranları nedeniyle, bir kısım fetus gerçekte ciddi risk altında olmadığını halde, prematüritenin riskleri ile karşı karşıya bırakılmıyacaktır. Bu nedenle son yıllarda, ciddi risk altındaki fetusların belirlenebilmesine yardımcı olacak, yalnızca pozitiflik oranı düşük, spesifitesi yüksek yeni yöntem arayışları sonucunda fetal venöz Doppler çalışmaları ön plana çıkmıştır (8, 12-15).

Kronik fetal hipokside hayati organlara kan akımı artışı sağlayan kompensatuar mekanizmalar bir süre sonra bu hemodinamik değişiklikleri sürdürmemekte ve kardiyak dekompensasyon ortaya çıkmaktadır (16). İntrauterin gelişme kısıtlılığı süreci dekompensatuar faza girdiğinde, fetal ölüm ve multiorgan yetmezliği yönünden yüksek risk mevcuttur (8, 12-15). Kardiyak dekompensasyon sonucu sağ atriumda basınç artmakta ve ductus venosus'da dilatasyon oluşmaktadır; klinik olarak bunu anormal venöz Doppler bulguları olarak görmekteyiz ve genellikle metabolik asidozla birlikte (17). Fetal hipoksi ve asidozun tanınması, fetal kalp atım hızı traseleri (NST) ve biofizik profil ile de konabil-

mektedir. Yakın zamanda yapılan sınırlı sayıda çalışmada, progresif UGR sürecinde önce venöz Doppler bulgularının anormalleftliğini, bundan sonra kalp atım hızı değişimlikleri ve biofizik profildeki diğer anormalliklerin ortaya çıkmasını göstermektedir (14, 18). Bu nedenle, venöz Doppler incelemesi, özellikle 24-32. haftalar arasındaki UGR fetuslarda optimum doyum zamanının belirlenmesinde önemli rol oynayabilir.

FETAL VENÖZ SİSTEMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Vena cava inferior (VCI):

Vena cava inferior Doppler incelemesi, DV'nun birleşim yerinin hemen distalinde ve renal venlerin birleşim yerinin proksimalinde yapılır (19). Vena cava inferior Doppler dalga formu (flow velocity waveform=FVW), trifazik karakterdedir. İleri doğru ilk dalga ventriküler sistol (S), ileri doğru daha küçük amplitüdü ikinci dalga erken diastol (D) ve ters yöndeki üçüncü dalga atrial kontraksiyon (A) sırasında oluşmaktadır (Resim 1). Olguların % 10-36'sında, özellikle de ölçüm VCI'un distal kısmından yapılmıyorsa, ters akım görülmeyebilir (20, 21). Vena cava inferior'daki akımın Doppler değerlendirilmesinde, açya bağlı olmayan bazı indeksler kullanılmaktadır. Bunlardan preload indeksi ($PLI=A/S$), venler için pik hız indeksi (the peak velocity index for veins: $PVIV=[S-A]/D$) ve venler için pulsatilite indeksi (the pulsatility index for veins: $PIV=[S-A]/\text{time-averaged maximum velocity}$) olarak tanımlanmaktadır (19). Ventriküler sistol, erken diastol, atrial kontraksiyon ve diğer indekslerin gebelik haftalarına göre referans değerleri Hecher ve ark. tarafından yayınlanmıştır (22). Fetal hipoksida VCI'daki kan akımının pulsatilitesi artar (17). Rizzo ve ark. UGR fetuslarda hipoksi ve asidozun ön görülmesinde PLI'nin en iyi impedans indeksi olduğunu gösterdiler (23). Atrial kontraksiyon sırasındaki maksimum hızın sistol sırasındaki maksimum hızla oranı olan PLI, diastol sonunda sağ atrium ile sağ ventrikül arasındaki basınç farkına bağlıdır ve bu da hem ventriküler kompliyansın hem de ventriküler diastol sonu basıncının bir fonksiyonudur (24). İntrauterin gelişme geriliği fetuslarda kardiotokografi veya biofizik profile anormallikler başlamadan hemen önceki dönemde, VCI'da ters akım oranında progresif bir artış olduğu bildirilmektedir (Resim 2) (14, 25). Vena cava inferior pulsatilitesi ile kan gazları arasında bir ilişki gösteremeyen çalışmalar da vardır (17, 20). Çalışmalar arasındaki bu uyumsuz sonuçların nedeni, VCI'da Doppler ölçümü yaparken örnekleme aralığının yerleştirileceği yerin belirlenmesindeki güçlüğüdür (17). Fetal kalbe daha yakın bölgede, distal kısmıyla, VCI FVW pulsatilitesi daha yüksek ve ters akım oranı daha fazla olmaktadır (19).

Ductus venosus (DV):

Ductus venosus, umbilikal sinüsü VCI ve hepatic venlere birleştirir. Plasentadan gelen oksijenize kanı foramen ovale yoluyla sol atriuma ulaştırır; böylece koroner arterler ve beyine oksijen sağlanmasını garanti altına alınmış olur (19). Ductus venosusun proksimali distaline göre daha dardır. DV, umbilikal ven ile VCI arasında hem kan akımına hem de basınç dalgalarına bir filtre görevi yapmaktadır (26). Umbilikal venden gelen kanın yaklaşık % 40-50'si DV'dan geçmektedir (19, 26). Hipoksik ortamda DV'dan geçen kan oranı artar. Ductus venosusdaki bu açılmanın, DV'daki olası bir sfinkter mekanizmasının hipoksiye cevap olarak gevşemesine mi, yoksa fetal santral venöz basıncındaki artmaya bağlı olarak tam olarak anlaşılmalıdır (26). Ductus venosusdaki bu açılma sonucunda, VCI'daki basınç dalgaları umbilikal vene iletilmektedir.

Ductus venosus (DV):

Ductus venosus, üst fetal abdomenin transvers kesitinde, umbilikal venden çıkarak, yerde en kolay görüntülenebilir. Renkli Doppler'de, DV'daki nis-

si-

beten yüksek akım hızı, onun çevre damarlardan kolayca ayırdedilmesini sağlar (19). Pulsed Doppler incelemede en tutarlı ölçümler, DV'un baflangıç ve orta kısımlarından elde edilen FVW'da yapılabilir (19). Normal fartlarda DV'daki kan akımı tüm kalp siklusu süresince ileri doğru ve bifazik karakterdedir. İlk akım piki ventriküler sistole karşılık gelir (S dalgası), ikincisi ise ventriküler diastol sırasında oluşur (D dalgası). Bu iki dalgayı takiben atrial kontraksiyon sırasında akım hızı yavaşlaması söz konusudur (A dalgası) (Resim 3). Olguların % 11'inde D dalgası belirgin olmayabilir ve % 3'ünde A dalgası görülmeyebilir (26). Vena cava inferiorun tersine, normal fetuslarda atrial kontraksiyon esnasında DV'da ters akım gözlenmez. Düzgün bir FVW elde edilebilmesi için Doppler ölçümleri, fetal hareket ve solunumun olmadığı dönemlerde yapılmalıdır. Ductus venosus FVW'nun değerlendirilmesi için deşiflik impedans indeksleri önerilmiştir; S/A oranı, venler için pik hız indeksi (the peak velocity index for veins: $PVIV=[S-A]/D$) ve venler için PI ($PIV=[S-A]/\text{time-averaged maximum velocity}$) (19). Ventriküler sistol, erken diastol, atrial kontraksiyon ve impedans indekslerinin gebelik haftalarına göre referans değerleri Hecher ve ark. tarafından yayınlanmıştır (22).

Fetal hipokside, atrial kontraksiyon sırasında A dalgasının amplitüdünde önemli bir azalma, hatta bazen ters akım izlenmektedir (Resim 4), ancak yüksek sistolik akım hızı deşiflmemektedir (26). Atrial kontraksiyon sırasındaki akım yavaşlaması, diastol-sonu ventriküler basıncın artması ve miyokardial yetmezliğe bağlanmaktadır. Ancak bunu DV'daki dilatasyon ile açıklayanlar da vardır. Yeni bir çalışmada, DV'da dilatasyon olduğu, atrial kontraksiyon sırasında akım hızının yavaşlaması, hatta ters akım olabileceği ve maksimum sistolik akım hızının ise sabit kaldığı doküman edilmiştir (27).

Fetal kardiyak anomalilerde anormal DV FVW'lar görülebilmektedir. Kiserud, 30 kardiyak anomalili fetusun % 63'ünde atrial kontraksiyon sırasında akım hızında azalma olduğunu göstermiştir (26). Bu bulgu, izole septal defektlerden çok, ventriküler girifli ve çoklu anomalilerine eşlik etmekteydi.

Anemik fetuslarda yapılan bir çalışmada, DV'da kan akım hızı, kontrollere göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (28). Venöz dönüş ve kardiyak preload'daki artış nedeni ile anemik fetuslarda S/A oranı da yüksek bulunmuştur (28). Bu deşifliklikler, anemik ortamda fetal beyine yeterli oksijen sağlamaya yöneliktir.

İlk trimesterde kromozomal anomali taramasında DV Doppler incelemesinin kullanılabileceği öne sürülmüştür (29). Matias ve ark.'nın çalışmasında çeşitli kromozomal anomalisi olan fetusların % 91'inde, sabitlik fetusların ise % 3'ünde DV kan akımının anormal olduğu bulunmuştur (29).

Fetal asidoz ile DV S/A oranı ve PIV arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (17, 23). Rizzo ve ark. UGR fetuslarda kardiyotokografide geç deselerasyonlar oluşmadan önceki dönemde, DV S/A oranında progresif bir artış olduğunu belirlemişlerdir ve S/A oranı 95. persantilin üzerinde olan fetuslarda perinatal sonuçlar daha kötü bulunmuştur (30). Baschat ve ark. 236 adet UGR olgusunu biyofizik profil ve arteriel-venöz Doppler ile izledikleri çalışmalarında, biyofizik profildeki kötüleşmeden önceki dönemde arteriel ve venöz Doppler indekslerinde progresif bir kötüleşme izlemişlerdir; özellikle biyofizik profilin bozulmasından önceki 4 gün içinde DV ve umbilikal arterde hızlanmış bir kötüleşme söz konusuydu (14). Araştırmaçılar, adet UGR olgularında optimal doğum zamanının belirlenebilmesi için biyofizik profil, arteriel ve venöz Doppler incelemelerinin kombine edilmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır (14). Hecher ve ark. 32. haftadan önceki UGR gebeliklerde, DV'da pulsati-

lite artışı ve short-term variabilite azalmasının kötü prognostik göstergeler olduğunu ve doğumun gerçekleştirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (13). Güncel bir çalışmada Müller ve ark. AREFD bulgusu olan fetuslarda, kısa dönem perinatal sonuçlar (umbilikal arter pH, baz fazlaşma, intraventriküler hemoraji ve mortalite) ile DV-PI ve DV end-diastolik akım hızı arasında önemli korelasyon olduğunu göstermişlerdir (8). Doğru olarak, kısa dönem perinatal sonuçlarla arteriel Doppler (umbilikal arter ve MCA) sonuçları arasında önemli bir korelasyon olmamıştır (8). Müller ve ark. bu sonuçlara dayanarak, özellikle 32. haftanın altındaki «UGR fetüslerin DV Doppler ölçümleri ile izlenmesi sayesinde, fetal morbidite ve mortalite riski artmadan gebeliğin bir süre daha uzatılabileceği ve böylece perinatal sonuçların iyileştirilebileceği sonucuna varmışlardır (8).

Hepatik venler (HV):

Portal venöz kanın büyük bir kısmı karaciğerin sağ lobuna döküldüğünden, sağ hepatic venede oksijen saturasyonu sol hepatic vene göre daha düşüktür. Sol hepatic venöz kan, oksijenize DV kan akımı ile birleşerek foramen ovaleden geçer ve sol kalbe ulaşır. Bunun tersine, deoksijenize kan içeren sağ hepatic venöz akım, distal VCI kan akımı ile birleşir ve büyük kısmı triküspit kapaktan geçer. Bu nedenle sağ hepatic venin kardiyak dekompenasyonu daha iyi yansıtacağı kabul edilmektedir (19).

Sağ HV fetal üst abdomende oblik-transvers kesitte veya karaciğer sağ lobunun sagittal-koronal kesitinde görüntülenebilir (Resim 5). Olguların % 93'ünde iyi bir görüntüleme sağlanabilir (22). Pulsed Doppler'de sağ HV'nin kan akım trasesi (FVW) VCI'ya benzer ancak pulsatilitesi daha yüksektir (19). Atrial kontraksiyon sırasındaki ters akım daha belirgindir. Ventriküler diastol sırasındaki maksimum akım hızı hariç (D), tüm diğer akım hızları ilerleyen gebelik haftaları ile birlikte artar. Ventriküler diastolde maksimum akım hızı deşif-

mez. Gebelik seyrinde PIV azalır, PVIV ise deşifmeden kalır. Ductus venosus ve VCI'ya kıyasla, sağ hepatic venede, akım hızları daha düşüktür, PIV ve PVIV değerleri daha yüksektir (19).

Hepatic ven Doppler incelemesinin klinik önemini ortaya koyacak fazla çalışma yoktur. Güncel bir çalışmada Hofstaetter ve ark. sağ HV Doppler değerlerinin, DV'ya göre, yaklaşımda olan fetal mortaliteyi daha erken gösterdiğini bildirmişlerdir (12). Bunun nedeni, sağ hepatic venin kalbe daha yakın oluflu ve sağ karaciğer lobundan gelen kanın büyük ölçüde kalbin sağ tarafına gitmesi, oysa DV'dan gelen kanın foramen ovale yoluyla büyük oranda sol kalbe gitmesidir. «trauterin gelişme kısıtlılığı» fetüslerde, "brain sparing effect" nedeni ile sol ventrikül, sağ ventriküle göre daha düşük bir dirence karşı (afterload) çalışmaktadır (12).

Umbilikal ven (UV):

Umbilikal ven oksijenize kanı plasentadan fetüse taşımaktadır. Umbilikal ven'deki kan akımının yaklaşık yarısı karaciğere giderken, kalan kısmı karaciğeri bypass ederek DV'dan geçer. Umbilikal ven fetal abdomene falciform ligament içinde girdikten sonra, karaciğerin alt yüzeyinde seyreder ve "portal sinus" denen portal venin transvers bölümü ile birleşir (31).

Umbilikal ven'de Doppler ölçümleri intra-abdominal olarak gerçekleştirilebileceği gibi, serbest kordon bölümünde ekstra-abdominal olarak da yapılabilmektedir (19). Ekstra-abdominal olarak ölçülen UV pulsed Doppler akım trasesinde 15. gebelik haftasına kadar düzenli pulsasyonlar görülebilir (32). Daha sonra bu pulsasyonlar giderek kaybolur. Venöz pulsasyon insidansı 13-14. haftalarda % 30 iken, 23. haftadan sonra % 5-8'ine düşer (32). Kord oklüzyonunda, fetal kalp yetmezliğinde, hidrops fetalis ve asfiksiye yakın dönemde UV'de pulsasyon görülebilir (12, 15, 33, 34). Gebeliğin geç dönemlerinde venöz pulsasyon görülmesi, risk altındaki «UGR fetüslerde konjestif kalp yetmezliğinin belirtisi olup, kötü prognostik bir bulgudur (12, 15, 20). Bu pulsasyonlar diastol sonunda akım hızında yavaşlama şeklindedir (12, 15, 20). Kord oklüzyonunda ise, UV pulsasyonları sistol sırasında ortaya çıkar (20).

Umbilikal ven kan akımı fetal solunumdan etkilenmesinden, Doppler ölçümleri fetal apne sırasında yapılmazdır (19). Fetal solunumun neden olduğu pulsasyonlar kardiyak siklusla ilişkili olmadıklarından, anormal venöz pulsasyonlardan kolayca ayrılabilirler. Resim 6'da, intraabdominal umbilikal venede normal akım hızı dalga formu görülmektedir.

İndik ve ark. nın çalışmasında, umbilikal arterde end-diastolik akım kaybı olan fetüslerin yarısının-

dan fazlasında diastol sırasında venöz pulsasyonlar bulunmaktadır (35). Gudmundsson ve ark.'nın çalışmasında, AREDF bulgusu olan 17 fetusun takibinde, anormal umbilikal venöz pulsasyon olan 5 fetustan hepsi daha sonra exitus olmuştur. Yaflayanların hiçbirinde venöz pulsasyon görülmemiştir (20). Tulzer ve ark.'nın çalışmasında, nonimmün hidrops fetalisi olan fetuslarda venöz pulsasyonların varlığında mortalite önemli ölçüde artmış bulunmaktadır (34). Ancak bu sonuçları desteklemeyen çalışmalar da vardır. Van Splunder ve ark. normal gebelerde serbest umbilikal kordda venöz pulsasyon görülme insidansının % 20, umbilikusa yakın bölgede % 33 ve umbilikal sinüse yakın bölgede hemen DV'un proksimalinde % 78 olduğunu bulmuşlardır (36). Bu çalışmalar umbilikal venöz pulsasyonların güvenilirliğini kuffuyla karşılamaktadırlar (36).

Hofstaetter ve ark. nin iki güncel çalışmasında, umbilikal vendeki pulsasyonların önemini vurgulanmaktadır (12, 15). Bu çalışmalarda Umbilikal ven'de iki tür pulsasyon paterni mevcuttur. Maksimum

kan akım hızı trasesinde, bazal'e göre % 15'den fazla akım hızı yavaşlaması, venöz pulsasyon olarak tanımlanmaktadır. Kalp siklusuna göre, sadece diastol sonunda pulsasyon olduğunda, tek (single) pulsasyon, bir siklusta birden fazla akım hızı yavaşlaması varsa çift (double) pulsasyon söz konusudur (12, 15). Umbilikal ven'de çift pulsasyon paterni, özellikle de umbilikal korda kadar uzanıyorsa, perinatal mortaliteyle yakından ilişkili bulunmuştur. Umbilikal ven'in intra-abdominal kısmında tek pulsasyon paterni, orta derecede kronik fetal hipoksinin göstergesidir. Hofstaetter ve ark. UV'de çift pulsasyon paterninin geç bir bulgu olduğunu ve yenidoğanda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için intra-abdominal UV'de tek pulsasyon paterninin doyum endikasyonu olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmektedirler (12, 15).

Resim 7'de, umbilikal arterde AREDF bulgusu olan 30 haftalık ağız UGR bir fetusta umbilikal vende end diastolik tek pulsasyon paterni görülmektedir.

VENÖZ DOPPLER BULGULARININ KLİNİK OLARAK YORUMLANMASI

Preterm UGR olgularında, özellikle 32. haftanın altında, prematüritenin riskleri ciddi olduğundan, gebeliği bir süre uzatabilmek önemlidir. Bu dönemde, perinatal mortalitenin artmaması ve asidoza bağlı ciddi organ hasarlarına neden olmamak için fetus hangi yöntemlerle nasıl izlenecek ve optimum doyum zamanı nasıl belirlenecektir? Bu sorunun cevabı tam olarak verilebilmişi deşildir. Klinik pratikte, fetusta dekompenstasyon belirtileri varsa doyum gerçekleştirilmektedir. Dekompenstasyonu belirlemek için Doppler, kardiokografi, biyofizik profil veya bunların kombinasyonu kullanılmaktadır. Özellikle Avrupa'daki merkezler, risk altındaki fetuslarda fetal kalp atım hızı deşiflikliklerinin geç bir bulgu olduğuna inanmaktadırlar ve doyumun zamanlamasına karar verirken, dekompenstasyonu daha erken dönemde gösterdiğini kabul ettikleri venöz Doppler bulgularına göre hareket etmektedirler (37, 38). Amerika Birleşik Devletleri'nde sıkıkle uygulanan yaklaşım tarzı, biofizik profile dayanmaktadır (39).

Kardiokografi ile takipte dişer bir dezavantaj, yalnız pozitiflik oranlarının yüksek olmasıdır (11). Umbilikal arter Doppler deşerleri için de benzer durum söz konusudur. Umbilikal arter Doppler incelemesinde en kötü bulgu olan AREDF saptandığında dahi bu fetusların yarıya yakın asidotik deşildir (1). "Brain sparing effect" yani MCA'da direnç düşmesi (diastolik akım hızının artması) fetal hipokside çok erken bir bulgudur (5, 8). Bu nedenle, risk altındaki UGR fetuslarda kalp atım hızı tra-

seleri (kardiotokografi) veya umbilikal arter-MCA gibi arteriel Doppler sonuçlarına göre doğumun zamanlamasına karar verilirse, özellikle 32. haftanın sonunda birçok fetus, gereksiz yere, ağır prematürite riskleri ile karşı karşıya bırakılmıflı olacaktır. Yüksek riskli gebelikleri de fetal biofizik profilin hem kötü perinatal sonuçların öngörülmesinde hem de perinatal sonuçların iyileştirilmesinde etkin olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (39, 40). Ancak, NST'nin değerlendirilmesindeki kiftisel farklılıklar, fetal hareketsizlik ve apne periyodlarının değerlendirilmesi, ve organize hareketlerin fetusun matürasyon evresine göre farklı olması, biofizik profil sonuçlarının etkileyebilmektedir (40, 41). Yeterli bir biofizik profil değerlendirmesi, yüksek düzeyde deneyim gerektiren ve zaman alıcı bir iflemdir. Ayrıca, randomize ve metodoloji olarak belli bilimsel kriterlerin yerine getirildiği çalışmaları meta-analiz olarak değerlendirildiği Cochrane verilerine göre, yüksek riskli gebeliklerde fetal ve neonatal sonuçlar yönünden biofizik profil ile diğer izleme yöntemleri arasında fark bulunmamaktadır (42).

Yüksek riskli gebelerde fetal venöz Doppler'in perinatal sonuçlarla ilişkisini araştıran çalışmalar daha yakın zamana dayanmaktadır. Ancak literatürde, venöz ve arteriel Doppler ile biofizik profili birlikte değerlendiren ve etkinliklerini ortaya koyan yeterli veri bulunmamaktadır. Bu konudaki tek çalışma, Baschat ve ark. tarafından yapılan ve tüm parametreleri ile biofizik profili, arteriel ve venöz Doppler sonuçlarıyla karşılaştırılan çalışmadır (14). Bu çalışmadaki en önemli bulgu, biofizik profilin kötüleşmesinden ortalama 4 gün önce ortaya çıkan, ductus venosus ve umbilikal arterdeki hızla kötüleşmedir. Bu çalışmadaki diğer bulgular, biofizik profilde ani kötüleşmeden önceki 1 haftalık dönemde %95.5 olguda arteriel ve venöz Doppler parametrelerinden bir veya daha fazlasının anormalleşmesi ve %70.5 olguda ise biofizik profildeki ani kötüleşmeden önceki 24 saat içinde tüm Doppler parametrelerinin anormalleşmesidir. Olguların %11.25'inde, biofizik profilinin 6'nın altına düşmesi ile Doppler değerlerinin anormalleşmesi eşzamanlı gerçekleşmiştir (14). Çalışmacılar, fiddetli (UGR) olgularında, biofizik profille birlikte DV, umbilikal arter ve MCA'da seri Doppler incelemelerinin yapılmasını ve özellikle de venöz Doppler bulgularında belirgin kötüleşme olduğunda, diğer gebelik sonuçları olmayacaksa, biofizik profilin çok daha sık araklarla yapılmasını önermektedirler (14).

Yüksek riskli gebelerde venöz Doppler sonuçlarının araştıran çalışmalardan, Hecher ve ark. nın çalışmasında, 32 haftadan küçük (UGR) olgularında DV pulsatilite indeksinde artış ve/veya kardiyotokografide kısa süreli (short-term) variabilite kaybı saptandığında doğumun gerçekleştirilmesi önerilmektedir (13). Hofstaetter ve ark. DV ve sağ hepatic venedeki direnç artmasının ve umbilikal venede

pulsasyon varlığının, perinatal mortalite ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (12). Müller ve ark. nın çalışmasında, umbilikal arterde AREDF bulgusu olan fetuslarda, DV pulsatilite indeksi ile kötü perinatal sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (8). Hofstaetter ve ark. yüksek riskli gebelerde umbilikal venedeki pulsasyonları araştırdıkları bir başka çalışmada, AREDF bulgusu olan fetuslarda intra-abdominal umbilikal venede çift (double) pulsasyon paterninin, özellikle umbilikal korda da yayılıyorsa, yüksek perinatal mortalite ile birlikte olduğunu ve dolayısıyla geç kalınmış bir bulgu olduğunu bulmuşlardır (15). Çalışmacılar bu nedenle, çift pulsasyon paterninden daha erken bir bulgu olan intra-abdominal UV'de tek (single) pulsasyon paterninin doğum endikasyonu olması gerektiğini bildirmektedirler (15).

Venöz Doppler ile ilgili güncel çalışmaların da desteklediği gibi; termden uzak (UGR) olgularda anormal arteriel Doppler bulgularına ek olarak anormal venöz Doppler bulgularının ortaya çıkması, hipoksiye cevap olarak fetusta oluşan kompensatuar mekanizmanın iflas ettiğinin yani dekompenstasyonun belirtisidir ve bu olgularda doğumun gerçekleştirilmesi yönünden ciddi şekilde dülünmelidir. Anormal venöz Doppler bulgularında, ductus venosusda progresif direnç artması veya ters akım varlığı ve fetal intraabdominal umbilikal venede pulsasyonların ortaya çıkması, en anlamlı bulgular olarak gözükmektedir. Optimal doğum zamanına karar verirken venöz Doppler sonuçlarına göre mi yoksa biofizik profil skoruna göre mi hareket edilmesi gerektiği konusunda yeni çalışmalara gerek vardır. Mevcut bilgiler ışığında, kardiyotokografi ve/veya biofizik profilin büyük ölçüde santral sinir sistemi etkilenimini yansıttığı, venöz Dopplerin ise kardiyak dekompenstasyon konusunda bilgi verdiği göz önünde bulundurulursa, her iki yöntem birbirini tamamlayıcı olarak kullanıldığında, fetusun içinde bulunduğu durumu daha iyi ortaya koymasına beklenir.

SONUÇ

Termden uzak, özellikle 32. haftadan küçük, risk altındaki (UGR) fetusların takibinde, umbilikal arter ve MCA gibi arteriel Doppler incelemeleri ile birlikte mutlaka venöz Doppler ölçümleri de yapılmalıdır. Anormal arteriel Doppler bulguları olan fetuslarda aynı zamanda anormal venöz Doppler sonuçlarının elde edilmesi, özellikle de ductus venosusda progresif direnç artması veya ters akım saptanması yada umbilikal venede pulsasyonların varlığı durumunda ciddi şekilde doğum yönünde dülünmelidir. Diğer doğum gerçekleştirilmeyecekse, bu bulgular yaklaşımakta olan ani biofizik profil kötüleşmesinin habercisi olabileceğinden, biofizik profil takiplerinin sıklaştırtılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Blattner P, Randolph G. Umbilical artery velocity waveforms and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 502-5
2. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 996-1001
3. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 115-20
4. Beherman RE, Lees MH, Peterson EN, DeLannoy CW, Seeds AE. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 956-69
5. Dubiel M, Gudmundsson S, Gunnarsson G, Marsal K. Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. *Early Hum Dev* 1997; 47: 177-84
6. Arduini D, Rizzo G. Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-term fetuses. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 370-3
7. Hill LM, Fries J, Hecker J, Grzybek P. Second-trimester echogenic small bowel: an increased risk for adverse perinatal outcome. *Prenat Diagn* 1994; 14: 845-50
8. Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: correlation with short-term perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 860-6
9. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end-diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *Br Med J* 1988; 297: 1026-7
10. Kurkinen-Räty M, Kivelä A, Jouppila P. The clinical significance of an absent enddiastolic velocity in the umbilical artery detected before the 34th week of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 398-404
11. Black RS, Campbell S. Cardiotocography versus Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 148-51
12. Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansmann. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 233-9
13. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564-70
14. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571-7
15. Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S. Two types of umbilical venous pulsations and outcome of high-risk pregnancy. *Early Hum Dev* 2001; 61: 111-7
16. Rizzo G, Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 876-82
17. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 10-5
18. Harrington KF. Making best and appropriate use of fetal biophysical and Doppler ultrasound data in the management of the growth restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 399-401
19. Tekay A, Campbell S. Doppler ultrasonography in obstetrics. In: Callen PW (Ed). *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. Philadelphia, W.B.Saunders; 2000; p: 677-723
20. Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 262-7
21. Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Flow velocity waveforms in the fetal inferior vena cava during the second half of normal pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17: 679-82
22. Hecher K, Campbell S, Snijders R. Reference ranges for fetal venous and intracardiac blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 381
23. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 401-10
24. Okamura K, Murotsuki J, Kobayashi M, Yano M, Tanigawara S, Uehara S, et al. Umbilical venous pressure and Doppler flow patterns of inferior vena cava in the fetus. *Am J Perinatol* 1994; 11: 255-9
25. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1271-80
26. Kiserud T. Hemodynamics of the ductus venosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84: 139-47
27. Bellotti M, Pennati G, Pardi G, Fumero R. Dilatation of the ductus venosus in human fetuses: Ultrasonographic evidence and mathematical modeling. *Am J Physiol* 1998; 275: H1759-67
28. Oepkes D, Vandenbussche FP, Van Bel F, Kanhai HH. Fetal ductus venosus blood flow velocities before and after transfusion in red-cell alloimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 237-41
29. Matias A, Montenegro N, Areias JC, Brandao O. Anomalous fetal venous return associated with major chromosomalopathies in the late first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 209-13
30. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994; 39: 15-26
31. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 598-604
32. Nakai Y, Imanaka M, Nishio J. Umbilical cord venous pulsation in normal fetuses and its incidence after 13 weeks gestation. *Ultrasound Med Biol* 1994; 21: 443
33. Gudmundsson S. Importance of venous flow assessment for clinical decision making. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84: 173-8
34. Tulzer G, Gudmundsson S, Wood DC, Cohen AW, Weiner S, Huhta JC. Doppler in non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 279-83
35. Indik JH, Chen V, Reed KL. Association of umbilical venous with inferior vena cava blood flow velocities. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 551-7
36. van Splunder P, Huisman TWA, Stijnen T. Presence of pulsations and reproducibility of waveform recording in the umbilical and left portal vein in normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 49
37. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, et al. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. *N Engl J Med* 1993; 328: 692-6
38. Ribbert LS, Visser GH, Mulder EJ, Zonneveld MF, Morssink LP. Changes with time in fetal heart rate variation, movement incidences and haemodynamics in intrauterine growth retarded fetuses: a longitudinal approach to the assessment of fetal well being. *Early Hum Dev* 1993; 31: 195-208
39. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JE. Fetal biophysical profile scoring: current status. *Clin Perinatol* 1989; 16: 661-89
40. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26: 557-77
41. Nijhuis IJ, ten Hof J, Nijhuis JG, Mulder EJ, Narayan H, Taylor DJ, et al. Temporal organisation of fetal behaviour from 24 weeks gestation onwards in normal and complicated pregnancies. *Dev Psychobiol* 1999; 34: 257-68
42. Alfirevic Z, Nielson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000038

Gebelikte Vitamin Desteği

Yakup Erkan ERATA, Serkan GÜÇLÜ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - İZMİR

ÖZET

GEBELİKTE VİTAMİN DESTEĞİ

Gebelikte vitamin desteği obstetri uygulamasında standart hale gelmiştir. Fetüsün büyümesi ve gelişmesi annenin aldığı esansiyel besinler ve vitaminlere bağlıdır. Gebelikteki vitamin takviyesi için bilimsel kanıtlar yetersiz olsa da gebelikte vitamin desteği potansiyel faydaları olan zararsız bir tedavidir. Yeni veriler bize spesifik hastalıkların önlenmesinde vitamin desteğinin yararlı olduğunu göstermektedir. Örnek olarak nöral tüp defektini önlemek için kullanılan vitaminler ve intestinal malabsorbsiyonu olan gebelerde kullanılan K vitamini sayılabilir. Diğer yandan kontrolsüz vitamin kullanımı özellikle de megavitaminler gebelikte riski arttırabilir. Bu derlemede gebelik sırasında rutin vitamin kullanımı konusunu inceleyeceğiz.

Anahtar kelimeler: Gebelik, vitamin ve mineral desteği.

SUMMARY

VITAMIN SUPPLEMENTATION IN PREGNANCY

The prescribing of vitamin supplements during pregnancy has become standard in obstetric practice. It is obvious that the growth and development of the fetus depend on maternal supply of essential nutrients, e.g vitamins. While it is generally agreed that the scientific evidence for universal vitamin supplementation during pregnancy is ambiguous, when undertaken with reason, it represents a benign therapy with potential for improved outcome. Newer data support more conclusively the therapeutic benefit of some vitamin supplementation to prevent specific diseases. Examples are vitamin use for the prevention of neural tube defects or vitamin K supplementation in pregnant women with intestinal malabsorption. On the other hand, frequently uncontrolled vitamin use, especially of megavitamins, may cause increased risks for pregnancies. In this review we aimed to investigate whether we should use vitamins routinely in pregnant women.

Key words: Pregnancy, vitamin and mineral supplementation

Gebelikte vitamin takviyesi obstetri uygulamasında standart hale gelmiştir. Açık ki fetüsün büyümesi ve gelişmesi, annenin aldığı esansiyel besinler ve vitaminlere bağlıdır. Bazı çabfmalara göstermiştir ki hamilelikte vitamin eksikliği megablasti, nöral tüp defektleri, plasenta ve fetüs defektleri, düşük doğum ağırlığı ve prematür doğum ile sonuçlanabilir. Fakat bu konular halen incelenmektedir. Çünkü maternal ve fetal iyilik halini desteklediği düşünülen bu takviye önerisi hakkında yapılan çabfmalara halen ciddi eksiklikleri vardır. Dahası, gebelikte artan vitamin gereksinimi uygun kalorili ve hayvansal protein içerikli dietlerle bile tam olarak sağlanamayabilir. Vitaminlerin plasentadan geçişi ile ilgili bilgilerin çoğu hayvan deneylerine ve basit olgu raporlarına dayanmaktadır. Hayvanlarda yapılan çabfmalarda vitaminler tamamen diyetten çıkarılarak ya da aşırı miktarlarda kullanılan yöntemlerle yapılmıştır. İleri derece malnütrisyonu olan annelerde veya megadoz vitamin alanlarda bile bu tip çabfmalara insan deneylerine uygulan-

ması oldukça zordur. Vitamin yetmezliklerine bağlı gebelik komplikasyonları ile ilgili insan çabfmaları genellikle kontrolsüzdür ve sıklıkla bu çabfmalar, genelde kötü beslenen, vitamin ve mineral eksikliği bulunan popülasyonlarda yapılır. Bu nedenle, bu bilgiler dengeli beslenen, nutrisyonel olarak diyetleri tam olan gebelere genellenemez. Sonuçta, gebelikte vitaminlerin serum düzeyleri konusunda bir fikir birliği yoktur. Gebe olmayan kadınlar için geçerli olan normal seviyeler, gebe kadınlar için uygun değildir. Gebelik ilerledikçe maternal vitamin düzeyleri düşer, ortaya çıkan bu hipovitamini gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında normal kabul edilebilir, hatta vitamin kullanan gebelerde bile bu durum normaldir. Bu durum anneden fetusa artmış plasental vitamin transferi, ayrıca gebelikte meydana gelen fizyolojik değişimler sonucu azalan bağlayıcı globulinler ve plazma volümündeki artma ile ilgilidir. Bu makalede gebelerde rutin vitamin kullanımının gerekli gerekmediğini inceledik.

Yazma Adresi: Yakup Erata

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Vitaminlerin plasental geçişi:

Genel olarak yarıda çözünen vitaminler suda çözünenlere göre plasentaya daha kolay geçerler.

Vitaminlerin ve minerallerin plasentaya geçişi diğer tüm besinsel maddeler gibi kimyasal ve fiziksel bir çok mekanizmayı içerir. Bu transport için temel iki mekanizma "aktif transport" ve "basit difüzyon"dur [19]. Basit difüzyonda geçiş konsantrasyon gradyentine göre olur. Fetal kompartmana geçen maternal madde miktarı, maternal kompartmandaki madde konsantrasyonu ve maddenin elektrokimyasal özellikleri ile doğru orantılıdır. Fetal konsantrasyonlar, maternal konsantrasyondan genelde daha düşüktür. Basit difüzyonda rol oynayan faktörler; yarıda çözünürlük, maddenin moleküler ağırlığı, membranların kalınlığı ve plasental membranın yüzey alanı ile membranın kimyasal pozisyonudur. Bu mekanizmayı kullanarak geçen maddeler yarıda eriyen vitaminleri içerir. Yarıda eriyen A, D, E ve K vitaminleri karaciğerde depolanır ve ihtiyaç halinde kullanılır. Klinikte yarıda eriyen vitamin eksiklikleri nadirdir. Bununla birlikte, suda eriyen vitaminlere ters olarak idrarla atılımı genellikle sınırlıdır. Bu nedenle, yarıda eriyen vitaminlerle yapılan megadoz tedaviler toksisite ile sonuçlanabilir. Aktif transportta, maddeler bir gradiente karşı pompalandığı için enerji tüketimi vardır. Aktif transportta, anneden fetusa transfer edilen maddeler, fetusta daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir, basit difüzyonda bu beklenmez. Aktif transportla plasentadan geçen vitaminler ve mineraller içinde suda eriyen vitaminler, kalsiyum, magnezyum ve demir gibi bazı iyonlar bulunur.

Trimesterlere göre gebelikte vitamin profili:

Gebelikte vitamin ihtiyacını değerlendirmek için her trimesterde normal vitamin değerlerini bilmemiz gerekir. Elimizde gebeliklerinde multivitamin kullanmayan gebelere ait vitamin seviyelerini gösteren bilgi yoktur. Bugünkü bilgilerimize göre normal, sağlıklı, iyi beslenen multivitamin kullanan gebe kadınlarla gebe olmayan kadınların vitamin seviyelerini karşılaştıran sadece bir çalışma vardır [5]. Bu çalışmada trimesterlerine göre gruplandırılan 563 gebe kadın kanı 11 vitamin ve karotenlere sensitiv ve spesifik metodoloji ile karşılaştırılmıştır. Gebelerin 132'si 1.trimester, 198'i 2. trimester, 233'ü 3. trimesterdedir. 5000 IU vit A (%50 beta karoten), 4000U vit D, 30U vit E, 120 mg vit C, 1.0 mg folik asid, 3.0 mg tiamin, 3.4 mg riboflavin, 10 mg vit B6, 12 mcg vitB12, 20 mg nikotinamid, 30 mcg biotin, 10 mg Ca pantotenat, 150 mcg potasyum iyodür, 200 mg kalsiyum karbonat, 27 mg ferröz fumarat, 25 mg magnezyum oksit, 2.0 mg bakır oksit, 25 mg çinko oksit, 25 mcg krom klorit, 25 mcg molibden, 5 mg manganez sülfat ve 20 mcg sodyum selenit içeren tabletler kullanılmıştır. Gebelerin yaşları 20-39 arasındadır. Her trimester için kanları tiamin, biotin, B12, B6, pantotenat, riboflavin ve

nikotinad konsantrasyonu vitamene sensitiv ve protozolojik metodlarla belirlenmiştir [2,17,36]; folat lactobasillus casei ile belirlenirken; vit A, E, C ve total karoten spektrofotometrik yöntemlerle analiz edilmiştir. Vitamin desteği yapılmayan sağlıklı, iyi beslenen yaşları 24-36 olan 83 gebe olmayan kadının kan vitamin durumları karşılaştırılmıştır ve bu sonuçları gebelikte vitamin desteğinin kan vitamin konsantrasyonuna etkisini karşılaştırmak için bir 'referans grubu' oluşturulmuştur Gebeler normovitaminemik (referans değerleri arasında), hipovitaminemik (referans değerinin altında) veya hipervitaminemik (referans grubunun üstünde) olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada yüksek oranda tek veya birlikte tiamin (B1), niasin (B5), vit A, B6, B12 eksiklikleri bulunmuştur. Özellikle tek niasin eksikliği 1. trimesterde görülmüştür; gebeliğin ilerlemesiyle daha da flidetlenir, bu her trimesterde rastlanabilen en ciddi hipovitaminozdur. Aynı çalışmada vit B12 eksikliği klinik ve biokimyasal sonuçlarda minimal olarak saptanmıştır. Vit B12 eksikliği birinci trimesterde minimal iken gebeliğin ilerleyen haftalarında artar.

Trimesterler boyunca vitamin E, C ve total karoten eksikliği minimum düzeydedir. Vitamin B12 eksikliği 2. ve 3. trimester boyunca artar. Bu durum göstermektedir ki gebelik ilerledikçe fetusun ihtiyacı olan Vit B12 miktarı artmaktadır. Vitamin eksikliğinde ilerleyen gebelikte seyreden maternal vitamin düzeylerinde düşüş vardır. Vitamin eksikliği olan gebeler vitamin düzeyleri azalmış bebekler doğururlar. Bu durum yeni doğanın metabolik aktivitesine zarar verir [4]. Vitamin düzeyinin azalması gebelik sırasında gelişen hemodilüsyona sekonder olmaz [2,11]. Hemodilüsyon vitamin konsantrasyonunda büyük değişiklikler yapmaz. Serumdaki vitaminler serum proteinlerine bağlanırlar. Vitamin konsantrasyonundaki sapmalar, hemodilüsyondan değil, mevcut vitamin miktarıyla ilişkilidir [12]. Bu durum, metaller, vitamin A, C ve total karoten için de gözlenir [10,11]. Bütün trimesterlerde biotin, riboflavin ve pantothenate seviyeleri en yüksek limitlerin de üstündedir. Bu durum yüksek miktarlarda vitamin alınmasından kaynaklanır. Bu yüksek kan seviyeleri multivitamin eksikliklerinin malabsorpsiyondan kaynaklanmadığını gösteren bir faktördür. Niasin, vitamin A, B12, B6 ve tiamin kombinasyonundan oluşan multivitamin defisiti, gebeliğin her trimesterinde görülebilir. Buradan da anlaşılmaktadır ki gebelikte izole vitamin eksikliği olmamaktadır. Anneden fetusa olan artmış transplasental vitamin transferi annede gelişen vitamin eksikliğinden sorumlu olabilir [3,4,28]. Suda eriyen vitaminler plasentaya kolaylıkla geçerler. Gebelikte fetus metabolizması ve gelişmesi için Vitamin B12'de olduğu gibi spesifik vitaminlere (örneğin niasin, tiamin, vit A ve B6 gibi) ihtiyaç duyar. Bu du-

rumda anne dolabımından, annede herhangi bir klinik etkiye sebep olmadan vitamin çekilmesine sebep olur [17]. Aşır hipovitaminozların eklampsiye, fetal strese, neonatal morbidite ve mortaliteye sebep olduuna dair kanıt olmadı kabul edilmektedir [26,35]. 1500 gramdan düftük aşırıklı yenidoğanların % 53'ünde anahtar besinlerin (örneğin niacin, tiamin, Vit A, B₁₂ ve B₆) eksikliği ile istatiki bir korelasyon yoktur. Fakat diğer yazarlar [4,26,29] pozitif hatta negatif vitamin dengesiyle doğum aşırık arasında korelasyon bulmuşlardır [26,35]. Bu konuyla ilgili yapılan hayvan deneyleri bu korelasyonu göstermiş olup henüz insan deneyleri sonuca varmamıştır [26]. Hayvanlar üzerinden insana uyarılma çabımlar her zaman vardır. Annede aşır eksiklik olmadan prenatal mikrobislerin azalmasın fetal aşırık ve gestasyon üzerinde hissedilebilir etkisi öngörülemez.

Gebelikte D vitamini desteı:

Vitamin D (Vit D) diyetten ve güneş ışığının deri üzerindeki etkisinden sağlanır. Bu nedenle Vit D eksikliği yetersiz diet ve kapalı ortamlarda yaşayan ya da yeterli güneş ışığı geçirmeyen kıyafetler veya güneşsiz iklimler sebebiyle olur. Vit D eksikliği çok nadir bir durum olmasına rağmen, gebelikte neonatal tetani, anormal diş gelişimi, fetal riket ve postnatal riketik kemik deşiflikliklerine neden olabilir [27]. Diğer yarıda çözünen vitaminler gibi Vit D, eksikliğinden ziyade fazlalık daha önemli problemlere sebep olabilir. Gebe deney hayvanlarına verilen çok yüksek düzeydeki vit D diş oluflumunda defektlere ve bu hayvanların döllerinde aortik lezyonlara sebep olmaktadır [13]. Bu durum insanlar içinde geçerlidir fakat buna sebep olacak düzey konusu hala muallaktadır. Bilinen 6 adet Vit D suplementasyon çabımlarından 2 tanesinin (UK 1980 ve Fransa 1986) klinik sonuçlar rapor edilmiştir [9,18]. Londra çabımas aynı veri tabanından oluflan klinik ve biokimyasal sonuçlar iki ayrı rapor halinde toplamıştır. Diğer çabıma kuzey batı Fransa'da yapılan sadece klinik sonuçlar rapor etmiştir. Londra çabımasında anneler günlük ortalama kilo almından fazla ve infantlar düflük doğum aşırıklı bulunmuştur. Fakat Devlin'in 1986'da yaptığı çabımda olduğu gibi Fransa çabımasında Vit D suplementasyonu yapılan grup düflük doğum aşırıklıdır. Londra çabımasında neonatal hipokalsemi suplementasyon yapılmayan grupta daha nadir bulunmuştur (0/107'ye 6/96). Kraniotabes 6 bebekte saptanmış olup, buna karşın suplementasyon yapılan grupta 2 tane kraniotabes tespit edilmiştir. Semptomatik neonatal hipokalsemi bu sonuçlar rapor eden 2 çabımda uyumlu patern göstermiştir. Doğum aşırık hakkında çelişkili veriler çabımlardaki anne sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Günümüze kadar yapılan çabımlarda

Vit D suplementasyonunun iyi tolere edilebilir olduğu halde güvenilirliği hakkında yeterli bilgi yoktur. Uzun köfl mevsiminin olduğu iklimlerde yaşayan insanlara gebeliğin ilerleyen haftalarında vit D suplementasyonu verilmesi kaçınılmazdır. Vit D suplementasyonunun neonatal ve maternal sonuçların ve etkilerini araştıran, doz flemaların karşılaştırılan geniş çabımlar suplementasyonun daha ileri rolünü açıklama kavuşturmak için sonuçlandırılmaktadır.

B₂ Vitamini –Riboflavin

Riboflavin oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında, solunum yoluyla enerji üreten dokularda koenzim olarak görev yapar. Protein ve enerji metabolizması ve eritropoezis ile de iliflkilidir. Ağıte ve arkadafllar [1], büyüme parametrelerinde gebelikte kazanılan ortalama aşırıkta 21.gündeki ortalama fetus aşırıkında ve hemoglobin yüzdesinde riboflavin suplementasyonun, farelerde anlamlı iyileşmeler yaptığını rapor etmiştir. Riboflavinin kompleks yapma kapasitesi vardır. Böylece demir ve çinko absorpsiyonunu hücresel trasportu artırarak artırır. Bu nedenle riboflavinin büyüme üzerinde direkt ve indirekt etkileri vardır. Plasentadan olan riboflavin trasportunun kesin mekanizması iyi çabımlanmıştır. Bir hipoteze göre FAD anne kanından plasentaya girer, orada ayrılır, fetal dolabıma kablr ve sonrasında fetus kendi FAD'ın riboflavinden sentezler.

Afrika'da rapor edilen riboflavin eksikliğinin anlamlı klinik deşiflikliklere sebep olduuna dair çok az delil vardır. Bir çabıma göre riboflavin eksikliğinin anemi, prematürite, intrauterin fetal ölümlle iliflkili olduğu varsayılmıştır. Fakat daha yeni yapılan bir çabıma annesel riboflavin eksikliğinin fetal yada neonatal dönem üzerinde zararlı etkilerine dair bir kanıt bulunamamıştır [14]. Riboflavin eksikliğinin olduğu ratların yavrularında bazı araştırmacılar [23] konjenital malformasyon oluflumunda artmış rapor etmelerine rağmen bu insan deneylerinde kanıtlanamamıştır. Bu hayvan çabımlarında böyle bir sendromun ortaya çıkması için riboflavin, folik asit ve vitB₁₂'nin total eksikliği gerekmektedir. Bu klinik durum insanlarda çok aşır açık durumu olmadıkça meydana gelmez. Gebelikte riboflavin suplementasyonu tavsiye edilmektedir. Fakat bu görüş tartışmalıdır. Yüksek doz riboflavinin insan ve hayvanlar üzerinde toksik etkisi rapor edilmemiştir.

B₃ Vitamin –Pantotenik asit

Pantotenik asitin gebe olan ve olmayan kiffilerdeki kesin gereksinimi tespit edilmemiştir. Gebele-re pantotenik asit suplementasyonu yapılıncaya düzeyi artar. Pantotenik asit eksikliğinin saçlarda serebral bozukluklarla [23] iliflkili olmasına rağmen

bu durumun insanlarda konjenital malformasyona sebep olduğuuna ait delil yoktur.

B₁ Vitamini-Tiamin

Gebelik sırasında yaklaşık olarak %50 oranında biyokimyasal tiamin eksikliği gelişir, serum düzeyi düşer fakat bir çok kadında normal sınırlar içinde kalır. Tiamin glukoz oksidasyonu için pankreatik beta hücrelerinden insülin üretimi ve hücre büyümesi için gereklidir. Tiamin verilmesi, gebelerde glukoz toleransını artırır, intrauterin büyümeyi sağlar ve düşük doğum ağırlığı önler [6]. Düşük doğum ağırlığı olan ve vitamin eksikliği bulunan 77 gebenin % 19'undan doğan ve vitamin eksikliği bulunan yenidoğanlarda aynı zamanda tiamin eksikliği de mevcuttur [4]. Tüm yenidoğanların tiamin konsantrasyonu gebelerden daha yüksektir. Aynı zamanda gestasyonel diyabet (GDM) nedeniyle insülin tedavisi alan annelerin kord kanında tiamin konsantrasyonu da daha yüksektir. GDM tedavisi alan annelerden doğan bebeklerde belirgin bir kilo azalması gözlenmektedir. Sağlıklı gebelerin makrozomik bebek doğumlarına neden olabilir fakat yalnızca diyabet tedavisi almış makrozomik bebeklerin kan değerlerinde belirgin bir tiamin konsantrasyon düşüklüğü saptanır. Vitamin takviyesine rağmen subklinik tiamin düşüklüğü tesbit edilmifftir.

Tiaminden zengin diet nedeniyle Amerikan gebeler popülasyonunda tiamin eksikliği seyrekdir. Bununla birlikte 3. dünya ülkelerinde Kore, Filipinler ve Vietnam gibi pirinç ve tahıldan eksik ve bakteriler tarafından (tiaminaz) kontamine olmuş çim balık yiyen ülkelerde beriberi gebelerde büyük bir problem olabilir [20]. Yeterli beslenen toplumlarda gebelikte tiamin desteğinin gerekli olduğuuna dair bilimsel kanıt yoktur. Buna rağmen dengesiz ve yetersiz beslenen toplumlarda gebelikte tiamin desteğinin faydalı olabilir.

Büyük oranda tiamin alınması bazende terapötik dozlar bulantı, kusma letarji ve anoreksiye neden olabilir [20]. Bu sendromun meydana gelmesi için gereken doz megadoz düzeyinden daha yüksektir.

Vit B₃-Nikotinik Asit - Niasin

Niasin glukoliz ve doku solunumundaki iki enzimin önemli bir komponentidir. NAD ve NADP'nin bulunduğu birçok enzim reaksiyonunun içinde nikotinamid komponenti bulunmaktadır. Gebelikte niasin serumda azalır ve niasin metabolitleri idrarda artar [23]. Bu düşük flüfelidir, çünkü belki de bunun sebebi kan hacminin artması veya glomeruler filtrasyon hızının artmasıdır. Genelde niasin eksikliğine seyrek olarak rastlanır ve gebelerde düşük veya yüksek oranda niasinin herhangi bir etki yapması kaydedilmemifftir.

Vit B₆- Piridoksin

B₆ vitamini merkezi sinir sistemi gelişmesine yardımcı olur. Vit B₆ düzeyleri gebelikte düşerse de, gebeliğin vit B₆ eksikliğiyle giden bir süreç olup olmadığı ve bu eksikliğin önemli bir klinik tabloyla ilişkili olup olmadığı belli değildir. Gebelikte piridoksin tedavisi bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla araştırılmaktadır. Piridoksin placentel vasküler yatağın korunmasından dolayı da ilgi çekicidir. Aynı zamanda diğ çürüklerine karşı da koruyucudur. Hillman ve arkadaşları [15] iki tip piridoksin tedavisinin diğ çürükleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Lokal ve sistemik piridoksin tedavisinin diğ çürüklerini plaseboya göre önlediği görülmüştür. Swartwout ve arkadaşları [32] antenatal olarak verilen piridoksin ve plasebonun placentel arterioller üzerine olan histolojik etkisini araştırmışlar. Temesvari ve arkadaşları [34] antenatal olarak piridoksin ve plasebo verilen gebelerin kord kanında prolaktin hormonu düzeyini ölçmüşler ve anlamlı bir sonuç bulmamışlardır. Bu bilgilere rağmen piridoksin kullanımı gebelikte tavsiye edilmektedir. Yetiştiklerinde toksisite oluşması için çok yüksek doz (2-6 gr/d) gerekir. Bu toksisite karpal tünel sendromu ve preeklampsi tedavisi için verilen mega dozlarda meydana gelir [20]. Doz artmasına bağlı fetusta bir etki raporu edilmemifftir.

Vit B₁₂- Kobalamin

Vit B₁₂ eritropoez ve lipid,protein,karbohidrat metabolizması için gerekli olan bir ko-enzimdir. Karaciğerde sentezlenir ve ekstrensek faktör olarak isimlendirilir. Tüm hücrelerde etki göstermekle beraber kemik iliği, gastrointestinal sistem (GS), merkezi sinir sisteminde (MSS) major rolü oynar. Kemik iliğinde DNA sentezinde için ko-faktör olarak görev alır. Eksikliğinde yetersiz DNA sentezine bağlı olarak eritroblastlar bölünemez ve eritroblastik megaloblast olarak kana verilir ve megaloblastik anemi meydana gelir. Bu anemiye Vit B₁₂ eksikliği yanında folat eksikliğinin de katkı yapması belli değildir.

Gebelikte B₁₂ vitamin ihtiyacıyla ilgili elimizde çok az veri olmasına rağmen bazı çalışmalara göre serum B₁₂ vitamin değerleri ilerleyen gebelik haftalarında düşmektedir. Gebelikte meydana gelen bu düşüklüğü yerine koyma çabaları başarısız olmuştur. Bu gerçek serum B₁₂ vitamin seviyesinin diyetten bağımsız olduğuu teorisini desteklemekte ve bu düşük maternal vitamin deposundaki azalmayı zorunlu kılmamaktadır [25]. Hayvan deneylerinde B₁₂ vitamin eksikliğinin intrauterin gelişme kısıtlılığı (UGR) ve hidrocefaliye neden olduğuu gösterilmifftir [24]. İnsanlarda nöral tüp defektlerinde (NTD) kobalamin seviyelerinde düşüklük gösterilmifftir. Folik asit desteği tekrarlayan NTD riskini düşürürken, folik asit ve kobalamin eksikliği bir birinden

bağımsız olarak NTD için risk faktörü olabilir. Folata bağımlılık ve bozulmuş homosistein remetilasyonu NTD'nin mekanizması olarak gösterilmiştir. Steen ve arkadaşları [31] NTD olan gebelerin amniyon sıvılarında B₁₂ konsantrasyonu düşük olarak bulmuşlar, homosistein remetilasyon substratlarının oranlarının erken ikinci trimester boyunca fetal kompartmandaki methionin sentaz aktivitesinin bozulduğunu gösterdiğini ileri sürmüştür. Ortalama dengeli bir diyet gebelik boyunca gerekli olan vitamin B₁₂ miktarını sağlamakta yeterlidir. Wald ve arkadaşları [37] NTD olan gebe popülasyonunda B₁₂ vitamini ve folik asit düzeylerini düşük bulmuşlar, randomize çalışmalar folik asidin NTD'ye karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Vit B₁₂'nin yüksek dozlarının anne ve fetusa da toksisite yapmasına dair bir kanıt yoktur. Vit B₁₂ bağlayıcı protein miktarı vücutta vitamin miktarını sınırlar. Proteine bağlanmayan B₁₂ vitamini idrarla atılır.

Vit C Askorbik Asit

Vit C doku kollajeni, demir emilimi ve folik asit metabolizması için esansiyel bir vitamindir. Vit C serum düzeyleri 40. gebelik haftasında yarım yarıya düşer. Göbek kordonundaki konsantrasyonu anneye göre %50 daha yüksektir [24]. Vit C eksikliği gelişmiş ülkelerde nadir olup gebelikteki eksikliğin klinik önemi iyi bilinmemektedir. Vitamin C eksikliğinin erken membran rüptürü (EMR), preeklampsi ve konjenital anomalilerle ilişkili olduğuna dair geçerliliği kanıtlanmamış raporlar vardır. Mevcut bilgilerimize göre reaktif oksijen radikalleri fetal membranda hasara neden olabilir ve ikinci trimester düşük C vitamini seviyeleri EMR ile ilişkili olabilir [38].

Preterm eylemde olan gebelere uygulanan kısa dönem anti oksidan vitamin (betakaroten, A, C) desteği doyum sırasında annedeki ve muhtemelen de bebekteki oksidatif stresi önlemektedir. Bu tedavinin etkinliğinin gösterilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır [8].

Vitamin C'nin alım dozlarının fetustaki potansiyel toksisitesi henüz değerlendirilememiştir (örneğin gribe engellemek için 5 gr/günlük dozun kullanılması gibi). Bununla birlikte, fazladan alınan vitaminin büyük kısmı depo edilmekten ziyade atılmaktadır. Hamile kadınlar, özellikle ilk trimesterde yüksek dozlarda vitamin C kullanılmaması konusunda uyarılmalıdır. Gebelik sırasında önerilen ihtiyaç, normal günlük diyet ile sağlanabilmektedir ve desteğe gerek yoktur.

Vitamin -A Retinol

Görme, epitel dokusunun gelişmesi, kemik büyümesi, spermatogenez ve birçok organ sistemlerinin fetal gelişimi için vitamin A'ya ihtiyaç vardır. Vitamin A ve onun öncüsü karotenin, maternal se-

viyeleri hamilelik süresince düşmektedir; fakat genellikle terme kadar gitgide azalmaktadır. Vitamin A'nın plasentaya basit difüzyon ile geçtiği düşünülmektedir. Karoten ve vitamin A'nın fetal seviyeleri genellikle maternal seviyelerinden biraz daha azdır. Vitamin A'nın maternal serum seviyeleri, sosyoekonomik sınıf, fetal cinsiyet ve vitamin desteğinden etkilenir. Vitamin A'nın eksikliği, hayvanlarda konjenital malformasyonlar [7] ile ilişkilidir, fakat bu insanlarda doğrulanmamıştır. Hipervitaminoz A'nın, hayvan deneylerinde teratogenez ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Gebelikleri sırasında alım dozlarında vitamin A alan annelerin, yenidoğanlarında renal konjenital malformasyonlar ve santral sinir sistemi anomalileri olduğunu bildiren raporlar vardır [7]. Birçok hamile kadın, ek vitamin desteğine gerek kalmadan gerekli vitamin A miktarını günlük dietlerinden elde edebilirler.

Vitamin A'nın, HIV ile enfekte gebelerde, HIV'in anneden çocuğa geçiş (MTCT) riskini azaltmaya öne sürülmüştür. Bir Cochrane gözden geçirmesinde, 5 uygun deneme tanımlanmıştır ki bunlardan sadece 2'si vitamin A desteğinin daha önceden belirlenen en az bir çıktı üzerine tahmini etkisini içermektedir [30]. Bu 2 denemeye dayanarak, total 1813 katılımcıyla birlikte, vitamin A desteğinin HIV'in MTCT'si üzerine bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur. (OR 1.09, 95% CI 0.81-1.45). Denemeler arasında heterojenitenin kanıtı yoktur (p=0.37) ve HIV'le enfekte kadınlarda ölümler üzerine (OR 1.07, 95% CI 0.63-1.80), alım preterm doğumlar üzerine, örneğin 34 haftalık gebelikten önce olanlar (OR 0.86, 95% CI 0.57-1.31), tüm preterm doğumlar üzerine, örneğin 37 hafta gebelikten önce olanlar (OR 0.88, 95% CI 0.68-1.13), düşük doğum ağırlığı üzerine, örneğin 2500 gramdan az (OR 0.86 95% CI 0.64-1.17), çok düşük doğum ağırlığı üzerine, örneğin 2000 gramdan az (OR 0.71, 95% CI 0.40-1.28), ve postpartum CD4 seviyeleri üzerine (ortalama fark yaklaşık 4.00, 95% CI 51.06-43.06) vitamin A desteğinin bir etkisinin olduğuna dair kanıt yoktur. Sadece 3 tane maternal ölüm meydana geldiği için, vitamin A'nın maternal mortalite üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Şu anda, HIV'in MTCT'sini ve HIV le enfekte hamileler arasında kötü gebelik sonuçlarını azaltmak için antenatal ve intrapartum A vitamini desteğinin tavsiye edilmesi için yeterli kanıt yoktur.

Vitamin E- Tokoferol

Vitamin E'ye bağlanan ana fizyolojik etki, bir antioksidan olmasıdır. Vitamin E'nin maternal seviyesi gebelik sırasında artar, yaklaşık 37 hafta civarında zirve yapar ve doğumdan hemen sonra gebelik öncesi seviyelerine döner [22]. Gebelik sırasında

daki vitamin E'deki artışın etyolojisi, fetal büyümeden dolayı olan artmış ihtiyaca bağlanabilir, fakat olaslıkla gebelik ile ilişkili olan normal hiperlipidemik durumu yansıtır. Maternal dolaylımdan fetal dolaylıma vitamin E taşınmasının mekanizması açık değildir, fakat kord kanının serum tokoferol seviyesi, annedeki seviyelerin yaklaşık üçte biridir. Hayvanlarda vitamin E eksikliği gonadal atrofi, plasenta'nın dejenerasyonu, embriyonun olası rezorpsiyonu, eritrositlerde artmış hemoliz ile ilişkilidir. Japonya'da yapılan çalışmalarda, insan gebeliklerinde vitamin E eksikliği, düşük tehdidi, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği ve neonatal hemolitik anemiyle ilişkili bulunmuştur [33]. Enfeksiyon, sigara dumanı, kanama veya kokain kullanımı gibi birçok zararlı duruma karşı vücudun cevabı olarak ortaya çıkan reaktif oksijen türleri kollajenolitik enzimleri aktive edebilir ve fetal membran bütünlüğünü bozabilir. Yaşta eriyen antioksidan vitamin E, plazmada reaktif antioksidanların membran bozucu etkilerini yok eder, kollajen sentezini uyarır ve kollajeni korur [38]. Daha önceki kanıtlar: (a) reaktif oksijen türleri fetal membran bütünlüğünü bozabildiğini, (b) azalmış gestasyon ortası vitamin C seviyelerinin preterm prematür membran rüptürü ile ilişkili olduğunu ve, (c) bu vitaminlerin güvenli ve etkili olarak gestasyonel dokulara dağılımı ve emildiğini göstermiştir. Bu anki prenatal vitamin ilaçları, sırasıyla 1/3 ve 1/10'dan daha az konsantrasyonlarda vitamin C ve E içerirler; bu seviyeler etkili antioksidan koruma için önerilmiştir. Hamilelik sırasında, vitamin C ve E'nin artmış gıdasal tüketimi veya desteklenmesinin, fetal membranların aşırı peroksidasyonu ile oluşan membranların preterm prematür rüptürünün risklerini fizyolojik olarak azaltabileceği hipotez edilmiştir. Bununla birlikte, vitamin E'nin gıdasal kaynakları yaygındır ve hamile kadınlarda desteklenmesi gereksizdir.

K Vitamini

K vitamini karaciğerde protrombin, faktör 7, 9 ve 10'un üretimi için bir kofaktör olarak fonksiyon görür. Perinatal dönemde K vitamini ile ilgili tek klinik uygulama, prematür bebeklerin term bebeklerden daha sık vitamin K eksikliği geliştirdiği gerçeğine dayanır. Bu, azalmış doku depolarından ve bozulmuş intestinal emilimden dolayı gelişir. Bundan dolayı, prematür bebekler vitamin K'nin eksikliğinin bir bulgusu olarak daha sık koagülasyon bozukluğu gösterirler. Hamilelikleri sırasında kumadin, bir K vitamini antagonisti, tedavisi alan gebeler, fetuslarıyla birlikte intrauterin kanama tehlikesiyle karşı karşıya kalırlar. K vitamininin plasentadan geçişinin tam mekanizması anlaşılmamıştır. Ratlarda yapılan çalışmalar bir kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla öne sürmüştür. Yüksek dozlarda A

ve E vitamini, K vitamininin barsaktan emilimine engel olabilir. Sulfa ilaçlarının ve diğer oral antibiyotiklerin, örneğin neomisin, oral alımı da K vitamininin emilimini engelleyebilir. Safra yollarında tıkanıklık, malabsorpsiyon sendromları ve karaciğer hastalıklarının hepsi K vitamini eksikliğiyle sonuçlanabilir. Menger ve arkadaşları [21], 3 tane K vitamini eksikliği embriyopatisi vakası rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, 3 tane birbiri ile ilişkili olmayan bebek, radyografik noktasal kalsifikasyonlar, nasal hipoplazi ve omurga anormallikleri ile karşılaşılmıştır. Ek anomaliler olarak, 2 hastada kulak anomalileri, Dandy-Walker malformasyonu ile birlikte olan hidrosefalus, konjenital kataraktlar ve periferik pulmoner arter stenozu vardı. Bu 3 hastanın annelerinde, doğum zaman periyotlarında total parenteral nütrisyon ihtiyacı duyan intestinal malabsorpsiyonlarla ilişkili kronik durumlar vardı. Malabsorpsiyonun altında yatan nedenler sırasıyla, çöliak hastalığı, cerrahi rezeksiyona ikincil kısa barsak sendromu ve jejuno-ileal bypass'dır. Kanama diatezi, 2. ve 3. trimesterlerde K vitamini desteklenmesine ihtiyaç duyacak şekilde bir kadında meydana geldi. Bu çocuklardaki kondrodizplazi punktata ve diğer anormalliklere, gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkan akkiz maternal K vitamini eksikliğinin neden olduğu speküle edilebilir. Fakat, diğer vitamin eksikliklerinin bu konuyla ilgisi ekarte edilemez. Bununla birlikte, maternal malabsorpsiyona ikincil embriyonun K vitamini eksikliği, warfarin embriyopatisi ve epoksidoredüktaz eksikliğine (psödo-warfarin embriyopati) ek olarak kondrodizplazi punktataya yol açan bir başka K vitamini ilişkili mekanizmadır.

Epilepsi hastalarındaki antikonvülzan terapi K vitamini eksikliğine neden olur. Howe ve arkadaşları [16] retrospektif olarak tanımlanmış, prenatal olarak fenitoine (genellikle diğer antikonvülzanlarla kombine olarak) maruz kalmış maksilloanasal hipoplazili (Binder sendromu) 10 hasta rapor etmişlerdir. Yüz anomalilerine ek olarak, hastaların çoğu neonatal radyolojik olarak görüntülenmiştir ve kondrodizplazi punktatanın karakteristiği olan noktasal kalsifikasyonlar göstermiştir. Bu çocuklarda görülen yüz anomalilerin antikonvülzanların indüklediği K vitamini eksikliğinin neden olduğuna dair kanıt vardır (Nazal septumun anormal gelişmesine neden olur). Riskli gebeliklerde K vitamininin erken desteklenmesi, bazı hastalarda ciddi olarak görüntüyü bozan ve büyük duygusal stres oluşturan maksilloanasal hipoplazinin gelişmesini önleyebilir.

Bütün yaşta çözünen vitaminlerde olduğu gibi, K vitamininin aşırı dozları vücutta birikir ve toksik olur. Bununla birlikte normal ortalama diyet yeterli miktarlardaki K vitamininden fazlasını karşılar, ve hamilelikte rutin desteklenmesine gerek yoktur.

Fakat bazı belirli endikasyonlarla K vitamini desteği önerilir.

SONUÇ

Hamilelik sırasında, universal vitamin desteklenmesinin bilimsel kanıtların belirsiz olduğu konusunda genel olarak uzlaşılsa da, bu uygulama mantık olarak iyi bir sonuç potansiyeli olan benign bir terapidir. En yeni veriler, spesifik hastabklar engellemede bazı vitaminlerin desteklenmesinin terapötik yararın daha kesin olarak desteklemektedir. Buna nöral tüp defektlerinin engellenmesi için vitamin kullanılması veya intestinal malabsorpsiyonu olan hamile kadınlarda K vitamini desteklenmesi örnek olarak verilebilir. Diğer taraftan, sık olarak kontrolsüz vitamin kullanılması da, özellikle megavitaminlerin, hamilelik için artırmı risklere neden olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. AgteVV, KM Paknikar, SA Chiplonkar: Effect of riboflavin supplementation on zinc and iron absorption and growth performance in mice. *Biol Trace Elem Res* 65 (1998) 109
2. Baker H, O Frank, AD Thomson, A Langer, ED Munves, B DeAngelis, HA Kamintzky: Vitamin profile of 174 mothers and newborns at parturition. *Am J Clin Nutr* 28 (1975) 59
3. Baker H, O Frank, B DeAngelis, S Feingold, HA Kamintzky: Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in humans. *Am J Obstet Gynecol* 141 (1981) 792
4. Baker H, S Hockstein, B DeAngelis, BK Holland: Thiamin status of gravidas treated for gestational diabetes mellitus compared to their neonates at parturition. *Int J Vitam Nutr Res* 70 (2000) 317
5. Baker H, B DeAngelis, B Holland, GT Williams, T Barrett: Vitamin profile of 563 gravidas during trimesters of pregnancy. *J Am Coll Nutr* 21 (2002) 33
6. Bakker SJ, JC ter Maaten, RO Gans: Thiamine supplementation to prevent induction of low birth weight by conventional therapy for gestational diabetes mellitus. *Med Hypotheses* 55 (2000) 88
7. Bernhardt JB, DJ Dorsey: Hypervitaminosis A and congenital renal anomalies in a human infant. *Obstet Gynecol* 43 (1974) 750
8. Bolisetty S, D Naidoo, K Lui, TH Koh, D Watson, J Whitehall: Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery—a pilot study. *Early Hum Dev* 67 (2002) 47
9. Brooke OG, IFP Brown, CDM Bone, ND Carter, HJW Cleve, JD Maxwell: Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BMJ* 1 (1980) 751
10. Dawson EB, RR Clark, WJ McGanity: Plasma vitamins and trace metal changes during teen-age pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 104 (1969) 952
11. Dostalova L: Correlation of the vitamin status between mother and newborn during delivery. *Dev Pharmacol Ther* 4 (1982) 45
12. Frank O, AV Luisada—Opper, S Feingold, H Baker: Vitamin binding by human and some animal plasma proteins. *Nutr Repts Internat* 1 (1970) 161
13. Friedman WF, LF Mills: The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics* 43 (1969) 12
14. Heller S, RM Salkfeld, WF Körner: Riboflavin status in pregnancy. *J Clin Nutr* 27 (1974) 1225
15. Hillman RW, PG Cabaud, RA Schenone: The effects of pyridoxine supplements on the dental caries experience of pregnant women. *Am J Clin Nutr* 10 (1962) 512
16. Howe AM, AH Lipson, LJ Sheffield, EA Haan, JL Halliday, F Jenson, DJ David, WS Webster: Prenatal exposure to phenytoin, facial development, and a possible role for vitamin K. *Am J Med Genet* 58 (1995) 238
17. Leevy CM, L Cardi, O Frank, R Gelenle, H Baker: Incidence and significance of hypovitaminemia in a randomly selected municipal hospital population. *Am J Clin Nutr* 17 (1965) 259
18. Mallet E, B Gugi, P Brunelle, A Henocq, JP Basuyau, H Lemer: Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 68 (1986) 300
19. Malone JL: Vitamin passage across the placenta. *Clin Perinatol* 2 (1975) 295
20. McCormick DB: Thiamin. In: Shils M, Young V, eds: *Modern nutrition in Health and disease*. 7th ed. Philadelphia 1988
21. Menger H, AE Lin, HV Toriello, G Bernert, JW Spranger: Vitamin K deficiency embryopathy: a phenocopy of the warfarin embryopathy due to a disorder of embryonic vitamin K metabolism. *Am J Med Genet* 72 (1997) 129
22. Mino N, H Nishimo: Fetal and maternal relationship in serum vitamin E level. *J Nutr Sci Vitaminol* 19 (1973) 475
23. Moghissi KS: Risks and benefits of nutritional supplements during pregnancy. *Obstet Gynecol* 58 (1981) 68
24. Newberne PM, WR Young: Marginal vitamin B12 intake during gestation in the rat has long term effects on the offspring. *Nature* 242 (1973) 263
25. Pitkin RM: Vitamins and minerals in pregnancy. *Clin Perinatol* 2 (1975) 221
26. Ramakrishnan U, R Manjrekar, J Rivera, CT Gonzales, R Martorell: Micronutrients and pregnancy outcome: A review of the literature. *Nutr Res* 19 (1999) 103
27. Roberts SA, MD Cohen, JO Farfar: Antenatal factors associated with neonatal hypocalcemia convulsions. *Lancet* 2 (1973) 809
28. Schenker S, RF Johnson, AM Hoyumpa, GI Henderson: Thiamine-transfer by human placenta: Normal transport and effects of ethanol. *J Lab Clin Med* 116 (1990) 106
29. Scholl TO, ML Hediger, JL Scholl, CS Khoo, RL Fischer: Dietary and serum folate: Their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 63 (1996) 520
30. Shey WI, P Brocklehurst, JA Sterne: Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003648
31. Steen MT, AM Boddie, AJ Fisher, W Macmahon, D Saxe, KM Sullivan, PP Dumbure, LJ Elsas: Neural-tube defects are associated with low concentrations of cobalamin (vitamin B12) in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 18 (1998) 545
32. Swartwout JR, WG Ungalub, RC Smith: Vitamin B6, serum lipids and placental arteriolar lesions in human pregnancy. A preliminary report. *Am J Clin Nutr* 8 (1960) 434
33. Tateno M, A Ohshima: The relationship between serum vitamin and levels in the perinatal period and the birth weight of the neonate. *Acta Obstet Gynecol Jap* 20 (1972) 177
34. Temesvari P, I Szilagyi, E Eck, D Boda: Effects of an antenatal load of pyridoxine (vitamin B6) on the blood oxygen affinity and prolactin levels in newborn infants and their mothers. *Acta Paediatr Scand* 72 (1983) 525
35. Vir SC, AHG Love, W Thomson: Thiamin status during pregnancy. *Internat J Vit Nutr Res* 50 (1980) 131
36. Voight MN, Ertenmiller: *Microbiological assays*. In Augustin J, Klein BP, Becker DA, Venugopal PB (eds): *Methods of vitamin assay* 4th edit. New York 1985
37. Wald NJ, AD Hackshaw, R Stone, NA Sourial: Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 103 (1996) 319
38. Woods JR Jr, MA Plessinger, RK Miller: Vitamins C and E: missing links in preventing preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 185 (2001) 5

Gebelik ve Saç Boyaları

Oluş API* Orhan ÜNAL*, Cihat ŞEN**

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği*
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Perinatoloji Bilim Dalı**

Gebelikte saç boyası kullanımının güvenilirliği yönündeki endişe günümüzde henüz net olarak aydınlatılmamıştır. Ayrıca insanın deşiflen çevre ile etkileşimi konusundaki yeni bilgilere ulaşılması bu konuda mutlak verilere ulaşılmasının da çok kolay olmayacağı düşünülmektedir. Placentanın anne kanındaki birçok maddenin fetüse geçişini sağlayan geçirgen bir organ olduğu bilindiği için gebelikte kullanılan saç boyalarının fetüse ne oranla geçtiği ve yol açabileceği etkiler birçok hayvan ve insan çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışmalar ile saç boyalarının olası teratojen, mutajen ve karsinogen potansiyelleri ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. DeSerres'in 1976 yılında günlük hayatta karflılaşlan çoğu maddenin aslında mutajenik potansiyeli olduğunu ortaya koymasının ardından saç boyalarının güvenilirliği in vitro çalışmalarda test edilmiş ve bakterilerle ilgili hücre kültürlerinde mutajenik aktivite gösterildiği görülmüştür (1). 1975 yılında Ames ve arkadaşları bazı saç boyalarının Salmonella typhimurium mutant Ta 1538 suflunda mutajenik etki gösterdiğini bulmuşlardır (2). Venitt ve ark., Kirkland ve Venitt ile Benedict 1975 ve 1976 yıllarında yaptıkları çalışmalarda ise saç boyalarına maruz bırakılan memeli hücre kültürlerinde kromozom ve kromatid aberasyonları oluşturdularını bildirmişlerdir (3,4,5). Palmer ve ark. 1976 yılında deşiflik tipte birçok saç boyasının L5178Y fare lenfoma hücrelerinin thymidin kinaz lokusunda mutajenik olarak aktif olduğunu bulmuşlardır (6).

1977 yılında Burnett ve ark. saç boyalarının gen mutasyonlarına yol açmadaki riskini belirleyebilmek amacıyla dominant lethal mutajenite çalışması yapmışlardır (7). Dominant lethal teste amaç, nonviabl zigotlara ve pre- ve postimplantasyon kayıplarına yol açacak kromozomal hasarları tespit etmektir. Bu çalışmada in vitro testlerle mutajenik olarak aktif olduğu ortaya konmuş saç boyalarının in vivo etkileri araştırılmıştır. Ames'in in vivo mutajenik aktif olduğunu gösterdiği 11 saç boyası kimyasal maddesi (Tablo 1) Charles River CD tipi erkek sıçanlara 8 hafta boyunca haftada 3 kez olmak

Tablo 1. Dominant Lethal Mutajenite Çalışmasında Test Edilen Saç Boyası Kimyasalları (7)

Test edilen saç boyası kimyasalları
2-Nitro- p-phenylenediamine
4-Nitro-o- phenylenediamine
o- phenylenediamine
m- phenylenediamine
2,4-Diaminoanisole sulfate*
2-Amino-4-nitrophenol**
2-Amino-5-nitrophenol**
4-Amino-2-nitrophenol*
p-phenylenediamine
p-Toluenediamine sülfat
2,5-Diaminoanisole sülfat

*: Kullanımı FDA onayı(1993) ile olası karsinogenite nedeni ile kısıtlanmış
**: Kullanımı yeni izomerlerin oluşturulmasıyla azalmış.

üzere 20 mg/kg dozuyla intraperitoneal olarak verilmifftir (3,7). Ardından 2 hafta içinde dişli sıçanlarla çiftleşmeleri sağlanmıştır. Çalışmada kullanılan bu doz, insanda ayda 1 kez topikal olarak kullanılan 2 g (40 mg/kg) saç boyası dozunun yanında abartılı denecek şekilde yüksek kalmaktadır. Ancak, sıçanlarda bu yüksek dozda bile dominant lethal etkiyi gösterecek postimplantasyon fetal kayıpta bir artış izlenmemifftir.

1978 yılında DiNardo ve ark. yaptıkları çalışmada 5 oksidatif saç boyasını (4,4'-diaminodiphenylene sülfat, N'-(2-hidroxyethyl)-4-nitro-O-phenylenediamine, N,N-dimethyl-p-phenylenediamine, 2,3-dihydroxynaphtelene ve resorcinol) teratojen potansiyelleri açısından deşerlendirmişlerdir (8). Boyalar Sprague-Dawley tipi gebe sıçanlara oral yolla 12,5-500 mg/kg dozlarında gebeliğin 6.-15. günleri arasında verilmifftir; hiçbir toksisite bulgusuna rastlanılmamıştır. Yalnız 4,4'-diaminodiphenylene sülfat, N'-(2-hidroxyethyl)-4-nitro-O-phenylenediamine, 2,3-dihydroxynaphtelene yüksek dozda verildiğinde maternal kilo almada anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ancak, saç boyası verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fetal diş yapılarında, visceral veya iskelet sistemine ait anomalilerde anlamlı bir farklık gözlenmemifftir. Ayrıca, Picciano ve ark. 1983 ve 1984 yıllarında yaptıkları çalışmalarda, 4-chlororesorcinol,m-phenylenediamine,pyrogallol, 6-chloro-4-nitro-2-aminofenol,o-chloro-paraphenylenediamine ve N-phenyl-paraphenylenedi-

Yazma Adresi: Olufi Api

Açelya Sok. No: 12/2, PK 34865

Dragos/Kartal/İstanbul

Tablo 2. Sa boyalarının tiplerine göre içerdiği kimyasal maddeler

SAÇ BOYASI TİPİ	İÇERDİĞİ KİMYASAL MADDELER
Yarı-kalıcı saç boyası	Oleik asid, Benzyl alkol, Ethanolamine, Oleamide DEA, Hexadimethrine Chloride, Isobutane, Pentasodium Pentetate, Butane, Propane, p-phenylenediamine*, p-aminophenol, 2-methyl-5-hydroxyethylaminophenol, Resorcinol, Phenyl Methyl pyrazolone, 4-Amino-2-Hydroxytoluene, m-Aminophenol, 2,4-Diaminophenoxyethanol, p-Methylaminophenol sulfate, o-Aminophenol, Toluene-2,5-Diamine
Kalıcı (İnorganik) sa boyası	Cetearyl alkol, Ammonium Hydroxide, Oleic Asid, Propylene Glycol, Isobutyl Paraben, Sodium Chloride, Quaternium-15, Sodium Sulphite, Trisodium HEDTA, p-Phenylenediamine*, p-Aminophenol, 1-Naphtol, Resorcinol*, 2-Amino-4-Hydroxyethylaminoanisol Sulphate, 4-Amino-2-Hydroxytoluene, Hexadimethrine chloride, Pentasodium Pentate.
Organik(Bitkisel) sa boyası	Oleik asid, Propylene glycol, Ethanolamine, Sodium Sulphite, Tetrasodium EDTA, Paraphenylenediamine*, 4-chlororesorcinol*, 2-Amino-4 Hydroxyethylaminoanisol Sulphate, N-Phenyl-p-phenylenediamine Sulphate, 4-Amino-Hydroxytoluene, M-Aminophenol, 2-Methyl Resorcinol, HC Red 3, HC Yellow 2, p-aminophenol.

*: Teratojen potansiyellerinin olmadığı yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (7-10).

amine kimyasalların teratolojik açıdan değerlendirilmifler ve herhangi embriyotoksik/fetal toksik etki tespit etmemiflerdir (9,10).

Saç boyası endüstrisi de 1970'li yıllarda ürün güvenliği konusunda birtakım abflmalar yapmıştır. Kinkel ve Holzmann (1973), Wernick et al. (1975) ve Burnett et al. (1976) yaptıkları abflmalarda sa boyaların sıçanlara 2 yıl, tavflanlara 90 gün süresince topikal olarak ve köpeklere diet yoluyla 2 yıl boyunca uyguladıklarında karsinogenisite de dahil olmak üzere toksisite yönünde hiçbir kanıt ulaşmamışlardır (11,12,13).

Bahsedilen tüm bu abflmalarda test edilen maddeler daha çok oksidatif kabı sa boyalarında kullanılan ürünler olup; çok az bir bölümü yan-kabı sa boyalarında kullanılmaktadırlar. Sa boyaların geçici, yan-kabı ve kabı boyalar olmak üzere 3 tipe ayrılabilir. Bu ayırım renklendirici molekölün sa kütikiline çökmesi veya kabı boyalarda olduğu gibi kortekse penetre olma özelliğine göre yapılmaktadır (14). Ayrıca kabı ve ince telli olmak üzere değiflik sa tiplerinin farklı saç boyası ürünlerine farklı afiniteleri de farklıdır.

Ammonium, Potasyum, Sodium Persulfat ise sa rengi aıclarında ve sa boyalarında kullanılan, okside edici inorganik tuzlardır. Ammonium Persulfat'ın sıçanlarda topikal kullanımın takiben karsinogeneze rastlanmamış; ayrıca tavflanlarda kromozom aberasyon testi negatif olarak bulunmuştur. Ammonium Persulfat her ne kadar allerjik dermatit, kontakt ürtiker, rinit, astım ve senkop gibi reaksiyonlara yol açan bir allerjen olsa da Ammonium, Potassium ve Sodium Persulfat karşlılarının allerjik reaksiyonlara yol amadığı gsterilmifdir (15). 2001 yılında Amerikan Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, Ammonium, Potasyum ve

Sodium Persulfat'ın sa boyalarında okside edici ajanlar olarak, kısa süreli ve iyi bir sa durulaması eflliğinde kullanımın güvenli olduğunu bildirmifdir (15).

Benzyl Alkol sa boyalarında, Benzoik Asid ve Sodium Benzoat saç rengi aıclarında sıkla kullanılan kimyasal maddelerdir. In vitro testlerde mutajenik olarak aktif oldukları gsterilmif olsa da Benzyl Alkol ile ilgili teratojen bir etki gözlenmezken, Benzoik Asid'in teratojen etkileri 600 mg/kg gibi yüksek dozlarda ve Sodium Benzoat'ın da en yüksek dozlara çıkıldıkça zaman istatistiksel bir öneme kavummuştur (16).

Sa boyaların teratojenik potansiyelini araştırılan abflmaların 1970'li yıllarda gerçekleştirildiği ve belirtilen yıldan sonra hiçbir boyanın içindeki hiçbir kimyasal maddenin teratojenik potansiyeli hayvan abflmaları ile araştırılmadığı görölmektedir. Bu konunun aydınlanması amacıyla, sa boyalarına en çok maruz kalan meslek grubu olan bayan kuaförlerin reproduktif sonuçları izlenerek sorulara yanıt bulunmaya abflnmıştır.

2002 yılında Rylander ve ark. «ve'deki 3706 bayan kuaförünü 25 yıl boyunca (1973-1994) takip ederek doğurdukları 6960 bebeği, 3462 kadın ve dünyaya gelen 6629 bebekle karşlaştırılmışlardır (17). Bayan kuaförlerinin kontrol grubu ile karşlaştırıldıkça daha çok SGA (small for gestational age) bebek doğurduğunu bulmuşlardır (OR:1.5, p=0.004). Bu abflmada kullanılan SGA terimi, 1985-1989 yılları arasında «ve'teki doğum kayıtları incelenerek gebelik haftasına göre doğum kilogramının bildirildiği standart tabloya göre tanımlanmış olup intrauterin gelişme kısıtlığı gösteren fetüsleri tarif etmek amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca, gruplar arası düflük doğum tartışı yeniden

(<2500 gr) ve preterm doğum oranları (<37 hafta) da karşılaştırılmıştır. Gruplar arası preterm doğum oranları açısından bir fark gözlenmezken, kuaförler grubunda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin insidansı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur (%4.5 vs. %4.1, OR:1.2, %95 güven aralığı: 1.0-1.05, p>0.05). Kuaförlerin bebeklerinde majör malformasyonların daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur (%2.8 vs. %2.1, OR:1.3, p=0.01). Ancak, vaka grubuna spesifik herhangi bir majör anomali tespit edilmemiştir. Ayrıca daha sık perma yapan ve saç spreyi kullanan grupta SGA bebek doğurma riskinin daha fazla arttığı görülmüşse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Saç boyalar ile ilgili ilk zamanlarda teratojenite ve lethal mutajenite yönünde olan endişe yapılan hayvan çabımları ile giderilmeye çalışılmış olsa da yapılan birçok epidemiyolojik çabıma çocukluk çağı tümörleri ile N-nitroso içeren maddelere (NOC) maruz kalma arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır (18-25). N-nitroso içeren maddeler (NOC), nitrosamidler ve nitrosaminler olmak üzere 2 sınıfta incelenebilir. Bu maddelere maruziyet ekzojen olarak (sigara dumanı ve yiyecek yoluyla) veya NOC prekürsörlerinin (nitratlar, nitritler, aminler ve amidler) endojen oluşumu ile oluşabilir. Nitrosamidler, stabil maddeler olmayıp, enzimatik aktivasyona ihtiyaç duymazlar; bu nedenle de yalnızca uygulandıkları bölgede tümör oluşturma potansiyeline sahiptirler. Rodent çabımlarında, potent transplental nörokarsinogenler oldukları gösterilmiştir (26). Saç boyalarının da içeriğini oluşturan Nitrosaminler ise bioaktivasyona ihtiyaç duyarlar; bu nedenle de uygulandıkları bölge dışında da tümör oluşumunu tetikleyebilirler. Saç boyalarının in vitro mutajenik ve in vivo karsinogenik özellikleri gösterilmiştir (27,28). Boya tipine bağlı olmak üzere, ayrıca ammonia bazı solüsyonlar, hidrojen peroksit ve kurflun asetat içerebilirler.

Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı olarak çalışan International Agency for Research on Cancer (IARC), bu maddelerin karsinogenisitesiyle ilgili değerlendirilmesini yaparak, sonuçlarını yayınlamıştır (29). Bu maddelerin çoğunun hayvan çabımlarında karsinogenik oldukları bulunmuşsa da, insanlarda karsinogenik potansiyelleri açısından yeterli kanıt bulunmadığı yönünde görüş bildirmişlerdir (29,30). Saç boyalar ve karsinogenez arasındaki ilişki Amerikan kadınlarının %20-40'ının saç boyası kullandığını ortaya çıkmasının ardından daha geniş serilerde araştırılmaya başlanmıştır. Saç boyası formülasyonları da zaman içerisinde bazı maddelerin çıkarılıp, yenilerinin eklenmesiyle değişim göstermiştir. Daha iyi renk spektrumu sağlayan izomerlerini geliştirilmesiyle, 2-amino-4-nitrofenol ve 2-amino-5-nitrofenol kullanımı azalmıştır.

Saç boyalarının içeriğindeki en belirgin değişiklik, FDA onayı ile de kabaca boyalarda kullanılan 2,4-diaminoanisole (1976-77) ve 2,4-diaminotoluene (1970-71) ile yan-kabaca boyalarda kullanılan HC Blue No.1 (1985) ve 4-amino-2-nitrofenol (erken 1980'ler) kimyasallarının kaldırılması ile gerçekleştirilmiştir. Bu değişiklikteki ana sebep, IARC'nin bu kimyasalların insanlarda olası karsinogenik etkileri olabileceğini bildirmesi olmuştur (29). Epidemiyolojik çabımlar saç boyası kullanımı ile yetmişli kanserleri arasında belirgin bir ilişki kurmayı başaramamıştır (30-33). Hayvan çabımları NOC'ların direkt olarak maruz kalan erikline göre fetüste nörojenik tümör gelişimi için daha potent transplental karsinogen ajanlar olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle de maternal saç boyası kullanımı ile çocukluk çağı tümörleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyma amacıyla birçok çabıma yapılmıştır.

1987 yılında, çocukluk çağındaki kansere bağlı ölümler arasında bafı çeken nöroblastom'un risk faktörlerini aydınlatmak üzere yapılan bir çabımda 104 nöroblastom hastası kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (34). Bu çabımda, maternal saç boyası kullanımının nöroblastom gelişim riskini 3 kat artırdığı ortaya çıkmıştır (OR=3.0, %95 güven aralığı:1.64-5.48, p=0.02). Ancak bu çabımda, kullanılan ürünün özelliği, kullanım sıklığı, kullanım zamanı hakkında bilgi toplanmamıştır. Ayrıca retrospektif bir çabıma olup, annelere sorularla telefon aracılığıyla yöneltilerek geçmişte yönelik sorgulama yapılmıştır. Bu nedenlerle, çabımın sonuçlarının daha geniş olgu sayısı içeren çabımlarla desteklenmesi gerekmektedir.

2002 yılında Holly ve ark. yaptığı çabımda 540 çocukluk çağı beyin tümörü gelişen (<20 yaş) hasta ile 801 kontrol grubunun annelerini retrospektif olarak sorgulamışlardır (35). Bu çabıma sonucunda, gebelikten 1 ay önce ve doğum döneminde (1., 2., 3. trimester) saç boyası kullanımı ile beyin tümörleri arasında bir ilişki ortaya konamamıştır. Benzer şekilde, 2001 yılında Cordier ve ark. yaptığı retrospektif bir çabımda, anne-babanın meslek grubu ile çocukluk çağı beyin tümörleri arasındaki ilişkinin varlığı araştırılmıştır (36). Çabıma popülasyonunu International Agency for Research on Cancer desteğiyle toplam 7 ülkeden 1218 vaka, 2223 kontrol oluşturmuştur. Çocuklarda oluşan beyin tümörleri ile anne-babanın son 5 yıldır sürdürdüğü meslek grubu arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış; annenin saç kuaförü olması ile çocukluk çağı beyin tümörü gelişmesi arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Wilms' tümörü (nefroblastom) 15 yaş altında çocukları etkileyen 1/10,000 sıklığında görülen bir çocukluk çağı tümürüdür. Birçok epidemiyolojik çabıma annenin sigara, kahve, oral kontraseptifler

ve sa boyalar gibi bazı maddelere maruz kalmanın bebekte Wilms' tümörü gelişme riskini arttırdığını göstermiştir (37,38). 1987 yılında Bunin ve ark. yaptıkları çalışmada Wilms' tümörü için gestasyonel risk faktörlerini belirlemeye çalışmışlardır (39). 88 vaka, kontrol grubu ile karşılaştırılmış, index bebeğin doğumundan önceki 1 yıl içerisinde maternal saç boyası kullanmasının riski arttırdığı bulunmuştur (OR:3.6, %95 güven aralığı: 1.4-10.2, p=0.003). Ayrıca sa boyası kullanımının özellikle 2 yılın altında tehlis edilen vakalarda riski arttırdığı bulunmuştur (OR:15, p=0.001). Bu çalışmada kabul edilen maruz kalma süresi, hem gebelik hem de gebelikten önceki 3 ayı kapsamaktadır. Bu çalışmanın ardından 1993 yılında Olshan ve ark. da Wilms' tümörü için risk faktörlerini bulmaya çalışmışlardır (40). Bu çalışmada, 200 olgu ile 233 kontrol grubu anneleri retrospektif olarak risk faktörleri açısından sorgulanmış; Wilms' tümörü ile ilgili olarak daha önce öne sürülen hiçbir risk faktörü ile ilişkili kurulamamış olup maternal saç boyası kullanımının Wilms' tümörü gelişme riskini arttırdığı görülmüştür.

SONUÇ

Sa boyaların içerdiği kimyasal maddelerin etkinde mutajenite ve karsinogenez yönünde oluturabilecek etkiler ve fetüse geçişli ile çocukluk çağına kadar uzanabilecek etkileri birçok araştırmacı için çalışma konusu olmuştur. Bu kimyasalların çoğunun in vitro olarak mutajenik oldukları bilirse de in vivo, fetal ve çocukluk çağında yaratabilecekleri mutajenik etkiler net olarak gösterilememiştir. Bu maddelerin teratojen etkilerinin çok yüksek dozlarda ortaya çıkması muhtemel gibi görünse de gebelik öncesindeki maruz kalmanın da germ hücreleri üzerinde mutajenik etkiler yaratabildiği bilinmelidir. Ayrıca, gebelik sırasında transplental olarak geçmeleri ile fetüse yaratabilecekleri karsinojen etkiler henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Gebelikte saç boyası kullanımının güvenilirliği ile ilgili kesin bilgiler ancak çok sayıda olgu içeren, prospektif randomize, vaka-kontrollü çalışmalar ile mümkün olacaktır. Bu nedenle, flimlilik elimizde olan bilgiler ışığında, gebelere saç boyası kullanımının etkilerinin pek güvenilirlik arzemediği yönünde fikir bildirmek, sa boyasının hangi trimesterde kullanımının daha güvenli olduğunu bilinmediğini bildirmek akıldır bir yaklaşım gibi gözükmektedir. Ayrıca kuaförlerce daha kabı ve doğal olduğu belirtilen organik veya bitkisel sa boyaların, diğerk kabı veya organik boyalardan tek farkı amonyak içermemesidir. Ammonium tuzlarının olumsuz mutajenik aktiviteye sahip olmadığına daha önceden değinilmiştir.

Sonuç olarak, kullanılan sa boyasının tipi ne

olursa olsun (kabı, yar-kabı veya bitkisel), mutajenik ve karsinojenik potansiyellerinin net olarak bilinmediği kimyasal maddeler içermektedirler. Sa boyalarının, saçlara hoğ bir görünüm kazandırmaları gerçeğinin yanında fetüse transplental yolla geçerek olası teratojenik etkiler ile çocukluk çağına kadar uzanabilecek karsinojenik etkiler oluturabilecekleri bilinmelidir. Bu nedenle, olası teratojenik ve karsinojenik etkileri tam olarak aydınlatılmaya değin gebe kadınlara saç boyası kullanımının pek güvenli olmadığı yönünde görüfl bildirmek mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. DeSerres FJ. The utility of short term tests for mutagenicity. *Mutat Res* 1976; 38:1-2.
2. Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E. Hair dyes are mutagenic: Identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72(No.6):2423-2427.
3. Venitt S, Searle CE, Hamden DG, Gyde OHB. Carcinogenicity and mutagenicity test on some hair colourants and constituents. *Nature(London)* 1975; 225:506-507.
4. Kirkland DJ, Venitt S. Cytotoxicity of hair colourant constituents: Chromosome damage induced by two nitro-phenylenediamines in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 1976; 40:47-56.
5. Benedict WF. Morphologic transformation and chromosome aberrations produced by two hair dye components. *Nature (Lond.)* 1976; 260:368-369.
6. Palmer K, DeNunzio A, Green S. The mutagenic assay of some hair dye components using the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells. Presented at the 15th Annual meeting of the Society of Toxicology, Atlanta, Georgia, March 15,1976.
7. Burnett C, Loehr R, Corbett J. Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J Toxicol and Environ Health* 1977; 2:657-662.
8. DiNardo JC, Picciano JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA. Teratologic assessment of five oxidative hair dyes in the rat. *Toxicol and App Pharmacol* 1985; 78:163-166.
9. Picciano JC, DiNardo JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA. Teratological assessment of 4-methyl-N-ethylaminophenol sulphate. *Drug Chem Toxicol* 1984; 7(4):397-405.
10. Picciano JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA, Rodwell DE. Evaluation of the teratogenic potential of the oxidative dye N-phenyl-para-phenylenediamine. *Drug Chem Toxicol* 1984; 7(2):1677-176.
11. Kinkel HJ, Holzman S. Study of long term percutaneous toxicity and carcinogenicity of hair dyes (oxidizing dyes) in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1973; 11:641-648.
12. Wernick T, Lanman B, Fraux JL. Chronic toxicity teratologic, and reproduction studies with hair dyes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 32:450-460.
13. Burnett CM, Goldenthal EI, Harris SB, Wazeter FX, Strausburg J, Kapp R, Voelker R. Teratology and percutaneous toxicity studies on hair dyes. *J Toxicol Environ Health* 1976; 1: 1027-1040.
14. O'Donoghue MN. Hair cosmetics. *Dermatol Clin* 1978; 5(3):619-626.
15. Pang S, Fiume MZ. Final report on the safety assessment of Ammonium, Potassium, and Sodium. *Int J Toxicol* 2001; 20(3):7-21.
16. Bindu N. Final Report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. *Int J Toxicol* 2001; 20(3):23-50.
17. Rylander L, Axmon A, toren K, Albin M. Reproductive outcome among female hairdressers. *Occup Environ Med* 2002; 59:517-522.

18. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1994; 3:197-204.
19. Cordier S, Iglesias M-J, Le Goaster C, Guyot M-M, Mandereau L, Hemon D. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *International Journal of Cancer* 1994; 59:776-782.
20. McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumors in the New South Wales children. *International Journal of Cancer* 1994; 56:6-10.
21. McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Perinatal and early postnatal risk factors for malignant brain tumors in New South Wales children. *International Journal of Cancer* 1994; 56:11-15.
22. Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, Henderson BE. N-nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Research* 1982; 42:5240-5245.
23. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Holly EA, Lijinsky W. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1996; 5:559-605.
24. Kujiten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Research* 1990; 50:2608-2612.
25. Gold E, Gordis L, Tonascia J, Szklo M. Risk factors for brain tumors in children. *American Journal of Epidemiology* 1979; 109:309-319.
26. Kleihues P, Lantos PL, Magee PN. Chemical carcinogenesis in the nervous system. *International Review of Experimental Pathology* 1976; 15:153-232.
27. Ames BN, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Research* 1975; 31:347-363.
28. Sontag JM. Carcinogenicity of substituted-benzenediamines (phenylenediamines) in rats and mice. *Journal of the Natl Cancer Inst* 1981; 66:591-602.
29. International Agency for Research on Cancer. Occupational Exposures of Hairdressers and Barbers and Personal Use of Hair Colourants, Industrial Dyestuffs and Aromatic Amines. Lyon: International Agency for Research On Cancer, 1993.
30. La Vecchia C, Tavani A. Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *European Journal of Cancer Prevention* 1995; 4:31-43.
31. Holly EA, Lele C, Bracci PM. Hair-color products and risk for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based study in the San Francisco Bay Area. *American Journal of Public Health* 1998; 88:1767-1773.
32. Stavray KM, Clarke EA, Donner A. A case-control study of hair-dye use and cancers of various sites. *British Journal of Cancer* 1981; 43:236-239.
33. Thun MJ, Altekruse SF, Namboodiri MM, Calle EE, Myers DG, Heath CW Jr. Hair dye use and risk of fatal cancers in US women. *Journal of the Natl Cancer Inst* 1994; 86:210-215.
34. Kramer S, Ward E, Meadows AT, Malone KE. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78:797-804.
35. Holly EA, Bracci PM, Hong M, Mueller BA, Preston-Martin S. West Coast study of childhood brain tumors and maternal use of hair-colouring products. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2002; 16:226-235.
36. Cordier S, Mandereau L, Preston-Martin S, Little J, Mueller B, Holly E et al. Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. *Cancer Causes and Control* 2001; 12:865-874.
37. Daling JR, Starzyk P, Olshan AF, Weiss NS. Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72:1039-41.
38. Stjernfeldt M, Berglund K, Lindstern J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986; 1:1350-2.
39. Bunin GR, Kramer S, Marrero O, Meadows AT. Gestational risk factors for Wilms'tumor: results of a case-control study. *Cancer Res* 1987; 47:2972-2977.
40. Olshan AF, Breslow NE, Falletta JM, Grufferman S, Pendergrass T, Robison LL, et al. Risk factors of Wilms tumor. *Cancer* 1993; 72: 938-944.

Hellp Sendromunda Renal Fonksiyon ve Missisipi Sınıflandırması

Ayşegül Tezcan GERMEN, Feza BURAK, Ruşen ATMACA, Nalan KULAK, Ayşe KAFKASLI
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - MALATYA

ÖZET

HELLP SENDROMUNDA RENAL FONKSİYON VE MISSİSİPİ SINIFLANDIRMASI

Amaç: HELLP sendromlu hastalarda Missisipi klasifikasyonu baz alınarak renal fonksiyon bozukluğunun derecesini belirlemek.

Yöntem: HELLP sendromu tanısı almış 57 hasta retrospektif çalışma düzeninde Missisipi klasifikasyonuna göre üç gruba ayrıldı. Tüm hastaların postpartum ilk 48 saatte kreatin klirensleri ve 24 saatlik idrarda total protein miktarları hesaplandı. Her üç gruptaki olguların böbrek fonksiyonları karşılaştırıldı.

Bulgular: 57 HELLP sendromlu hastadan 15 tanesi Class 1, 25 tanesi Class 2 ve 17 tanesi Class 3 olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında serum BUN ve kreatinin değerleri arasında farklılık izlenmezken, Class 1 grubunda kreatin klirensi (70 ± 6.9 ml / dk), Class 2 (83 ± 2.6 ml / dk) ve Class 3'e göre (94 ± 9.6 ml / dk) düşük bulundu ($p < 0.05$). 24 saatlik idrarda total protein Class 1'de (11 ± 15.9 g / 24 saat) diğer gruplara göre (Class 2'de 2.9 ± 0.2 ve Class 3'de 2.1 ± 0.3) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Class 1 grubunda bir adet maternal ölüm izlenirken Class 2 ve Class 3'de maternal mortalite saptanmadı. Sezaryen oranı, neonatal ve perinatal mortalite açısından gruplar arasında fark izlenmezken, yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuru, ablasyo plasenta, santal sinir sistemi (SSS) komplikasyonları ve dissemine intravasküler koagülopati (DIC) oranlarının Class 1'de anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu.

Sonuç: HELLP sendromlu hastaların Missisipi klasifikasyonuna göre sınıflandırılmasının prognostik önemi vardır ve maternal mortalitenin daha fazla görüldüğü Class 1 grubundaki hastaların böbrek fonksiyonunda daha belirgin bozulmanın olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: HELLP sendromu, Missisipi klasifikasyonu, böbrek fonksiyon bozukluğu

SUMMARY

PROGNOSTIC VALUE OF MISSISSIPPI CLASSIFICATION FOR RENAL FUNCTION EVALUATION IN CASES WITH HELLP SYNDROME

Objective: To predict the degree of renal function impairment with respect to Missisipi classification in women with HELLP syndrome

Method: 57 women with HELLP syndrome were divided into three groups retrospectively according to Missisipi classification. Creatine clearance postpartum in the first 48 hours and 24 hour urinary protein excretion values were calculated in all patients. Renal function parameters of each group were compared.

Results: Of the 57 patients 15 were classified as Class 1, 25 as Class 2 and 17 as Class 3.

Although no difference was encountered concerning serum BUN and creatinine levels between the groups, creatinine clearance level in Class 1 (70 ± 6.9 ml / min) was found to be lower when compared to Class 2 (83 ± 2.6 ml/min) and Class 3 (94 ± 9.6 ml / min) ($p < 0.05$). Women in Class 1 had significantly higher urinary protein excretion (11 ± 15.9 g/ 24 hour) when compared to Classes 2 and 3 (2.9 ± 0.2 and 2.1 ± 0.3 respectively) ($p < 0.05$). Maternal mortality was not observed in classes 2 and 3, however one woman died in Class 1. No statistically significant difference regarding cesarean rate, neonatal and perinatal mortality was seen among the classes. However admission to neonatal intensive care unit, ablatio placenta, central nervous system complications and disseminated intravascular coagulopathy (DIC) rates were significantly higher in Class 1.

Conclusion: Renal function impairment is more serious in Class 1 patients when compared to Classes 2 and 3. We conclude that the Missisipi classification has prognostic value for predicting outcome in women with HELLP syndrome.

Key words: HELLP syndrome, Missisipi classification, renal function impairment

Yazma Adresi: Dr. Ayşegül Tezcan Germen

İnönü Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, E-mail: dratezcan@yahoo.com

"Bu çalışmada V. Türk-Alman Jinekoloji Derneği ve II. Reproductive Medicine Tarzımab Konular ve Çözümler Ortak Kongresinde (16-20 Mayıs 2003) poster olarak sunulmuştur"

İlk kez Weinstein tarafından tariflenen HELLP sendromu; karaciğer enzimlerinde yükselme, hemoliz ve düflük trombosit sayısı ile karakterize multisistem tutulum gösteren bir tablodur (1). Bu sendrom fliddetli preeklampitik hastaların %5'inde izlenir ve vakaların %70'inde antenatal, %30'unda postnatal dönemde gelişir (2). HELLP sendromlu hastalarda hipovolemik fok, dissemine intravasküler koagülopati (DIC), ablasyo plasenta, akut renal yetmezlik, pulmoner ödem, serebral ödem ve serebral hemoraji gibi santral sinir sistemi komplikasyonları nedeniyle maternal mortalite ve morbidite; asfiksi, IUGR, preterm eylem nedeniyle perinatal mortalite artmıştır (3-5). Missisipi klasifikasyonuna göre trombosit sayısı < 50.000 mm³ olan Class 1 grubunda bu komplikasyonların daha yüksek oranda izlenmesi nedeniyle maternal- fetal mortalite ve morbidite oranlarının artması bildirilmiftr (1,3).

Bu çalışmada; Missisipi klasifikasyonuna göre üç gruba ayrılan HELLPsendromlu hastalarda izlenen böbrek fonksiyonlarındaki defifliklikler karflılaftırılarak, maternal-fetal morbidite ve mortaliteye etkileri incelendi. Böylece klinik uygulamada Missisipi klasifikasyonunun renal fonksiyon bozukluğunun belirlenmesindeki etkinliği araştırıldı.

YÖNTEM

Önünü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastabkılar ve Doğum servisine 01.01.2001-01.03.2003 tarihleri arasında HELLPsendromu tanısıyla yatırılan hastalar retrospektif olarak dosya taraması ile değerlendirildi. Gebelik yaşı son adet tarihi ile tespit edildi, ilk trimester sonografisi ile teyit edildi. Her hastanın yaşı, reproduktif öyküsü, gestasyon yaşı ve doğuma ait bilgileri kaydedilmiftr. Önceden bilinen böbrek hastası olan ve/veya kronik hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya alınmad. Sıbai kriterlerine uyan 57 HELLPsendromlu hasta retrospektif olarak çalışmaya alınd. Bu kriterler ; Laktik Dehidrogenaz (LDH)'nin ≥ 600 U/L veya bilirubin seviyesinin ≥ 1.2 mg/dl, karaciğer enzimlerinden Aspartat aminotransferazın (AST)'nin ≥ 70 U/L ve trombosit sayısının < 100.000 mm³ olmasıdır (4). HELLP sendromlu hastalar trombosit sayıları baz alınarak Missisipi klasifikasyonuna göre gruplandırıldı; buna göre trombosit sayısı < 50.000/mm³ olan olgular Class 1'de, 50.000-100.000/mm³ olanlar Class 2'de, 100.000-150.000/mm³ olanlar Class 3'de yer aldılar (5). Böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi için; serum BUN, kreatinin, 24 saatlik idrar total volümü ve 24 saatlik idrarda total protein miktarı ölçüldü. Kreatinin klirensi; idrar kreatinini x idrar volümü / Kan kreatinini x 1440 formülü ile hesaplandı

Kreatinin klirensi < 20 ml/dk, serum kreatinin seviyesi >2 mg/dl değerleri olan hastalara böbrek

yetmezliği tanısı kondu (6).

HELLP sendromu tanısı alan tüm hastalara gebelik yaşı, maternal ve fetal duruma göre konservatif tedavi uygulandı. Konvüzyonları önlemek için intravenöz 4.5 g MgSO₄ yükleme dozununu (20 dk'da) takiben 2 g/saat idame tedavisine bağlandı. Bu tedavi esnasında saatlik idrar miktarı, derin tendon refleksi ve solunum sayısı kaydedildi. Akut böbrek yetmezliği tanısı alan hastalara MgSO₄ tedavisi uygulanmad.

Ölçümlerin hepsi postpartum ilk 48 saat içinde yapıldı. Gestasyon yaşı ≥ 34 hafta olan HELLP sendromlu hastalar fetal akciğer gelişimi matür kabul edilerek doğurtuldu. Gestasyon yaşı < 34 hafta olan HELLPsendromlu hastalarda maternal ve fetal durum stabil ise kortikosteroid kullanımı ile akciğer maturasyonu sağlanarak uygulamadan 24 saat beklendikten sonra doğum gerçekleştirildi. Bunun için 12 mg Betametazon intramuskuler olarak 24 saat arayla uygulandı. Fetal ağırlığı > 1500 gr, maternal ve fetal durumun stabil ve serviksi uygun olan hastalarda normal vajinal yoldan doğum tercih edilirken; fetal ağırlığı < 1500 gr, fetal distress, DIC veya ablasyo plasenta gelişen fliddetli HELLP sendromlu hastalarda sezaryen ile doğum tercih edildi. Gebelik yaşı < 34 hafta olup maternal ve fetal durumu stabil olan olgular yatak istirahatine alınır sodyumdan fakir diyet verilerek 34. haftanın üzerine kadar takip edildi. Gestasyon yaşı > 26 hafta olan hastaların fetal iyilik hali nonstress test, biyofizik profili ve amnion sıvısının günlük ölçümü ile takip edildi. Maternal diastolik kan basıncı > 110 mmHg olan hastalarda ablasyo plasenta ve serebral hemoraji riskini azaltmak için α -metil dopa ile antihipertansif tedaviye bağlandı.

Akut böbrek yetmezliği gelişen HELLP sendromlu hastalar yoğun bakım ünitesinde invaziv monitorizasyon ile takip edildi. Renal perfüzyonu bozan anemi, taflikardi, hipotansiyon ve hipovolemi ile renal tübüler hasara yol açan DIC tedavi edildi. Anemisi olan hastalara eritrosit süspansiyonu, DIC gelişen olgulara taze donmuş plazma verildi.

Trombosit sayısı < 20.000 mm³ olup sezaryen planlanan olgulara intraoperatif ve postoperatif kanama riskini azaltmak için trombosit süspansiyonu verildi. Böylece hemoraji ve buna bağlı gelişen renal hiperperfüzyon önleildi.

İstatistiksel değerlendirme tek yönlü varyans analizi ile yapıldı.

BULGULAR

HELLP sendromu tanısıyla 01/01/2001-01/03/2003 tarihleri arasında 57 olgunun kliniğimizde yatırılarak tedavi edildiği saptandı. Missisipi

Tablo 1. HELLP Sendromlu 57 Ogunun Klinik Özellikleri

	Class 1 n = 15	Class 2 n = 26	Class 3 n = 17	p
Maternal yaş (yıl)*	29±1.6	27±0.8	25±1.2	0.23+
Gebelik haftası(hafta)*	34±0.6	33±0.9	33±1.2	0.69+
Nulliparite	6/15	8/26	6/17	0.36+

* : ortalama ± SD

+ : p>0.05

pi klasifikasyonuna göre 15 hastanın Class 1, 26 hastanın Class 2 ve 17 hastanın Class 3 grubunda olduğu belirlendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında maternal yaş, nulliparite ve gebelik haftası yönünden farklılık izlenmemiştir (p> 0.05).

Class 1 grubunda bir anne ölümü izlenirken (%6.7), Class 2 ve Class 3 grubunda maternal mortalite saptanmadı. Perinatal mortalite ise Class 2'de iki olguda izlenirken Class 1 ve Class 3'de üç olguda izlendi (p= 0.48).

Santral sinir sistemi komplikasyonu Class 2 ve 3'te izlenmezken, Class 1 grubunda iki olguda izlendi (%13.3). Bu vakaların her ikisinde de intraserebral hemoraji gelişti. Bir vaka sekelsiz iyileşirken, diğer vakada maternal ölüm meydana geldi.

Class 1 grubunda yer alan 15 olgudan 4'ünde akut böbrek yetmezlik (ABY) gelişti (%26.7). Dört vakada görülen bu komplikasyon sonucunda hastaların hiçbirinde diyaliz gereksinimi olmadı. Olgular mayi ve diüretik tedavisine cevap verdi. Uzun süre oligürik seyreden bu hastalarda serum BUN ve kreatinin değerleri yüksek izlenirken, kreatinin klirensi de düşük bulundu. Ancak bu hastaların hiçbirinde kronik renal yetmezlik gelişmedi ve hastalar böbrek fonksiyonları normal olarak taburcu edildi. Maternal komplikasyonlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Class 1 grubunda kreatin klirensi ortalama değeri 70±6.9 ml / dk olup Class 2 (83±2.6 ml / dk) ve Class 3'e (94±9.6 ml / dk) göre anlamlı olarak düşük olma eğiliminde bulunmuştur (p=0.04). 24 saatlik total idrar protein miktarı ise Class 1'de 11±15.9 g / 24 saat olup, Class 2 (2.9±0.2) ve Class 3'e (2.1±0.3) göre anlamlı olarak yüksektir (p<0.001). Bu değerler Tablo 3'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

HELLP sendromunda klasifikasyon öncelikle hasta popülasyonlarının karşılaştırılmasında ve bireysel hasta tedavisinin planlanmasında önemli fonksiyon görür (3). HELLP sendromlu hastaların sonuçlarının birlikte ele alınmasından çok klasifiye ederek ayrı ayrı değerlendirilmesinin daha iyi sonuç vereceği düşünülmektedir (3). Trombosit sayısı bu sendromun şiddetini yansıttığından HELLP sendromlu hastaları Mississippi klasifikasyonuna göre sınıflandırmak uygun olur (3).

HELLP sendromlu hastalarda santral sinir sistemi komplikasyonu, akciğer ödemi gibi komplikasyonların dışında renal fonksiyon bozukluğu da sıklıkla izlenmektedir (7). Bu komplikasyonlar Class 1 HELLP sendromunda daha fazladır. Renal yetmezlik preeklampşik ve HELLP sendromlu hastalarda mortalite ve morbidite artışı ile birlikte Drakeley ve ark.'nın kreatin seviyelerine göre maternal sonuçları değerlendiren çalışmalarıda kreatin (Cre) seviyesi yüksek olan grupta maternal mortalite ve morbidite yüksek bulunmuştur (8).

Çalışmamızda da trombosit sayısı 50.000 cell/µL olan Class 1 grubunda ortalama kreatin klirensi diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu grupta trombosit sayısı, maternal mortalite ve morbidite ile böbrek fonksiyonları arasında pozitif korelasyon vardır. Serum BUN, Cre ve 24 saatlik total

Tablo 2. 57 HELLP Sendromlu Olguda Maternal ve Fetal Sonuçların Değerlendirilmesi

	Class 1		Class 2		Class 3		p
	n	%	n	%	n	%	
ABY ¹	4	26.7	0	-	0	-	0.001+
SSS komp. ²	2	13.3	0	-	0	-	0.001+
Neonatal mortalite	2	13.3	2	6.7	1	5.9	0.74
Perinatal mortalite	3	20	2	6.7	3	17.6	0.48
Ablasyo plasenta	6	40	3	11.5	1	5.9	0.02+
Akciğer ödemi	1	6.7	0	-	0	-	0.24
DIC	4	26.7	0	-	0	-	0.001+
Sezaryen	10	60	9	34.6	7	41.2	0.08
YDYBU Başvuru *	10	73.3	8	30.8	6	35.3	0.02+
Maternal mortalite	1	6.7	0	-	0	-	0.24

* : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

¹ : Akut böbrek yetmezliği² : Santral sinir sistemi komplikasyonları (serebral ödem, hemoraji)

+ : p < 0.005 (Class 2 ve 3'le karşılaştırıldığında Class 1'de anlamlı olarak yüksek)

Tablo 3. Hellp Sendromlu Hastalarda Böbrek Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

	Class 1	Class 2	Class 3	p
BUN (mg/dl)*	18±2.5	8±2.1	17±4.1	0.91
Cre ¹ (mg/dl)*	0.9±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	0.06
Crcl ² (ml/dakika)*	70 ± 6.9	83 ± 2	94±9.6	0.04+
Protein (g/24 saat)*	11±15	2.9±0.2	2.1 ±0.3	0.001#

* : ortalama ± SD

+ : p< 0.05 (Class 2 ve 3 Class 3'le karşılaştırıldığında Class 1'de anlamlı olarak düşük olma eğiliminde)

: p< 0.05 (Class 2 ve Class 3'le karşılaştırıldığında Class 1'de anlamlı olarak yüksek)

1: Kreatin

2: Kreatin klirensi

protein miktarında artışı, kreatin klirensinde azalma sendromun fiiddeyle doğru oranlıdır ve bu grupta mortalite artışına katkıda bulunur.

HELLP sendromlu hastalarda izlenen böbrek patolojisi akut tubuler nekroz ve kortikal nekrozdur (3,9,10). Bu lezyonlar şıkkla ablasyo plasenta, DIC, hemorajiyi takiben geliften hipotansiyon sonucu olufur (3,9). Renal fonksiyon bozukluğu şıkkla geçicidir ancak hastanın fiiddeyle doğru oranlı olarak geri dönüşümsüz olabilir (11). Gebelikleri esnasında böbrek yetmezliği geliften hastaların %36'sında HELLP sendromu mevcuttur (11).

Audibert ve ark. HELLP sendromlu hastalarda ABY insidansını % 3 (9), Baha ve ark. % 8 (11), Haddat ve ark. ise % 5 olarak tespit etmiştir (12). Çabflmamızda ise bu rakam % 6.7'dir ve bu hastaların hepsi Class 1 grubundadır. Class 1 olgularda renal fonksiyon bozukluğu daha fiiddetlidir ve şıkkla diyaliz gereklidir (3). Martin ve ark. HELLP sendromlu hastaları klasifiye ederek maternal mortaliteyi karşılaştırdıkları çabflmada akut tübuler nekroz geliften hastaların tümü ile kronik böbrek yetmezliği geliften yedi hastanın befini Class 1 grubunda bulmuştur (3); çabflmaya göre Class 1 grubu Class 3'e göre 3-4 kat daha fazla renal morbiditeye sahiptir (3). Martinez de Ha ve ark. çabflmasında 173 HELLP'li hastanın % 20'sinde akut böbrek yetmezliği gelişmiş, ve Class 1'deki on olguya diyaliz gerekmiştir (13). Bizim çabflmamızda diğer gruplarda renal yetmezlik gelişmezken, Class 1'de dört ABY gelişmiş ancak böbrek fonksiyonlarının günlük takibi, sıvı - elektrolit dengesinin sağlanması, intravasküler volümün replasmanı, idrar çıkışının saatlik takibi ve oligurik fazda postpartum dönemde diüretik tedavisi ile bu hastaların hiçbirine diyaliz gerekmemiştir. HELLP sendromlu hastaları tromboisit sayısına göre klasifiye ederek, hastanın fiiddeğini belirlemek klinik takipte önemlidir. Class 1'de böbrek fonksiyon bozukluğunun daha sık ve fiiddetli izlenmesi nedeniyle bu gruba dahil edilen olgularda intravasküler volümün replasmanı, idrar ç-

ıkışının saatlik takibi önemlidir. HELLP sendromu geliften preeklampitik hastalarda hipovolemik oligüri yaygın görülen bir klinik tablodur. Pulmoner kapiller köfle basınçının azalması, sistemik vasküler rezistansın artması, hiperdinamik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu renal arterlerde spazma yol açarak oligüriye neden olur (13). İdrar çıkışının 30 mL/saat veya 100 mL/ 4 saat'den az olduğu oligürik durumda 500-1000 mL serum fizyolojik veya ringer laktat solüsyonunun 30 dk infüzyonunun ardından idrar çıkışı takip edilmeli, oligürisi devam eden olgulara pulmoner arter kateterizasyonu ile agresif tedavi uygulanmalıdır. Bu hastalarda diüretikler ve yüksek konsantrasyonlu kolloid solüsyonlar uteroplasental akım azalıp pulmoner ödeme neden olacağından önerilmemektedir (6). Ancak diüretikler postpartum dönemde kullanılabilir. Oligürisi devam eden olgulara ayrıca renal arter spazmını azalıp renal perfüzyonun artması için düşük doz dopamin infüzyonu yapılmıştır (1-5 mg/kg/dk). Serum kreatinini artmış ve Kreatin klirensi azalmış olgularda MgSO₄ toksisite olması unutulmamalıdır.

Sonuçta; Class 1 HELLP sendromlu hastalarda maternal fetal mortalite ve morbidite artmıştır. Renal fonksiyon bozukluğu bu artışta katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle HELLP sendromlu olguların hastaneye kabulünden hemen sonra Missisipi klasifikasyonu ile sınıflandırılıp, Class 1' bulunan olguların sıvı-elektrolit dengesini sağlayarak yoğun bakım ünitesinde yakın takibi gerekmektedir. Böylece renal fonksiyon bozukluğu sonucunda izlenen morbidite ve diyaliz ihtiyacı azalacaktır.

KAYNAKLAR

- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-67.
- Fricke WA, Boon RC. HELLP Syndrome. Lab Med 1997; 28:500-502.
- Martin JN, Rinehart BK. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count syndrome) classification. Am J Obstet Gynecol 1999;180:1373-84.
- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) : much ado about nothing ? Am J Obstet Gynecol 1990;162:311-6.
- Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaul JF. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:1500-9.
- Galloway S, Lions G. Preeclampsia complicated by placental abruption, Hellp, coagulopathy and renal failure-further lessons. International Journal of Obstetric Anesthesia 2003;12:35-39.
- Yayla M. Preeklampside maternal mortalite ve morbidite Perinatoloji Dergisi 1999; 3: 217-232
- Drakeley AJ, LeRoux PA, Anthony J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. Am J Obstet Gynecol 2002;186:253-6.

9. Selçuk NY, Odabaşı AR, Çetinkaya R. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure. *Ren Fail* 2000 ;22(3):319-27.
10. Audibert F, Friedman SA. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ;175:460-4.
11. Baha M, Sibai, Mohammed K, Ramadan, Ihab Usta. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
12. Haddad B, Barton JR. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:444-8.
13. Martinez Deita AL, Garcia Cacere E. Acute renal insufficiency in HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex* 1998;66:462-8

Gebelerde Hepatit B Taşıyıcılığı ve Yenidoğana Vertikal Geçiş

Müge HARMA, Mehmet HARMA, Hasan KAFALI, Neşe GÜNGEN, Nurettin DEMİR
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-ŞANLIURFA

ÖZET

GEBELERDE HEPATİT B TAŞIYICILIĞI VE YENİDOĞANA VERTİKAL GEÇİŞ

Amaç: Asemptomatik Hepatit B yüzey antijen (HBsAg)'i taşıyıcısı annelerden doğan bebekler, tedavi edilmedikleri takdirde %65 ile %90 arasında kronik HBsAg taşıyıcısı olabilirler ve yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde yüksek oranda kronik hepatit ve hepatoselüler karsinom riski ile karşı karşıya kalırlar. Bu çalışmanın amacı, antenatal dönemde yeterli izlemi olmayan asemptomatik taşıyıcı annelerin, erken postpartum dönemde saptanarak, yeni doğanlarının bağışıklık programına alınması ve 16 aylık izlem sonunda aşılama başarısının gözden geçirilmesidir.

Yöntem: Yapılan prospektif çalışmaya, Haziran 2001 ve Haziran 2002 tarihleri arasında ilk kez doğum eyleminin aktif fazında görülerek doğum odasına kabul edilen, hiç antenatal izlemi olmayan 136 gebe ve onların yeni doğanları dahil edildi. Gebelerden, doğum eylemi sırasında bebeklerden ise doğum sonrası en geç 2 saat içinde kan örnekleri alındı. ELİSA yöntemi kullanılarak HBsAg, Hepatit B enfektivite antijen (HBeAg)'i ve HBs antikor (Anti-HBs)'u ölçümleri yapıldı. Doğum sonrası bebekler ortalama 14-18 ay süre ile izlendi.

Bulgular: Annelerin %7.3 (n:10)'ünde HBsAg'i pozitif olarak bulundu. Hiçbir annede HBeAg'i pozitif değildi. Yeni doğanların hepsi HBsAg negatif idi. Anti-HBs, annelerin %41.1 (56)'inde pozitif iken, yeni doğanlarda bu oran %31.6 (43) olarak bulundu. HBsAg taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin hiçbirinde, uzun süreli izlemlerde HBsAg pozitifliği saptanmadı. Bu bebeklerin ortalama Anti-HBs seviyeleri 340.30 mIU/ml (SD= 374.37, aralık: 42-1000) olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada, Şanlıurfa ilinde, gebelikte HBsAg taşıyıcılık oranının, Türkiye ortalamasından yüksek olduğunu ve erken yeni doğan döneminde vertikal geçiş olmadığını saptadık. Antenatal izlemi olmayan olgularda, postpartum erken dönemde HBV taraması gerekli olup, taşıyıcı anne bebeklerinin immunoproflaksisi etkin koruma sağladığı için, Hepatit B ile savaşta çözüm, özellikle hiperendemik bölgede yer alan yöremizde, aşının sadece riskli bebeklere değil tüm yeni doğanlara uygulanması ile olacaktır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virüs, tarama, bulaşma, aşılama

SUMMARY

HEPATİTİS B CARRIER STATUS OF PREGNANT WOMEN AND VERTICAL TRANSMISSION TO THE NEWBORN

Objective: Neonates of women positive for Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) are at risk of becoming chronically infected, which can lead to significant future health disorders such as hepatocellular carcinoma. Without treatment 65% to 90% of these neonates will become chronic carriers. The purpose of this study was to find the carriers during the early postpartum period who were not found to have the Hepatitis B virus (HBV) during pregnancy, to immunize the neonates and to evaluate the success of the immunization.

Methods: A prospective study was developed at the Department of Obstetrics and Gynecology of Harran University Hospital between June 2001 and June 2002. One hundred thirty-six pregnant women who were attended to the labor ward without having any prenatal care and their neonates were included into the study. Blood samples were collected at the delivery from mothers and within 2 hours after delivery from neonates. The samples were analyzed for HbsAg and Hepatitis B enfectivity Antigen (HBeAg) and HBs antibody (Anti-HBs). Infants of the carriers were immunized with Hepatitis B hiperimmunoglobulin (HBIG) and a recombinant vaccine and then they were followed up approximately 16 months after the birth.

Results: A total of 10 (7.3%) HBsAg-positive mothers were identified. There were no patients with positive HBeAg. Fifty-six women (41.1%) had Anti-HBs Ag. Fourty-three (31.6%) of the neonates had Anti-HBs Ag but all were negative for HBsAg. All of them were negative in the screening for HBsAg and HBeAg. Anti-HBs Ag was found in all the infants of the carriers during long term follow-up and the average level of that was found was 340.30 mIU/ml (SD= 374.37; range: 42-1000).

Conclusion: This study shows that the incidence of HBV carriers are high in Sanliurfa region. Screening of the mothers for HBsAg during the early postpartum period can help preventing the neonates from Hepatitis B infection by vaccination. Routine vaccination of neonates will be a necessity in order to win the war against Hepatitis B.

Key words: Hepatitis B virus, screening, transmission, vaccination

Hepatit B virüsü (HBV)'nün bulafılması kan ve ya vücut salgıları ile olan parenteral-perkütan yol, cinsel ilifliki veya enfekte anneden doğum yoluyla yeni doğana olan perinatal-vertikal yol ya da enfekte kişilerle cinsel olmayan yakınlık ile olan horizontal yol ile olmaktadır.

Perinatal dönemde, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taflıyıcılığı bir anneden yeni doğana enfeksiyon geçifli %10-20 oranında görülür (1). Bu oran, annenin Hepatit B enfektivite antijeni (HBeAg) pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşır (2, 3). Anne sütünde HBsAg gösterilmifltir ancak bu nedenle sütün kesilmesi zorunlu değildir (4).

HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafı bölgelere göre farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar nedeni ile, dünya ülkeleri düşük, orta ve yüksek endemik bölgeler olarak üçe ayrılır. Yüksek endemik bölgede taflıyıcılık %5-20 oranındadır ve yaflamın erken dönemlerinde enfeksiyon sıklığı. Orta endemik bölgeler için taflıyıcılık %1-5 ve HBs antikör (Anti-HBs) pozitifliği %20-50 arasındadır. Düşük endemik bölgelerde ise taflıyıcılık %0.1 iken Anti-HBs seropozitifliği %10 dolaylarındadır (5).

Ülkemizde yapılan çabflmalarda bildirilen seropozitivite oranları %25-60'lar arasında değiflmektedir. Buna göre bazı yörelerimizde nüfusun yarıdan fazlası HBV ile karflılaşmış demektir (6).

Bu çabflmada, fianburfa'da antenatal izlemi olmayan ve gebelik öncesi tanı konulmamış asemptomatik HBV taflıyıcı annelerin açıda çıkarılması, doğumdan hemen sonra yapılan taramanın etkinliğini arafltırmayı, taflıyıcı annelerin yeni doğanlarının aktif (aflı) ve pasif (immünoglobulin) bağıfıllama ile korunmasını ve 16 aylık izlem sonunda aflılama başarılarının gözden geçirilmesini amaçladık.

YÖNTEM

Çabflmada, Haziran 2001 ile Haziran 2002 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına doğum için kabul edilmiş 136 gebe ve bunların yeni doğanları yer aldı.

Gebelerin kanları aktif doğum eylemi sırasında, yeni doğanların kanları ise en geç postpartum 2 saat içinde alınarak HBsAg, HBeAg ve Anti-HBs yönünden analiz edildi. Kan örnekleri, annelerden antekübital ven'den, yeni doğanlardan ise el dorsal ven'inden alındı. Otoanalizörde, ELISA yöntemi kullanılarak yapılan analizde, Abbott AxSYM HBsAg (V2), Abbott AxSYM HBeAg ve Abbott AxSYM AUSAB (Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Abbott Park, Illionis) ticari kitleri kullanıldı. Sonuçlar 24 saat içinde alındı.

HBeAg pozitifliği viral replikasyonu, HBsAg pozitifliği taflıyıcılığı, Anti-HBs pozitifliği ise aflıllama

veya geçirilmiş enfeksiyon olarak, bağıfıllama sonrası koruyucu antikör düzeyleri, Anti-HBs>10 mIU/ml olarak kabul edildi (7).

Demografik bilgiler içinde gebelik sayısı, doğum sayısı, okur-yazarlık, medeni durum, sigara kullanımı, alkol ve ilaç bağımlılığı, ve antenatal izlemlerinde HBV için tanısal testlerin yapıp yapılmadığı ve hepatit hakkında bilgi sahibi olup olmadıkları sorgulandı.

Çabflmanın istatistik analizinde SPSS 11.02 programı kullanıldı. p<0.05 istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çabflmaya katılan olguların yaşı ortalaması 27.4 (SD=4.9; aralık: 17-41) olarak bulundu. Ortalama gebelik sayısı 2.94 (SD=2.08; aralık: 1-12), doğum sayısı 2.56 (SD=1.72; aralık: 1-10) olarak bulundu. Olguların %16.1'i (22 olgu) okuma-yazma biliyordu. Hiçbir gebe alkol ve ilaç bağımlılığı değildi. Beş (3.7%) olguda sigara içme alışkanlığı saptandı. Olguların tümü evli idi (Tablo 1).

Olguların hiçbirinin hepatit B enfeksiyonu hakkında bilgi sahibi olmadıkları belirlendi. Hepatit aflısı hiçbir gebeye uygulanmamıştı. Annelerin HbsAg taflıyıcılık oranı %7.3 (10 olgu) olarak bulundu. Anti-HBs pozitiflik oranı ise %41.1 (56 olgu) idi. Taflıyıcı annelerin yeni doğanlarında HBsAg pozitifliğine rastlanmazken, Anti-HBs pozitifliği %31.6 (43 olgu) idi (Tablo 2).

Olguların hiç birinde, aktif enfeksiyonu gösterecek HBeAg pozitifliği veya HBsAg pozitifliği ile birlikte Anti-HBs pozitifliği saptanmadı.

Tablo 1. Olguların Demografik Verileri

Değişken	Sonuç
Yaş (ort ± SD*)	27.4 ± 4.9
Gebelik sayısı (ort ± SD)	2.94 ± 2.08
Doğum sayısı (ort ± SD)	2.56 ± 1.72
Evli olan (%)	136 (100%)
Okur-yazar olan (%)	22 (16.1%)
Sigara kullanan (%)	5 (3.7%)
Alkol kullanan (%)	-
İlaç bağımlısı olan (%)	-

*SD, Standart Deviasyon

Tablo 2. Doğum Sonrası Olguların Erken Dönem HBV Tarama Sonuçları

HBV serolojisi	Anne, sayı (%)	Yeni doğan, sayı (%)
HBsAg ve HBeAg Pozitif	-	-
HBsAg Pozitif ve HBeAg Negatif	10 (7.3)	-
HBsAg ve HBeAg Negatif	126 (92.7)	136 (100)
HBsAg ve HBsAb Pozitif	-	-
HBsAb Pozitif	56 (41.1)	43 (31.6)

Şekil 1. *İnfanthların doğum sonrası izlem süreleri ve antikor titrasyon dağılımı.*

Taflyo annelerden doğan ve immünoprofilaksi uygulanan 10 (%7.3) bebek, aflamanın etkinliği yönünden ortalama 16 ay (SD=1.3; arabk:14-18) süreyle izlendi. Hepsinin immünitelerinin, koruyucu antikor düzeyinde olduğu saptandı. Anti-HBs seviyeleri ortalama 340.30 mIU/ml (SD=374.37; arabk: 42-1000) düzeyinde idi (fiekil 1). İzlem süresi ile antikor seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı (p=0.529).

TARTIŞMA

Türkiye'de gebe kadınlarda yapılan HBV taraması, en yüksek olgu sayısı ile Kuru ve arkadaşlarına aittir (8). Bu çalışmada yer alan, İstanbul'da yaşayan 5366 gebede HBsAg pozitifliği %4.2 olarak rapor edilmektedir.

Viral Hepatit ile Savaşım Derneği'nin 2000 raporunda, Türkiye'de yapılan çalışmalarda, Anti-HBs pozitifliği %20.6 ile %52.3 arasında bildirilmektedir (9). Düşük sosyoekonomik düzey ve bununla ilintili olarak düşük hijyen ve eğitim koşulları olan Güneydoğu bölgesine ait çalışmalarda, çocuklarda asemptomatik HBV taflyoğı fianburfa için %12.5, Diyarbakır için %13.9 olarak bildirilmektedir (10, 11). Bu oranlar, Batı bölgesinde bulunan Bursa'da %4.8, İstanbul'da ise %6.5'dir (12, 13). Buradan anlaşıldığı gibi gelişmiş bölgelerde HBV endemisi düşüktür.

Bu çalışmada, fianburfa ilinde, gebeliği süresince hiç izlemi olmayan, ilk defa olarak aktif doğum eylemi sırasında hastaneye başvuran olgular yer aldı. Bu olgularda HBV taflyoğı %7.3, Anti-HBs pozitifliği ise %41.1 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre, fianburfa, hiperendemik bölge sınıfına girmektedir (5).

Taiwan'da yapılan bir çalışmada, gebelerde HBsAg prevalansı %5-10 olarak saptanmıştır (14). Bu çalışmada, HBV taflyoğı olan 158 anneden doğan

infanthların 63'ünde antijenemi olduğu, bunların 51'inde antijeneminin ilk 6 ay içinde oluğu bildirilmektedir (14). Buna göre HBV'nin plasental bariyeri kolayca geçtiği düşünülebilir. Ancak bazı çalışmalarda bununla çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (15, 16). Aziz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1707 gebenin taramasında HBsAg pozitifliği %1.5 (26) olduğu ve hiçbir yeni doğanda HBsAg ve Anti-HBs'nin pozitif olmadığı bildirilmektedir (16).

Schweitzer'in maternal ve kord kanları karıştırdığı çalışmasında, anneden HBs Ag geçmediği fakat, Anti-HBs geçiği olduğu gösterilmektedir (17). Bu çalışma, antikorun antijenden daha kolay plasentadan geçebildiğini ve bundan dolayı asemptomatik HBs Ag taflyoğlarında neonatal enfeksiyonun daha az görüldüğünü düşündürülebilir. Biz, çalışmamızda postpartum ilk 2 saatte yapılan ölçümlerde tüm yeni doğanlarda %31.6 (43) oranında antikor pozitifliği olduğunu ve HBV taflyoğı 10 annenin yeni doğanlarına, antijen geçiği olmadığını saptadık.

Günümüzde, Hepatit B immünizasyonunda, güvenilir ve etkinliği yüksek rekombinant aşı kullanılmaktadır. Halen dünyanın 129 ülkesinde, infanht ve adolesanların rutin aflanmasında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1997'de önerilen aflama programı uygulanmaktadır (18). Ülkemiz bu programa, 1998 yılında dahil olmuştur (7).

Temas sonrası profilaksinin en önemli olduğu durum, vertikal geçiftir. HBV ile enfekte annelerden doğan bebeklerdeki perinatal enfeksiyonun, %90'lara varan oranda kronikleştiği bilinmektedir (19). Bu bebeklere, doğumu takiben derhal Hepatit B hiperimmünglobulin (HBIG) ve rekombinant Hepatit B aşısı birlikte uygulandığında, %94 oranında koruma sağlanmaktadır (19). Biz çalışmamızda uyguladığımız bu protokol ile, 10 (%100) olguda da immünizasyonun etkin olduğunu saptadık (7).

SONUÇ

fianburfa ilinde, yetiğkin ve çocuk yaşı grubunda HBV taflyoğık oranları, hiperendemik bölge oranları ile örtülmektedir. Erişkinlerdeki bu yüksek orana karşın, olgularımızda saptadığımız gibi, erken yeni doğan döneminde antijen geçiğinin aynı oranda yüksek olmayışı, buluşmanın perinatal-vertikal geçiften daha çok, çocukluk çağının ilerleyen yıllarındaki horizontal yolla olduğunu düşündürmektedir. Bundan dolayı, ileride HBV enfeksiyonu yönünden büyük risk altında olduğu göz önünde bulundurularak, bölgemizdeki yeni doğanların rutin olarak aflanmalarının uygun olacağı görülmektedir. Kısayda olgunun yer aldığı bu çalışmanın sonuçları, geniş ölçekli diğer çalışmaları

la desteklenmesini ve bir halk sağlığı sorununun çözümlü için bölgemizin endemik haritasının ivedilikle çıkarılması zorunlu klmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Crumpacker CS. Hepatitis. In: Remington S, Klein OJ (Eds). Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2001; p: 913-41.
2. Hepatitis in pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 174--November 1992. Int J Gynaecol Obstet 1993; 42: 189-98.
3. Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR Recomm Rep 1990; 39: 1-26.
4. Merrill DA, Dubois RS, Kohler PF. Neonatal onset of the hepatitis-associated-antigen carrier state. N Engl J Med 1972; 287: 1280-2.
5. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. The Epidemiology of Hepatitis B. In: Clinics in Liver Disease, Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1999; p: 179-87.
6. Taflıyaran A. HBV enfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Kılçıturgay K, Badur S (Eds). Viral Hepatit 2001. 1st ed., İstanbul, Viral Hepatitle Savaflm Derneği; 2001; p 121-8.
7. Tekeli E. Korunma. In: Kılçıturgay K, Badur S (Eds). Viral Hepatit 2001. 1st ed., İstanbul, Viral Hepatitle Savaflm Derneği; 2001; p: 174-7.
8. Kuru U, Turan O, Kuru N, Sağlam Z, Ceylan Y, Nurluoğlu M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant Turkish women and their families. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 248-51.
9. Mıstık R. Viral Hepatitle Savaflm Derneği Raporu 2000.
10. Kösecik M, Emiroğlu H, Tatlı MM, Koçyiğit A, Ö Erel, Ataf A. fianburfa yöresindeki çocuklarda asemptomatik hepatitis B virüs taflıyıcılığı prevalansı. Türk Pediatri Arflivi 1998; 106-9.
11. dçin E, Dağtekin H, Turhanoğlu A, Ağkan E. Diyarbakır ili krsal kesiminde 10 ve yukarı yaflı gruplarında HBsAg ve anti-HBs dağlığımı. Türk Hij Den Biyol Derg 1990; 47: 154.
12. Mıstık R, Töre O, Kılçıturgay K. Bursa yöresindeki hepatitis B yüzey antijen pozitifliği dağlığım özellikleri. Mikrobiyol Bülteni 1991; 47: 154.
13. Kuru Ü, fianlı S, Türel L, Kuru N, Baflkent A, Ulucaklı Ö. Age specific seroprevalence of hepatitis B virus infection. Turk J Pediatr 1995; 37: 331-8.
14. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975; 292: 771-4.
15. Papaevangelou G, Hoofnagle J, Kremastinou J. Transplacental transmission of hepatitis-B virus by symptom-free chronic carrier mothers. Lancet 1974; 2: 746-8.
16. Aziz MA, Khan G, Khanum T, Siddiqui AR. Transplacental and postnatal transmission of the hepatitis-associated antigen. J Infect Dis 1973; 127: 110-2.
17. Schweitzer IL. Vertical transmission of the hepatitis B surface antigen. Am J Med Sci 1975; 270: 287-91.
18. Van Damme P. Hepatitis B: vaccination programmes in Europe--an update. Vaccine 2001; 19: 2375-9.
19. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet 1983; 2: 1099-102.

Sezaryen Operasyonlarında Fetal Kesici Yaralanmalar

Şahin ZETEROĞLU, H.Güler ŞAHİN, Ramazan SÜRÜCÜ
Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D - VAN

ÖZET

SEZARYEN OPERASYONLARINDA FETAL KESİCİ YARALANMALAR

Amaç: Kliniğimizde yapılan sezaryen operasyonlarında meydana gelen intraoperatif fetal kesici yaralanmaların değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Ocak 1995 - Haziran 2002 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olan 1128 sezaryen operasyonun kayıtları incelendi. Sezaryen endikasyonları ve intraoperatif fetal yaralanmalarla ilgili bilgiler hazırlanmış formlara kaydedildi. İstatistikler SPSS paket programı ve MINITAB programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş, gravida, parite ve gebelik yaşları sırasıyla; 28.24±1.20 yıl, 3.75±0.53, 2.23±0.41 ve 37.74±0.98 hafta olarak saptandı. Sezaryen endikasyonlarının dağılımı ise; fetal distres 275 (%24.37), eski sezaryen 236 (%20.92), ilerlemeyen eylem 187 (%16.57), elektif 137 (%12.14), makat prezentasyon 128 (%11.34), ablatio plasenta veya plasenta previa 99 (%8.77) ve diğer (transvers duruş, kordon sarkması) 66 (%5.85) olarak saptandı. Fetal yaralanma dokuz olguda (%0.79) saptandı. Bunlar sırasıyla; dört olguda skalpta (%0.35), üç olguda gluteal bölgede (%0.26), bir olguda kulak (%0.09) ve bir olguda omuz bölgesinde (%0.09) olmak üzere yüzeysel bisturi kesisi idi. Bir olguya cilt sütürasyonu yapıldı. Üç gluteal kesi olgusunun makat prezentasyon endikasyonu içindeki oranı %2.34 olarak saptandı.

Dikkati çeken nokta bu yaralanmaların tümünün araştırma görevlisi doktorlar tarafından gerçekleştirilen sezaryenlerde olduğu idi.

Sonuç: Sezaryen operasyonlarında fetal yaralanma nadir, ancak olası bir komplikasyondur. Sezaryen doğum planlanan hastalarda operasyon öncesi bu konuda bilgilendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Sezaryen operasyonu, fetal yaralanma

SUMMARY

FETAL LACERATION INJURY AT CESAREAN OPERATIONS

Objective: To evaluate the intraoperative fetal injuries in cesarean operations that were performed in our clinic.

Methods: The medical records of 1128 cesarean operations performed between January 1995 - June 2002 were investigated. Information about cesarean indications and intraoperative fetal injuries were recorded on prepared forms. The SPSS for windows 9.05 and minitab programs were used for statistical analysis.

Results: The mean age, gravidity, parity were 28.24±1.20 years, 3.75±0.53, 2.23±0.41 and 37.74±0.98 weeks, respectively. Cesarean indications were fetal distress 275 (24.37 %), previous cesarean section 236 (20.92%), elective cesarean 137 (12.14%), breech presentation 128 (11.34%), abruption of the placenta or placenta previa 99 (8.77%) and others (transvers lie, cord prolapsus) 66 (5.85%). Fetal injury was diagnosed in 9 (0.79%) cases. These were superficial skin incisions made by the scalpel, on the scalp in 4 (0.35%) cases, on the gluteal area in 3 (0.26%) cases, on the ear in 1 (0.096) cases, on the shoulder in 1 (0.096%) case and the skin was sutured in 1 of the cases.

All of the fetal injuries were seen in the cesarean operations performed by resident doctors.

Conclusion: Fetal injuries in cesarean operations are rare complications. This complication should be included in the preoperative counseling of all patients undergoing caesarean sections.

Key words: Cesarean operation, fetal laceration injury

T oplam sezaryen ile doğum oranı 1970 yılına kadar %3-5 arasında sabit kâbrken, bu oran son 20-30 yıl içerisinde dünya genelinde belirgin

bir flekilde artış göstermiş ve %24.7 oranına ulaşmıştır. Bunların %35 kadârın eski sezaryen nedeni ile yapılan operasyonlar oluşturmakta ve sezaryen sonrası vajinal doğum özendirilerek oran düflürülmeye çalışılmaktadır. Ancak eski oran yakalamak olanaksız görülmektedir (1,2). Sezaryende intraoperatif komplikasyonlar uterin damar yaralanmaları, kanama, mesane, ureter, bağırsak ve fetal yaralanmalar içerir (3-5). Fetal yaralanmaların bir

Yazma Adresi: Dr. Şahin Zeteroğlu

77. Sokak 5/1 — 06510 Emek / Ankara

1-5 Ekim 2002 tarihinde Antalya Belek'te düzenlenen olan II. World Congress of Perinatal Medicine for Developing Countries VIII. Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur

çok tipi rapor edilmifftir ve bunların bazıları kabec olabilmektedir (3). Fetal yaralanmalar vajinal veya sezaryen doğum sırasında ortaya çıkabilirler. Genel insidans %2-7 arasında değifmekte olup, genellikle kendini sınırlayan özelliğedir. En sık ekimozu içeren ezilme tarzında yumuflak doku yaralanmaları, daha çok membranların rüptüre olmuğu olduğu premature vajinal doğumlarda ve sezaryen doğumlarında küçük abdominal veya uterin kesici bade olmaktadır (6,7). Fetal kesici yaralanmalar ise nadir olarak ortaya çıkan ancak sezaryen doğumlara özel yaralanmalardır. Genellikle fetal cilt ile sınırlı kalan ve özellikle uterin kaviteye ilk girifl sırasında oluflan yaralanmalardır (8).

Bu çabıfımda kliniğimizde gerçekleştirilen sezaryen operasyonlarındaki intraoperatif fetal kesici yaralanmaların değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Ocak 1995 - Haziran 2002 tarihleri arasında, çeşitli endikasyonlarla gerçekleştirilmiffl olan 1128 sezaryen operasyonunun kayıtları, retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların sosyo-demografik verileri, sezaryen endikasyonları, yıllara göre dağılımı, operasyon ekibi ve intraoperatif fetal yaralanmalar ile ilgili bilgiler formlara kaydedildi. Tanımlayıcı istatistikler SPSS paket programında yapıldı. Verteks ve non-verteks prezentasyonlu gruplar arasındaki yaralanma oranlarını karşılaştırmak için McNTAB programında Z-oran testi uygulandı.

BULGULAR

1995 yılından 2002 yılının ilk 6 ayını kapsayan zaman dilimi içerisinde kliniğimizde toplam doğum sayısı 5478 olup, bunların 4350 (%79.40) tanesi vajinal yolla, 1128'i (%20.60) sezaryen ile gerçekleştirilmifftir. Toplam sezaryen oranı %20.60 olarak saptandı. Hastaların yaşı, gravida, parite ve gebelik yafları sırasıyla; 28.24±1.20, 3.75±0.53, 2.23±0.41 ve 37.74±0.98 hafta olarak saptandı (Tablo 1).

Sezaryen endikasyonlarının dağılımı sırasıyla; fetal distress 275 (%24.37), eski sezaryen 236 (%20.92), ilerlemeyen eylem 187 (%16.57), elektif 137 (%12.14), makat prezentasyon 128 (%11.34), ablatio plasenta veya plasenta previa 99 (%8.77) ve diğer (transvers duruğu, kordon sarkması) 66 (%5.85) olarak saptandı (Tablo 2). Non-verteks prezentasyonlu toplam hasta sayısı 194 (%17.20), verteks prezentasyonluların sayısı 934 (%82.80) idi.

Toplam doğum sayısı ve sezaryen oranlarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde; 1995 yılında 170 olan toplam doğum sayısının 2001 yılında 1155'e, sezaryen sayısının da 31'den (%18.23) 269'a

Tablo 1. Hastaların Sosyo-Demografik Verileri

Yaş (yıl)	28.24±1.20
Gravida	3.75±0.53
Parite	2.23±0.41
Gebelik yaşı (hafta)	37.74±0.98

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 2. Endikasyonların Dağılımı

Sezaryen Endikasyonu	Sayı (%)
Fetal distress	275 (%24.37)
Eski sezaryen	236 (%20.92)
İlerlemeyen eylem	187 (%16.57)
Elektif	137 (%12.14)
Makat prezentasyon	128 (%11.34)
Ablatio plasenta-Plasenta previa	99 (%8.77),
Diğer*	66 (%5.85)
Toplam	1128 (%20.60)

*Transvers duruğu, kordon sarkması

Tablo 3. Doğum ve Sezaryenlerin Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	Vajinal doğum sayısı	Sezaryen sayısı	Toplam doğum sayısı
1995	139 (%81.77)	31(%18.23)	170
1996	377 (%84.91)	67 (%15.09)	444
1997	476 (%83.80)	92 (%16.20)	568
1998	534 (%84.36)	99 (%15.64)	633
1999	704 (%80.91)	166 (%19.09)	870
2000	796 (%75.52)	258 (%24.48)	1054
2001	886 (%76.70)	269 (%23.30)	1155
2002	737 (%75)	146 (%25)	584
(ilk 6 ay)			
Toplam	4350 (%79.40)	1128 (%20.60)	5478

(%23.30) ulaşıldı, saptandı. 2002 yılı ilk 6 ayı itibarıyla değerlendirildiğinde toplam doğum sayısı 584, sezaryen sayısı 146 (%25.0) idi (Tablo 3).

Fetal yaralanma 9 olguda (%0.79) saptandı. Bunlar sırasıyla; 4 olguda skalpta (%0.35), 3 olguda gluteal bölgede (%0.26), 1 olguda kulak (%0.09) ve 1 olguda omuz bölgesinde (%0.09) idi. Non-verteks prezentasyonlu grupta toplam 4 olguda (%2.06), verteks prezentasyonlu grupta toplam 5 olguda (%0.53) fetal kesici yaralanma saptandı. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte (p=0.145), non-verteks prezentasyonlu grupta yaralanma oranı daha yüksekti. 3 gluteal kesi olgusunun makat prezentasyon endikasyonu içindeki oranı ise %2.34 idi. Fetal kesilerden bir olguya sütürasyon uygulandı.

Dikkati çeken nokta bu yaralanmaların tümünün araştırma görevlisi doktorlar tarafından yapılan operasyonlarda gerçekleşmiffl olması idi.

TARTIŞMA

Sezaryen operasyonları hem anne hem de bebeğin hayatını korumak için yapılmaktadır. Bununla birlikte maternal morbidite ve mortalite oranı, vajinal yolla gerçekleştirilen doğumlara göre daha yüksek olduğundan, endikasyonları yerinde olmalıdır (4).

Pedro A. Poma ve arkadaşları (9), çalışmalarıında toplam 7827 doğum içinde sezaryen oranını 1400 (%17.9) olarak bildirmişlerdir. Bir başka yayında 1994 yılında %20.5 olan (460 / 2239) sezaryen oranının 1997'de %15.5'e (276 / 1777) düştüğünü bildirmiştir (10). Ulusal sezaryen oranımız ile ilgili rakamlar net olarak ortaya konmamıştır. Bölgesel yayınlarda oranın %15 ile %65 arasında değiştiği bildirilmektedir (11-13). Kliniğimizdeki sezaryen oranları ve endikasyonlarının genel olarak literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Wiener JJ ve arkadaşlarının (14) çalışmalarında, fetal kesici yaralanma oranı %1.5 olarak saptanmış olup; insidansı sezaryen tipi, fetal prezentasyon, servikal dilatasyon, membranların sağlam olması ve cerrahın deneyiminden bağımsız olduğu bildirilmiştir Haas DM ve arkadaşlarının (15) çalışmalarında, fetal kesici yaralanma oranı %0.74 olarak saptanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sosyodemografik veriler, sezaryen endikasyonu ve tipi açısından anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ki tüm hastaların sezaryen doğumlarında alt segment transvers uterin kesi kullanılmıştır. Çalışmamızda kesici fetal yaralanma oranı %0.79 olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatür ile uyumlu görünmektedir.

Smith JF ve arkadaşlarının (16) çalışmalarıında kesici yaralanma oranı %1.9 olarak saptanmıştır. Oranın non-verteks prezentasyon endikasyonlu sezaryenlerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada; sezaryende fetal kesici yaralanma oranı %0.4 olarak saptanmış ve baş gelifi döğündeki prezentasyonlarda bu riskin artışı gösterdiği vurgulanmıştır (17). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte non-verteks prezentasyonlu grupta, fetal kesici yaralanma oranı daha yüksek saptanmıştır.

Sezaryen sırasında, abdominal veya uterus kesisinin küçük olması nedeniyle (özellikle prematürlerde) uygulanan fetal müdahaleler, fetal künt travmalara yol açar. Bunların sonucunda özellikle skalpte yumuşak doku zedelenmeleri ve ekimozlar olmaktadır. Bu yüzden operasyon yapıldığı sırada uterin insizyonun yeteri genişlikte olduğundan emin olmak, bu travmaların önlenmesi konusunda büyük önem taşımaktadır (6). Fetal kesici yaralanmaların daha nadir olduğu bildirilmiştir. Kesici yaralanmalar özellikle uterus girifi sırasında, oligo-hidroamnios ve alt segmentin ileri derecede incel-

miş olduğu vakalarda, cerrahın deneyimi ile direkt ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Rodriguez ve arkadaşları (18) yaptıkları çalışmada, ilk uterus kesisini takiben künt olarak insizyon hattını genişletmenin, postoperatif morbiditeyi deşiftirmediğini bildirmişlerdir. Fetusu olan kesici travmaları önlemek amacıyla, uterusu ilk kesi yapıldıktan sonra yanlara künt olarak insizyon hattını genişletmek, mantıklı bir yaklaşım olacaktır (18). Her ne kadar fetal kesiler genellikle çok küçük olsa da, doktorlar ve anne-baba için oldukça üzücü sonuçlar doğurmaktadır. Bu kesilerin büyük bölümüne, steri-strips uygulamak yeterli olmakta, ancak nadirde olsa sütürasyon gerekebilmektedir. Çalışmamızda bir olguda sütürasyon gerekti.

Fetal yaralanmalar konusunda önemli olan bir nokta da cerrahın deneyimidir. Çalışmamızda, tüm fetal yaralanmaların araştırma görevlisi doktorlar tarafından yapılan operasyonlarda ortaya çıktığı saptandı. Her cerrah yaptığı komplikasyonların tipi ve oranını gözden geçirmekle, gelecekte kendini teknik olarak geliştirme fırsatı bulabilir (3).

SONUÇ

Sezaryen operasyonlarında fetal yaralanma nadir ancak olası bir komplikasyondur. Bu komplikasyon akılda tutulmalı ve özellikle risk faktörü bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Sezaryen doğum planlanan hastalarda operasyon öncesi bu konu hakkında da bilgi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Clark SC, Taffel S. Changes in cesarean deliveries in the United States, 1988 and 1993. *Birth* 1995; 22 : 2-7.
2. Rates of cesarean delivery - United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44 : 303-7.
3. Stedman CM, Kline RC. Intraoperative complications and unexpected pathology at the time of cesarean section. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1988; 15 : 745-69.
4. Abbassi H, Aboufalah A, Morsad F, Matar N, Himmi A, Mansouri AE. Maternal complications of cesarean section: retrospective analysis of 3,231 interventions at the Casablanca University Hospital, Morocco *Sante.* 2000; 10 : 419-23.
5. Yao XY. Sequelae in 4122 cases of cesarean section. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1990; 25 : 15-7.
6. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom HD: *Cesarean Delivery and Postpartum Hysterectomy* In *Williams Obstetrics* 21st edition The Mc Graw - Hill Companies, 2001, pp. 537-66.
7. Mangurten H. Birth injuries. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds): *Behrman's Neonatal- Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 4th Edition. St Louis, Mosby: 1987, pp. 317-42.
8. Ishii S, Endo M. Blunt-edged, notched scalpel for cesarean incision. *Obstet Gynecol* 1999; 94 : 469-70.
9. Pedro A. Poma. Effects of obstetrician characteristics on cesarean delivery rates: A community hospital experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 : 1364-72.
10. Poma PA. Effect of departmental policies on cesarean rates. *Obstet Gynecol* 1998; 91 : 1013-8.
11. Seven M, Özyurt O, Karacaoğlu M, Çelikkölen U, Savan K, Yıldırım B. Sezaryen Oranları, Endikasyonları ve Perinatal Morbidite-Mortalite. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4 : 15-9.

12. Ergin A, Bafler , Atay , Kck T, Güngör S, Alpaydın B, Pa-bucu R. GATA Kadın Hastabklar ve Doꝑum Anabilim Da-lında 1991-1994 Döneminde Yapılan Sezaryenlerin Analizi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Bülteni 1995; 37 : 415-20.
13. Kader Eryavuz, Yıldız Pekflen. 1985-1994 Yıllarında Klini-ğimizdeki Sezaryen Olgularının Değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi 1996; 11 : 14-6.
14. Wiener JJ, Westwood J. Fetal lacerations at caesarean secti-on. J Obstet Gynaecol. 2002; 22 : 23-4.
15. Haas DM, Ayres AW. Laceration injury at cesarean section. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002; 11 : 196-8.
16. Smith JF, Hernandez C, Wax JR. Fetal laceration injury at cesarean delivery. Obstet Gynecol. 1997; 90 : 344-6.
17. Aslan H, Maꝑar V, Krk Y, Aꝑar M. Sezaryen Doꝑumlarda Kesici Yaralanma. Jinekoloji ve Obstetrik Der-gisi 2003; 17:115-17.
18. Rodriguez AI, Porter KB, O'Brien WF. Blunt versus sharp expansion of the uterine incision in low segment transver-se cesarean section. Am J Obstet Gynecol 1994; 171 : 1022-25.

İlk Antenatal Muayenede Yapılan Glukoz Tarama Testinin Değeri

Mehmet HARMA, Müge HARMA, Hasan KAFALI, Cevdet ÖKSÜZLER, Nurettin DEMİR
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, - ŞANLIURFA

ÖZET

İLK ANTENATAL MUAYENEDE YAPILAN GLUKOZ TARAMA TESTİNİN DEĞERİ

Amaç: Gebelikte, diyabet taramasında altın standart 50 gr glukoz tarama testidir. Risk faktörü olmayan gebelerde, bu testin ilk antenatal muayenede yapılmasının etkinliğini araştırdık.

Yöntem: Gestasyonel diyabet için risk faktörü olmayan 345 gebe çalışmaya alındı. Olgular trimestr'lerine göre üç gruba ayrıldı ve prospektif olarak değerlendirildi. Olguların tümüne ilk antenatal muayenelerinde 50 gr glukoz tarama testi yapıldı. Test gece açlığını takiben uygulandı. Elli gram oral glukoz alımından sonra 1. saat kan glukoz seviyeleri ölçüldü ve ≥ 140 mg/dL olanlara, 3 saatlik 100 gr oral glukoz tolerans testi yapıldı. Carpenter ve Coustan kriterlerine göre değerlendirilerek, Gestasyonel Diabetes Mellitus'u olanlar saptandı. Her üç grupta gestasyonel diyabet tanı oranları karşılaştırıldı. Kan glukoz düzeyleri, serumda hexokinaz metoduyla ölçüldü. İstatistiksel analizde Student's *t* ve χ^2 testleri kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların 126 (%36.5)'si birinci trimestr (1. grup), 137 (%39.7)'si ikinci trimestr (2. grup), 82 (%23.8)'si üçüncü trimestr (3. grup) gebe idiler. Gruplar arasında maternal yaş, gravida, parite, abortus sayısı açısından fark bulunmadı ($p > 0.05$). Elli gram glukoz tarama testi; 1., 2. ve 3. gruplarda sırasıyla, ortalama 11.0 (8-12), 22.1 (13-28), 32.4 (29-40) gebelik haftalarında yapıldı. Tarama testi toplam 125 (%36.2) gebede yüksek bulundu. Bu olgulara yapılan 3 saatlik 100 gr oral glukoz tolerans testi sonucunda, 19 (%5.5)'unda gestasyonel diyabetes mellitus saptandı. Gestasyonel diyabet tanı oranları 2. ve 3. grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Birinci grupta bu oran düşük olarak bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Elli gram glukoz tarama testi, diyabet yönünden risk faktörü olmayan 2. ve 3. trimestr gebelerin ilk antenatal muayenelerinde güvenle kullanılabilir. İkinci trimestr'de yaklaşık 22. haftada yapılan testin güvenilirliği 24-28. haftalardaki kadar yüksektir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, tarama testi, diyabet taraması

SUMMARY

THE VALUE OF GLUCOSE SCREENING TEST IN THE FIRST ANTENATAL VISIT

Objective: The 50-g glucose challenge test has been the gold standart for screening of diabetes during pregnancy. We evaluated the effectiveness of this test as a screening tool in the first antenatal visit among pregnant women with no risk factors.

Methods: A prospective analysis of 345 pregnant women with no known risk factors for gestational diabetes were undertaken. The subjects were divided into three groups according to their trimesters'. Fifty gram glucose screening test was administred to all of the subjects in their first antenatal visit during overnight fasting. After oral intake of 50 grams glucose first hour blood glucose levels were measured. Those with a 1-h blood glucose value of greater than or equal to 140 mg/dL underwent a 100-g three hour oral glucose tolerance test. Gestational diabetes was based on Carpenter and Coustan criteria. Each of the three groups was matched for gestational diabetes rates. Blood glucose levels were measured by hexokinase method in serum. Statistical analysis was performed using the Student's *t*-test and χ^2 -test. Statistical significance was set at 95% level ($p < 0.05$).

Results: Among the subjects who underwent glucose screening 126 (36.5%) were first trimester (first group), 37 (39.7%) were second trimester (second group) and 82 (23.8%) were third trimester (third group) women. There was no significant difference between the groups in terms of maternal age, gravity, parity and abortion ($p > 0.05$). Screening test was applied to the first, second and third groups on average in the gestational weeks of 11.0 (8-12), 22.1 (13-28) and 32.4 (29-40) respectively. Glucose challenge test was found high in 125 (36.2%) cases in total. Among the 125 women with positive screening test 19 (5.5%) of them was found as gestational diabetic with three hour glucose tolerance test. The rates of gestational diabetes were detected significantly higher in the second and the third groups. However this ratio was low in the first group ($p < 0.05$).

Conclusion: Fifty gram glucose screening test can be used safely in the first antenatal visit of the second and third trimester pregnant women with no risk factor for diabetes. The safety of the test which was administred approximately in 22 weeks is as high as that of 24-28 weeks.

Key words: Cesarean operation, fetal laceration injury

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), "gebelikte baflayan veya ilk kez gebelikte tanımlanan deşiflken fliddette karbohidrat intolerans" olarak tarif edilmektedir (1). GDM'li kadınların sonraki yıllarında, glukoz intolerans riskinde artış olduğu saptanmıştır (2). Bu risk, gebelikten sonraki beş yıl içinde, belirgin olarak açığa çıkmaktadır. On beş ile 28 yaşlık takipleri sonucu, GDM'li kadınların %50'sinin diyabetik olduğu belirlenmiştir (2, 3).

Günümüzde, GDM taramasında 50 gr glukoz tarama testi (50 gr GTT)'nin 24-28. gebelik haftalarında yapılması önerilmektedir (4). Ancak daha erken haftalarda teflis edilerek, erken metabolik kontrolün yarar sorgulanmaktadır (5). Erken tarama ile saptanan GDM'li olgularda hastanın yönetiminin erken yapılmasıyla, maternal ve fetal komplikasyon oranları azaltılabilmektedir (6).

Çalışmamızda risk faktörü olmayan gebelerin ilk antenatal muayenelerinde 50 gr GTT yapıldı. Trimesterlere göre GDM tanısı oranları karşılaştırıldı. Elli gram glukoz tarama testinin etkinliği araştırıldı.

YÖNTEM

Çalışmada, 345 gebe kadın yer aldı. GDM için risk faktörü olanlar çalışmaya dâfl tutuldu. Birinci derece akrabasında diyabet öyküsü, tekrarlayan abortus, makrozomik (>4000 gr) fetus doğumu, intrauterin fetal ölüm öyküsü, konjenital anomalili doğum yapmış olmak ve obezite, risk faktörü olarak kabul edildi. Gebeler, gestasyonel yaşlarına göre birinci trimester (1. grup), ikinci trimester (2. grup) ve üçüncü trimester (3. grup) olarak üç gruba ayrıldı. Her üç gruba, ilk antenatal muayenelerinde 50 gr GTT yapıldı. Test gece açlığına takiben uygulandı. Oral olarak 50 gr glukoz yüklemesinden sonra, 1. saat kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Kan glukozu 140 mg/dL ve üzerinde olanlara 3 saatlik 100 gr oral glukoz tolerans testi (100 gr OGTT) yapıldı. Bu testin sonuçları, Carpenter ve Coustan kriterlerine göre değerlendirildi. Eflk değerleri açlık, 1., 2. ve 3. saatler için sırasıyla 95, 180, 155 ve 140 mg/dL olarak kabul edildi. Bu eflk değerlerin en az iki veya fazlasının yüksek olması durumunda

GDM tanısı konuldu. Gruplar arasında GDM tanısı oranları karşılaştırıldı. Serum glukoz düzeyleri heksokinaz metodu ile, otoanalizör cihazında (Aeroset, Abbott, USA), ticari kit kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde, SPSS 11.03 for Windows programı kullanıldı. Değerler, ortalama±SD olarak verildi. İstatistiksel analizde Student's *t* ve χ^2 testleri uygulandı, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Birinci grupta 126 (%36.5) gebe, ikinci grupta 137 (%39.7) gebe ve üçüncü grupta 82 (%23.8) gebe yer aldı ($p>0.05$). Gebelerin yaşları, gruplara göre sırasıyla ortalama, 23.8 ± 4.3 , 25.2 ± 3.5 , 25.3 ± 3.9 olarak bulundu ($p>0.05$). Olgulara ait diğer demografik bulgular Tablo 1'de gösterilmektedir.

Birinci, ikinci ve üçüncü grup gebelere sırasıyla ortalama, 11.0 (8-12), 22.1 (13-28), 32.4 (29-40) gebelik haftalarında 50 gr GTT yapıldı. Tarama sonucu riskli bulunan olguların 125 (%36.2)'ine, 100 gr OGTT uygulandı ve toplam 19 (%5.5)'unda GDM saptandı. Bu olguların gruplara göre dağılımı sırasıyla, 1 (%0.7), 12 (%8.7) ve 6 (%7.3) idi (Tablo 2). İkinci ve üçüncü gruplar arasında, GDM tanısı oranları yönünden fark saptanmadı ($p>0.05$). Birinci grupta ise GDM tanısı düşük olarak bulundu ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Gebelikte GDM risk grubunu saptamak amacıyla albn standart olarak kullanılan 50 gr GTT, 1940'larda O'Sullivan ve ark. tarafından geliştirilmiştir (7). Günümüzde bütün gebelerin, GDM açısından taraması (universal screening) önerilmektedir (1,8-10).

GDM'nin, %40-66 oranında erken gebelikte belirlendiği bildirilmekle birlikte, ilk antenatal muayenede glukoz tarama testinin yapılması konusunda çelişkili sonuçlar açıklanmıştır (11-14). Meyer ve ark. ile Landon, risk faktörü olanlarda 24 haftadan önce, Monteros ve ark. ise, 24 haftadan

Tablo 1. İlk Antenatal Muayenede 50 gr GTT Yapılan Olguların Demografik Verileri

	Birinci trimester (1. grup, Ort±SD)	İkinci trimester (2. grup, Ort±SD)	Üçüncü trimester (3. grup, Ort±SD)	p
Olgu sayısı (n, %)	126 (36.5)	137 (39.7)	82 (23.8)	AD*
Yaş (yıl)	23.8±4.3	25.2±3.5	25.3±3.9	AD
Gravida	3.4±2.2	3.9±1.9	3.0±2.7	AD
Parite	2.7±2.1	2.6±2.0	2.3±1.9	AD
Abortus	0.7±0.7	1.1±0.9	0.9±0.5	AD

*AD, anlamlı değil

Tablo 2. İlk Antenatal Muayenede Yapılan 50 gr GTT Sonucu Saptanan GDM Olguları

	Birinci trimestr (1. grup)	İkinci trimestr (2. grup)	Üçüncü trimestr (3. grup)	p
Ortalama 50 gr GTT yapılma zamanı (hafta, aralık)	11.0 (8-12)	22.1 (13-28)	32.4 (29-40)	
50 gr GTT ile riskli bulunan olgular (n, %)	12 (%9.5)	75 (%54.7)	38 (%46.3)	0.013*
100 gr OGTT ile GDM saptanan olgular (n, %)	1 (%0.7)	12 (%8.7)	6 (%7.3)	0.770**
				0.021*
				0.589**

* Grup 1 vs. Grup 3

**Grup 2 vs. Grup 3

sonra yapılan taramada pozitif prediktivitenin daha yüksek olduğunu bildirmektedirler (11,15,16). Fedele ve ark., en az bir risk faktörü olan 10-14 haftalık gebelerde yapılan tarama testinde, GDM'yi erken tefhis ettiklerini, Nahum ve ark., 16. hafta taramasının üçüncü trimestr'e göre daha yüksek oranda prediktif olduğunu bildirmektedirler (17,18). Berkowitz ve ark., GDM'li hastaların önemli bir kısmının 24. haftadan önce tanılabileceğini belirtmektedirler (19). Bu bilgiler doğrultusunda biz de risk faktörleri olmayan gebelere, antenatal muayene için ilk başvurularında 50 gr GTT uyguladık. İkinci ve üçüncü trimestr gebeler arasında GDM sıklığının farklı olmadığını (%8.7 vs. %7.3) bulduk ($p>0.05$). Böylelikle ikinci trimestrdeki riskli olgular, klasik tarama periyoduna (24-28 hafta) oranla daha erken (22.1 hafta) saptadık.

Erken baflangıçlı GDM'de maternal ve fetal morbidite ciddi bir sorun olduğu için, taramanın erken yapılması, GDM ile komplike olmuş gebelerin yönetimi için, daha da önemli hale gelmektedir (20). Hiperglisemiye yol açan insülin direnci, üçüncü trimestr'e doğru belirginleşir. Erken taramada yalnızca negatiflik oranları yüksek olduğu için, glukoz intoleransı olan bazı hastalar gözden kaçabilir. Biz de birinci trimestr gebelerde, GDM sıklığının düşük (%0.7) bulduk ($p<0.05$). Ancak bu olgulardan, taraması negatif olanlara, 24-28 haftalar arasında yeniden tarama testi yapılmasının uygun olacağı görülmüştür.

Gebeliğin ileri dönemlerinde glukoz intoleransının ortaya konması daha kolay olmakla beraber, erken tarama yapmak fetüs ve anne için daha yararlıdır (21). Bartha ve ark., erken (18.1 hafta) saptanan GDM'de, geç (33.1 hafta) tespit edilenlere göre daha fazla hipertansiyon, hiperglisemi ve insülin tedavisi gereksinimi olduğunu bildirmektedirler (22). Bu olguların yüksek riskli bir alt grup oluşturduğu, neonatal hipoglisemi ve perinatal ölüm oranlarının artması vurgulanmaktadır. Benzer şekilde Sameshima ve ark., GDM'de LGA (Large for Gestational Age) ve neonatal hipoglisemi oranlarını azaltmak için, 32. haftadan önce iyi glisemi kontrolünün sağlanması gerektiğini bulmuşlardır

(23), Shushan ve ark., ise 34. haftadan önce sağlanamayan iyi bir glisemi kontrolü ile makrozomik ve LGA doğum oranlarında azalma olduğunu bildirmektedirler (24).

Doğum sonrası GDM'li kadınların bir çoğunda glukoz intoleransı normale dönmektedir. Ancak bunların %3-24'ünde postpartum birinci yılda diabetes mellitus saptanır (25-27). Bu nedenle, GDM'li kadınların, postpartum OGTT yapılarak glukoz toleranslarının yeniden sınıflandırılması önerilmektedir (25,28).

Her ne kadar sensitivitesi düşük olsa da, erken taramanın klinik önemi burada ortaya çıkmaktadır. Schaefer-Graf ve ark., 19 haftadan önce GDM tefhisinin, postpartum diabetes mellitus için yüksek risk parametrelerinden birisi olduğunu belirtmektedirler (29). Bartha ve ark., postpartum manifest diabetes mellitus ve anormal glukoz toleransı riskinin, erken baflangıçlı GDM'de belirgin oranda yükseldiğini, geç baflangıçlı GDM'de ise riskin minimal olduğunu göstermişlerdir (30).

Diabetesin tüm formları ile komplike olmuş aneler ve yeni doğanlarında, obstetrik ve neonatal komplikasyonlar daha sık görüldüğü için, GDM'li gebelerin tanı ve tedavilerine önem verilmelidir (31,32). Bu sebeple GDM'nin yönetiminde, zaman önem kazanmaktadır. Tanının erken konularak metabolik kontrole (diyet, insülin) derhal başlanması morbiditeyi azaltması beklenmektedir (33). GDM ne kadar erken saptanırsa, glukoz intoleransının oluşturmaya etkileri de o ölçüde önlenmektedir (34). Diğer yandan tarama testinin geç yapılması tanı oranlarını arttırırken, metabolik kontrol için gerekli olan süreyi kısaltmaktadır.

Çabıfımmızın amaçları arasında olmadığı için erken tarama ile saptadığımız GDM olguların, postpartum tekrar değerlendirmediğimiz. Ancak, gebelikte erken saptanan glukoz intoleransının, kadının ilerideki yaşamında diabetes mellitus için bir risk faktörü olarak kabul edilmesi uygun bir yaklaşımla olacaktır. Ülkemizde farklı bölgelerden yapılan çabıfımlarda GDM sıklığının %1.2 ile %6.5 arasında değiştiği bildirilmiştir (33,35-37). Çabıfımmızda 50 gr GTT pozitifliği ve GDM sıklığının yüksek bulunması, bu

durumun etnik ve coğrafî özelliklerden etkilenebileceğini düşündürebilir. Bu bağlamda genifi ölçekli çabfmlarla bu faktörlerin etkisi irdelenmelidir.

SONUÇ

Elli gram glukoz tarama testi, risk faktörü olmayan gebelerin ilk antenatal muayenelerinde güvenle kullanılabilen etkin, ucuz ve kolay uygulanabilir bir testtir. Testin, ikinci ve üçüncü trimesterlerde GDM sıklığına saptama oranları arasında fark yoktur. İkinci trimester'de 22. haftaya kadar daha erken saptanan riskli olgularda, GDM'nin yönetimi için daha genifi bir zaman aralı kazanılır. İlk trimester'de prediktivitesi düşük olduğu için bu dönemdeki negatif olgularda, testin ikinci trimester'de tekrar uygundur. Ancak ilk trimester'de pozitif test sonuçları, yüksek riskli bir alt gruba dikkat çekmelidir. Bu "erken baflangçb glukoz intoleranslı olan gebe" grubunun, postpartum manifest diabet gelişimi açısından, izlenmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Freinkel N, Gabbe SG, Hadden R. Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 2: 123-6.
- Dornhorst A, Rossi M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 43-8.
- O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 248: 949-53.
- Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2: 197-201.
- Coustan DR. Management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:558-64
- Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 109:41-4.
- O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, et al. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 895-900.
- Gestational diabetes mellitus. American Diabetes Association position statement. *Diabetes Care* 1986; 4: 430-1.
- Freinkel N, Josimovich J. Conference Planning Committee: American Diabetes Association Workshop-Conference on Gestational Diabetes: summary and recommendations. *Diabetes Care* 1980; 3: 499-501.
- Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2: 197-201.
- Meyer WJ, Carbone J, Gauthier DW, Gottmann DA. Early gestational glucose screening and gestational diabetes. *J Reprod Med* 1996; 41: 675-9.
- Super DM, Edelberg SC, Philipson EH, Hertz RH, Kalhan SC. Diagnosis of gestational diabetes in early pregnancy. *Diabetes Care* 1991; 14: 288-94.
- Sacks DA, Abu-Fadil S, Karten GJ, Forsythe AB, Hackett JR. Screening for gestational diabetes with the one-hour 50-g glucose test. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 89-93.
- Lavin JP, Barden TP, Miodovnik M. Clinical experience with a screening program for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 491-4.
- Landon MB. Gestational diabetes mellitus: screening and diagnosis. *Lab Med* 1990; 21: 527.
- Espinosa de los Monteros A, Parra A, Carino N, Ramirez A. The reproducibility of the 50-g, 1-hour glucose screen for diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 515-8.
- Fedele D, Lapolla A. A protocol of screening of gestational diabetes mellitus. *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33: 383-7.
- Nahum GG, Wilson SB, Stanislaw H. Early-pregnancy glucose screening for gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2002; 47: 656-62.
- Berkowitz GS, Roman SH, Lapinski RH, Alvarez M. Maternal characteristics, neonatal outcome, and the time of diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 976-82.
- Koç A. Fetal makrozomi. *Perinatoloji* 1993; 1: 95-100.
- Mungan MT, Büyükaşım Ü. Gebeliğe bağb gelişen glukoz intolerans. *T Klin Jineköl Obst* 1992; 2: 158-62.
- Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 346-50.
- Sameshima H, Kamitomo M, Kajiya S, Kai M, Furukawa S, Ikenoue S. Early glycemic control reduces large-for-gestational-age infants in 250 Japanese gestational diabetes pregnancies. *Am J Perinatol* 2000; 17: 371-6.
- Shushan A, Ezra Y, Samueloff A. Early treatment of gestational diabetes reduces the rate of fetal macrosomia. *Am J Perinatol* 1997; 14: 253-6.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 29: 1039-57.
- Catalano PM, Bernstein I, Wolfe R. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1255-62.
- Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 93-8.
- Karanfil C, Maral ç, Kocabafı H, Egeli D, Babk E. Perinatal morbidite ve mortalitede latent Diabet respitine yönelik Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT). *T Klin Jineköl Obst* 1993; 3; 17-20.
- Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 18: 751-6.
- Bartha JL, Martinez-del-Fresno P, Comino-Delgado R. Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 965-70.
- Ersanlı ZO, Damcı T, İkova H, İfen C, Haobekiroğlu M, Özyazar M, ve ark. Fetal makrosomisi olan Gestasyonel Diabetes Mellitus olgularında lipid metabolizması değifliklikleri. *Jinekoloji ve Obstetrik* 1997; 11: 154-8.
- Çrpan AA, Özel M, Doğanay M. Gestasyonel ve pregestasyonel diabette fetomaternal ve neonatal karakteristiklerin ve takiplerin diabetik olmayan gebeler ile karşılaştırılması. *T Klin Jineköl Obst* 2002; 12: 121-5.
- Bayhan G, Bahçeci M, Yabıkaya A, Yayla M, Erden AC. Diabetes Mellitus in pregnancy and perinatal outcome. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2000; 6: 99-103.
- İfen C, Madazlı R, Uludağ S, Ocak V. Gebelik Diabeti. *Perinatoloji* 1993; 1: 118-21.
- Gokcel A, Bagis T, Killicadag EB, Tarim E, Guvener N. Comparison of the criteria for gestational diabetes mellitus by NDDG and Carpenter and Coustan, and the outcomes of pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25: 357-61.
- Erem C, Cihanyurdu N, Deger O, Karahan C, Can G, Telatar M. Screening for gestational diabetes mellitus in northeastern Turkey (Trabzon City). *Eur J Epidemiol.* 2003; 18: 39-43.
- Cetin M, Cetin A. Time-dependent gestational diabetes screening values. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 56: 257-61.

Preterm Eylemlerde Nifedipin ile Ritodrin Tedavisinin Karşılaştırılması

H.Güler ŞAHİN, Şahin ZETEROĞLU, Mansur KAMACI, Ramazan SÜRÜCÜ, İhsan KAHRAMANOĞLU
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. - VAN

ÖZET

PRETERM EYLEMLERDE NİFEDİPİN İLE RİTODRİN TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada bir kalsiyum kanal blokleri olan nifedipin ile beta-adrenerjik agonist olan ritodrinin preterm eylem tedavisindeki etkinliklerinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma randomize prospektif olarak planlandı. Şubat 1999- Nisan 2002 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören preterm eylem tanısı almış 60 olgu değerlendirildi. 30 olguya (grup1) Nifedipin (Nidilat 10 mg kapsül, Doğu İlaç®), diğer 30 olguya (grup2) ise İV Ritodrin (Prepar 50 mg ampül Eczacıbaşı®) tedavisi uygulandı. Doğumun 37.haftaya kadar önlenebildiği olgular mutlak başarılı, 48 saatten fazla zaman kazanılan ancak 37.haftaya ulaşamayan olgular rölatif başarılı ve 48 saatten daha az zaman kazanılan olgular da ise tedavi başarısız kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, gravida, parite, bishops skorları açısından anlamlı fark yoktu. Birinci grupta mutlak başarı, rölatif başarı ve başarısızlık oranları sırasıyla; 20 (%66.70), 5 (%16.70) ve 5(%16.70) olarak saptanırken, aynı değerler ikinci grupta sırasıyla 16 (%53.30), 6(%20) ve 8 (%26.70) olarak saptandı. Tedavi ile kazanılan gün ise birinci ve ikinci grupta sırasıyla; 23.66±21.15 ve 16.83±14.83 gün olarak tespit edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, tedavi başarısı ve kazanılan gün sayısı birinci grupta daha yüksekti. Yan etkiler ikinci grupta daha fazla gözlemlendi.

Sonuç: Nifedipin hem kullanım kolaylığı açısından hem de yan etkilerinin daha az olması nedeniyle preterm eylem tedavisinde, ritodrin yerine kullanılabilecek iyi bir alternatiftir.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem, nifedipin, ritodrin.

SUMMARY

COMPARISON OF NIFEDIPINE AND RITODRINE IN THE TREATMENT OF PRETERM LABOR

Objective: Comparison of efficacy and side-effects of nifedipine, a calcium channel blocker and ritodrine, a beta-adrenergic agonist in treatment of preterm labor is aimed.

Materials and Methods: The study was prospectively randomized. Between February-1999 and April-2002, 60 subjects diagnosed as preterm labor and treated as inpatients in our clinic were included. Nifedipine (Nidilat 10 mg capsul, Doğu İlaç) was given to 30 cases (group 1), the other 30 cases (group 2) were treated with intravenous Ritodrine (Pre-par 50 mg ampul, Eczacıbaşı).

Cases whose delivery is prevented until 37th week were regarded as absolute success, more than 48 hours prolongation of pregnancy when it didn't reach 37th week was described as relatively successful and if delay of delivery was less than 48 hours the treatment was accepted as failed.

Results: There were no significant differences between mean age, gravidity, parity and Bishop scores of the two groups. In the first group, the absolute success, relative success and failure rates were 20(%66.70), 5(%16.70), 5(%16.70) respectively. The same rates were determined as 16(%53.30), 6(%20) and 8(%26.70) respectively in the second group. The number of days gained by treatment in the first and second group was 23.66±21.15 and 16.83 ±14.83 respectively. Despite the difference was not statistically significant, the absolute success rate of the treatment and the number of days gained were higher in the first group. More side effects were observed in the second group.

Conclusion: Nifedipine is a good alternative to Ritodrine in the treatment of preterm labor because of both its easy-usage and less side effects.

Key words: Preterm labor, nifedipin, ritodrin.

Preterm eylem gebeliğin 36. haftasından önce uterus kontraksiyonlarının başlaması olarak tanımlanır. Preterm eylem diyebilmek için; kasılmalar düzenli olmalı, 20 dakikada en az 3 ayrı kontraksiyon gelmeli, 30 saniyeden uzun sürmeli ve ağrı uyandırmalıdır. Ağrılar gittikçe artan servikal silinme ve açılmaya yol açmalı ve membranlar sağlam olmalıdır (1). İnsidans %9 - %10 olarak bildirilmektedir (2).

Prematür doğumlar hala neonatal ölümlerin en önemli sebebi olmaya devam etmektedir. Son yapılan araştırmalar preterm doğumların neonatal ölümlerin %69-83'üne sebep olduğunu ortaya koymuştur (3). Doğum ağırlığı azaldıkça mortalite artar. Mortalitenin en önemli nedenleri, yeni doğan respiratuar distress sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve infeksiyonlardır (4). Ayrıca prematür ve immatür infantlar özel bakım ve donanım ihtiyacı göstermeleri nedeniyle, ekonomik bir yüke de neden olmaktadır. Prematüreliliğin kısa ve uzun dönemde ortaya çıkardığı problemler erken doğumun önlenmesini gerekli kılmakta olup bu amaç için araştırmacılar yoğun bir çaba içerisinde ve birçok farmakolojik ajan üzerinde çalışmalar yapılmıştır (5-9). Preterm eylemin nedeni günümüzde tam olarak saptanamamıştır. Maternal, plasental, çevresel, medikal ve irksal birçok neden suçlanmaktadır.

Günümüzde preterm eylem inhibisyonu için; Beta adrenerjik agonistler (terbütalin ve ritodrin gibi), nifedipin, magnezyum tuzları, indometazin, progesteron, etanol ve son yıllarda da oksitosin reseptör antagonistleri (atosiban) kullanılmaktadır (6-7,10-17). Yatak istirahati, sedasyon ve hidrasyon gibi ilaçsız tedavi yöntemleri tek başına veya ilaç tedavisi ile birlikte kullanılmaktadır. Food and Drug Administration (FDA) 1980 yılında Ritodrin için preterm eylem tedavisinde kullanım onayı vermiştir. Bazı çalışmalar ise ritodrinin bu konuda yeterli kadar etkili olmadığını bildirmektedir (10,18). Ritodrin kullanımı sırasında sıklıkla çarpıntı, tremor, flushing, bulantı ve kusma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Kardiyak aritmi, kan basıncı değişiklikleri ve pulmoner ödeme yol açarak bazen letal olabilmektedir. (19,20)

Nifedipin bir kalsiyum kanal blokeri olup, oral uygulamadan 20 dakika, sublingual uygulamadan sonra ise 3-5 dakika içinde etkisi başlar. Bir saatte plazma tepe konsantrasyonuna ulaşır. Yarılma ömrü 2-3 saattir. Nifedipin uterus kasında relaksasyona, arteriollerinde de vasodilatasyona sebep olur. Uterus bazal tonusunu düşürür. Birkaç non randomize ve randomize çalışma sonucunda nifedipinin preterm eylemi efektif olarak süprese ettiği ve anne ile fetusta yan etkilerinin minimal olduğu saptanmıştır(21-24).

Çalışmamızda, nifedipin ile ritodrin'in preterm eylem tedavisindeki etkinliklerinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde randomize prospektif olarak planlandı. Şubat 1999-Nisan 2002 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak takip ve tedavileri yapılan preterm eylem tanısı almış 60 olgu çalışmaya alındı.

Preterm eylem kriteri olarak; 24. ile 36. gebelik haftasında (son adet tarihine göre hesaplanan ve/veya ultrasonografi ile saptanan), 20 dakikada en az 3 tane ve her biri 30 saniyeden uzun süren kontraksiyonların varlığı kabul edildi. Muayenede servikal açıklığı 4 cm ve silinmesi %80'den fazla olanlar, membranları rüptüre olanlar çalışmaya alınmadı. Diğer dışlama kriterleri; çoğul gebelikler, koryoamniyonit, majör konjenital anomalili fetus, klinik olarak ablasyo plasenta, annede diabetes mellitus, hipertiroidi, kardiyovasküler hastalık ve ağır preeklampsi varlığı idi. Preterm eylem tanısı konulan olgular; monitörize edilerek uterus kontraksiyonları ve fetal kardiyak aktivite gözlem altına alındı. Önce yatak istirahati uygulandı ve 2000 cc %5 Dextroz ile 120 dakika süreyle hidrate edildi. Aynı zamanda 10 mg diazem intramusküler (İM) uygulanarak sedasyon sağlandı. Bu uygulamaya yanıt alınamayan hastalarda ise tesadüfi sayılar tablosuyla randomize olarak iki farklı tedavi protokolünden biri olgu sırasına göre uygulandı.

Nifedipin kullanım protokolü şöyle idi (grup 1): İlk 1 saat içinde 15 dakikada bir 10 mg kapsül sublingual olarak başlandı ve 4 saatte bir 10 mg kapsül ile devam edildi. Kontraksiyonlar durduktan sonrada tedavi bir hafta süreyle uygulandı. Ritodrin kullanım protokolü şöyle idi (grup 2): İki ampül prepar 1000 cc %5 Dekstroza konuldu. Tedaviye 0.05 mg/dakika (10 damla/dak.) dozla başlandı ve kontraksiyonlar durana kadar her 15 dakikada bir 0.05 mg artırılarak infüzyona devam edildi. Maternal taşikardi gözleendiğinde (maternal nabız>140/dk.) infüzyon hızı bir önceki doza düşürüldü. Uterus kontraksiyonlarının durduğu dozla infüzyona 12 saat devam edildi. İntravenöz (İV) ritodrin kesilmeden 30 dakika önce 1 tablet prepar(10mg) oral verildi ve 12.saatte İV ritodrin kesilerek, oral preparata standart olarak iki saatte (12x1 tablet) bir devam edildi. Bu doz ile kontraksiyonları durmayanlarda tekrar İV preparata geçildi. Oral ritodrine geçilenlerde 24 saat sonra hala kontraksiyonlar yok ise azaltılarak kesildi.

Doğumun 37.haftaya kadar önlenebildiği olgular mutlak başarılı, 48 saatten fazla zaman kazanılan ancak 37.haftaya ulaşamayan olgular rölatif

başarılı ve 48 saatten daha az zaman kazanılan olgular da ise tedavi başarısız kabul edildi.

Hastaların hepsinde rutin hemogram ve biyokimyasal testler çalışıldı.

Tedavi sırasında hastaların tümüne fetal monitörizasyon uygulandı, hastaların vital bulguları yakından takip edildi. Hastaların sosyo-demografik verileri, fizik ve pelvik muayene bulguları (Bishops skorları), laboratuvar verileri, tedavi sonuçları ve gelişen yan etkiler hazırlanmış olan formlara kaydedildi.

Çalışmanın sonunda tedavileri Nifedipin (Nidilat 10 mg kapsül, Doğu İlaç®) ile yapılan 30 olgu (grup 1) ile İV Ritodrin (Prepar 50 mg ampül Eczacıbaşı®) kullanılan 30 olgu (grup 2) tedavi başarısı ve yan etkiler açısından karşılaştırıldı.

İstatiksel analizler SPSS 11.0 paket program kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Grup Student T test ve Mann Whitney-U testleri kullanıldı.

BULGULAR

Grupların yaş, gravida, parite ve gebelik yaşları sırasıyla birinci grupta; 25.63±6.63 (yıl), 2.93±2.21, 1.50±1.94 ve 32.10±2.74 hafta iken ikinci grupta 26.40±6.30 (yıl), 3.50±2.86, 1.90±2.55 ve 32.11±2.03 hafta olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Gruplar arasında Bishops skorları açısından da anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grubun hemogram ve biyokimyasal tetkik sonuçları normal sınırlar içerisindeydi ve aralarında anlamlı fark yoktu.

Birinci grupta mutlak başarı, rölatif başarı ve başarısızlık oranları sırasıyla; 20 olguda (%66.70), 5 olguda (%16.70) ve 5 olguda (%16.70) olarak saptanırken, aynı değerler ikinci grupta sırasıyla; 16 olguda (%53.30), 6 olguda (%20) ve 8 olguda (%26.70) olarak saptandı. Tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen birinci grupta mutlak başarı oranı daha yüksek ve başarısızlık oranı ise daha düşük olarak saptandı (Tablo 2).

Tedavi ile kazanılan gün ise birinci ve ikinci grupta sırasıyla; 23.66±21.15 ve 16.83±14.83 gün olarak tespit edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte kazanılan gün sayısı birinci grupta daha yüksekti (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

	Grup 1 (Mean ± sd)	Grup 2 (Mean ± sd)	P
Yaş (yıl)	25.63±6.63	26.40±6.30	0.648
Gravida	2.93±2.21	3.50±2.86	0.414
Parite	1.50±1.94	1.90±2.55	0.689
Gebelik yaşı (hafta)	32.10±2.74	32.11±2.03	0.983

Tablo 2. Tedavide Başarı Göstergeleri

	Grup 1 n - %	Grup 2 n - %	P
Mutlak başarı	20/30 - 66.70	16/30 - 53.30	0.273
Rölatif başarı	5/30 - 16.70	6/30 - 20	0.455
Başarısızlık	5/30 - 16.70	8/30 - 26.70	0.210
Kazanılan gün	23.66±21.15	16.83±14.83	0.265

Yan etkilerin dağılımı; birinci grupta baş ağrısı 10 olguda (%33.33), flushing 3 olguda (%9.9) ve hipotansiyon 2 olguda (%6.66) saptandı. İkinci grupta çarpıntı 12 olguda (%40.0), bulantı 5 olguda (%16.66), baş ağrısı 7 olguda (% 23.33), fetal taşikardi 4 olguda (%13.33) ve tremor 6 olguda (%20) saptandı. (P=0.171)

TARTIŞMA

Son 40 yıldır birçok farmakolojik ajan tek başına veya birlikte tokoliz amacı ile kullanılmıştır. Hastaların yaklaşık %30'unda hiçbir tedavi yapılmadan uterus kontraksiyonları kaybolabilmektedir (25). Çalışmamızda bu tip vakaları ayırt edebilmesi amacıyla başlangıç olarak hidrasyon ve sedasyon uygulanmıştır.

Kanada'da ritodrin ile yapılan bir çalışmada (708 vakalık) doğumun 27.8±1.6 gün geciktirebildiği saptanmıştır (26).

Papatsoni DNM ve arkadaşları (27), nifedipin ile ritodrinin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında kazanılan gün sayısını sırasıyla, 39.2 ve 22.1 olarak saptamışlardır (p<0.05). Steroid uygulamasıyla fetal akciğer maturasyonu için gerekli 48 saatlik süre baz alındığında başarı oranları nifedipin uygulanan grupta %77.9 ve ritodrin grubunda ise %62.8 olarak tespit edilmiştir. Nifedipin ile ritodrin karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda, tokolitik etkinliğin benzer olduğu ancak yan etkilerin ritodrin kullanılanlarda daha fazla olduğu belirtilmektedir (9,22,28). Çalışmamızda kazanılan gün ve steroid etkinliği için gerekli 48 saat süre göz önüne alındığında (başarı oranı) sırasıyla; nifedipin grubunda 23.66±21.15 gün ve %83.4, ritodrin grubunda ise 16.83±14.83 gün ve %73.3 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ritodrin grubunda yan etkiler daha fazla görülmüş ancak tedaviyi bıraktıracak şiddette bir olumsuzluk gözlenmemiştir. Sonuçlarımız genel olarak uyumludur.

Aydemir ve arkadaşlarının (29), 41 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, kazanılan gün sayısı nifedipin grubunda 33, ritodrin grubunda ise 23 gün olarak saptanmış ve nifedipinin doğum ağrılarını önlemede ritodrin'den daha üstün olduğu vurgulanmıştır.

Tekin ve arkadaşlarının (30) 32 olguya oral yoldan nifedipin, 34 olguya İV ritodrin vererek yaptık-

ları çalışmada, nifedipin ile ritodrinin tokolitik başarı oranları sırasıyla; %65.6 ve %85.2, kazanılan gün sayısı 16.6±4.6 ve 23.4±3.4 gün olarak saptanmıştır

Yapılan bir çalışmada nifedipin ile ritodrin arasında etkinlik açısından anlamlı fark saptanmamış ancak ritodrinde yan etkilerin daha fazla olduğu, doğumun ortalama 12-14 gün geciktirilebildiği ifade edilerek, başarı oranı %80-100 olarak verilmiştir (31). Nifedipin ile tokoliz yapılan 102 hastada gebelik süresi ortalama 4.9 hafta uzatılabilmektedir (20). Bir başka çalışmada ise nifedipin, ritodrin ve plasebo ile karşılaştırılmış, doğumun 48 saatten fazla geciktirilmesi nifedipinde %75, ritodrinde %45, plaseboda ise %29 olarak saptanmıştır (32). MgSO₄, ritodrin, terbutalin ve nifedipinin karşılaştırıldığı bir çalışmada preterm eylemin baskılanmasında nifedipinin diğerlerinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (33). J.A. Garcia Velasco ve arkadaşlarının çalışmalarında (31); doğumun 48 saat geciktirilmesi nifedipin ile %88.46 ve ritodrinle %92.31 olarak gerçekleşmiş ancak nifedipin grubunda maternal yan etkiler daha nadir ve daha az şiddetli olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonunda nifedipinin ritodrinle kıyaslanacak değerlerde bir tokolitik ajan olduğu, daha iyi tolere edilebildiği ve diğer tokolitik ajanlar kadar etkin olduğu vurgusu yapılmıştır. Ritodrin ile hastalarda gözlenen yan etkiler; sinirlilik (%96), tremor (%96), çarpıntı (%92.3), baş ağrısı (%42.3), göğüs ağrısı (%30.76), baş dönmesi (%30.76) oranında görülmüştür. Çalışmamızda; ni-dilat grubunda baş ağrısı %33.33, flushing %9.9 ve hipotansiyon %6.66, ritodrin grubunda ise çarpıntı %40.0, bulantı %16.66, baş ağrısı % 23.33 ve fetal taşikardi %13.33 oranında saptandı.

Tsatsaris ve ark.larının yaptığı bir meta analizde (34) doğum eylemini 48 saat geciktirmede, nifedipinin beta adrenerjik ajanlara göre daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Ritodrinin potansiyel olarak şiddetli yan etkileri olduğu ve çok sayıda kontrendikasyonları olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (26,35). Bu ilaçların kullanımındaki en ciddi yan etki, hastaların 1/350'si ile 1/400'ü arasında görülen ve maternal ölüm ile sonuçlanabilen pulmoner ödemdir (20,36). Literatürde betamimetik tokolitiklerin kullanımı ile ilişkili 25'ten fazla maternal ölüm bildirilmiştir (36). Çalışmamızda herhangi bir ciddi yan etki gözlenmemiştir.

SONUÇ

Çalışmalar nifedipinin preterm eylem tedavisindeki etkinliğini ortaya koymuştur. Dünyada preterm eylem tedavisinde sıklıkla tercih edilen ritodrinin kullanımına bağlı yan etkiler (maternal ölüm, miyokardial iskemi, hipotansiyon, taşikardi, pul-

moner ödem, glukoz, laktik asit insülin, potasyum düzeylerinde değişimler) göz önüne alındığında bu ilacın kullanımında daha tutucu davranmak gerek-tiği ortaya çıkmaktadır. Nifedipinin yan etki profili çok geniş olmayıp çalışmamızda da ne fetal ne de maternal önemli bir yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; nifedipin etkinlik, kullanım kolaylığı, yüksek hasta uyumu, maliyet ve potansiyel yan etkilerinin azlığı nedeniyle preterm eylem tedavisinde ritodrine iyi bir alternatiftir.

KAYNAKLAR

1. James R, Philip J, Charles B, William N. Preterm Lab Danforth's Obstetrics and Gynecology, 6th ed. Lippincott Company, 1990: 17,335-350
2. Creasy RK. Preterm Birth prevention: where are we? Am J of Obstet Gynecol 1993; 1223-1230
3. Keirse M. New Perspectives for the Effective Treatment of Preterm Labor. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:618-628
4. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care center in the United States, 1983 trough 1986. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:1629
5. Papke KR. Management of preterm labor and prevention premature delivery. Nurs-Clin-North-Am 1993 Jun; 28:279-288
6. Leven KJ, Little BB, Cunningham FG. The national imp of ritodrine hydrochloride for inhibition of preterm lab. Obstet Gynecol 1990 Jul; 76(1): 12-15
7. Pomini F, De Carolis S, Ferrazzani S, De-Santis L, Cardu B, Caruso A. Continuous subcutaneous administration terbutaline in the therapy of threatening premature lab. Minevra - Ginecol. 1993; 45 (1-2):57-63
8. Martin RW, Martin JN Jr, Pryor JA, Gadd DK, Weiser WL, Morrison JC. Comparison of oral ritodrine and magnesium gluconate for ambulatory tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1440-1445
9. Ferguson JE 2d, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1990;163: 105-111
10. Schiff E, Sivan E, Terr S, Dulitzky M, Friedman Mashiac S , Sibai BM. Currently recommended oral r mens for ritodrine tocolysis result in extremely low pla levels. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:1059-1066
11. Utter GO, Dooley SL, Tamura RK, Socol ML. Awaiting vical change for the diagnosis of preterm labor does compromise the efficacy of ritodrine tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:882-886
12. Ghirarrdini G. Long term threatment with nifedipine retard to suppress preterm labour. Clin-Exp Qbset Gynecol 1991; 18(1): 35-37
13. Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor : a randomized study. Am J Obstet Gynecol 1993;169 (4): 960-964
14. Ro UK, Pan S. Use of calcium antagonist (nifedipine) in pre-mature labor. J indian Med Assoc 1993;91(1):8-10
15. Travis BE, Mc Cullough JM. Pharmacotherapy of preterm labor. Pharmatherapy 1993; 13 (1) :28-36
16. Weerakul W, Chittacharoen A, Suthutvoravut S. Nifedipine versus Terbutaline in Management of Preterm Labor. Int J of Gynecology and Obsterics 2002;76:311-313
17. Kaga N. Repeated administration of lowe dos lipopolysaccharide induces preterm delivery in mice: A mdel for human preterm parturition and for assessment of the therapeutic

- ability of drugs against preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:754-759
18. Lye SJ, Dayes BA, Freitag CL, Brooks J, Casper RF. Failure of ritodrine to prevent preterm labor in the sheep. *Am J - Obstet Gynecol* 1992; 165 (5): 1399-1408
 19. Hawker FC. Pulmonary oedema associated with betasympathomimetic treatment of premature labor. *Anaesth Intensive Care* 1984;12:143-151
 20. Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral betasympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:1-6
 21. Ulmsten U. Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. *Arch Gynecol* 1984;236:69-72
 22. Kupferminc M, Lessing JB, Yaron Y, Peyser MR. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1090-1094
 23. Ferguson JE, Dyson DC, Holbrook HR, et al. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:788-795
 24. Ulmsten U, Andersson K, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* 1980;229:1-5
 25. Kenneth H, Gby MD, Elly M-J, Xenakis MD, and Carl J, Paverstein MD. San Antonio, Texas *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1247-1259
 26. The Canadian Preterm Labor Investigator's Group. The treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *N England J Med* 1992; 327:308-312
 27. Papatsonis DNM, Van Geijn HP, Ader JH, Lanfe FM, Blaker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230-234
 28. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 1990;35:649-653
 29. Aydemir V, Bozkaya H, Ulusay M ve ark. Tokolizde Nifedipin ve Ritodrin kullanımı. *Medikal Kadın Doğum Dergisi*. 1993;8(4):230
 30. Tekin B, Şener T, İnan M, Hassa H, Yıldırım A, Şahin F. Preterm Eylem Tedavisinde Nifedipinin Yeri. *Perinatoloji Dergisi*. 1994;2(3):140
 31. Garcia-Velasco J.A., Gonzalez A, Gonzalez A. Prospective randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *International Federation of Gynecology and Obstetrics* 1998;61:239-244
 32. Csapo AI. Deactivation of the uterus during normal and premature labor at the calcium antagonist nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143-148
 33. Saade G.R. In Vitro Comparison of Four Tocolytic Agents, Alone and in Combination. *Obstet Gynecol* 1994;84:374-378
 34. V. Tsatratis V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis nifedipine or beta adrenergic agonists : a meta analysis. *Obstetrics Gynecology* 2001;97:840-847
 35. Leveno K, Cunningham F, Beta-adrenergic agonists for preterm labor. *N Engl J Med* 1992; 327: 349-351
 36. Besinger R, Lannuci T. Tocolytic therapy. In: M.G. Elder, R.F. Lamont and R. Romero, Editors, *Preterm labor*, Churchill Livingstone, New York 1997; pp. 243-297

Ondokuz Haftalık Gebelikte Adneksiyal Kitle Torsiyonu

Başak BAKSU, İnci DAVAS, Atıf AKYOL, Ahmet VAROLAN, Ali YAZGAN, Eser AĞAR
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği - İSTANBUL

ÖZET

ONDOKUZ HAFTALIK GEBELİKTE ADNEKSİYAL KİTLE TORSİYONU: BİR OLGU SUNUMU

Ultrasonografinin rutin olarak obstetrik muayenenin bir parçası olmasından sonra gebelikte saptanan adneksiyel kitle oranı da artmıştır. Gebelik sırasında abdominal girişimin komplikasyonları da göz önüne alındığında gebelikte adneksiyel kitleye yaklaşım için uygun protokoller hazırlanmalıdır. Yirmibeş yaşında, 19 haftalık gebeliği sırasında, düzenli takiplere gitmesine rağmen acil olarak adneksiyel kitle torsiyonu nedeniyle opere edilen olgunun patoloji sonucu müsinöz kistadenom bulundu. Obstetrik ultrasonografi muayenesinde adneksler mutlaka değerlendirilmeli, gebelerde abdominal cerrahi endikasyonları çok dikkatle konulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Adneksiyel kitle, Torsiyon, Ultrasonografi

SUMMARY

TORSION OF AN ADNEXAL MASS IN A 19-WEEKS PREGNANT WOMAN: A CASE REPORT

Since the ultrasonographic evaluation of the fetus has become a routine component of obstetric care, the incidence of adnexal masses diagnosed during pregnancy has increased. Obstetricians should establish protocols for the appropriate management of adnexal masses during pregnancy.

Observation: Twentyfive-year-old multigravid patient was admitted with complaints of nausea, vomiting and abdominal pain at the 19th week of pregnant. She was operated due to torsion of an adnexal mass. The pathological report was mucinous cystadenoma.

Conclusion: The basic obstetric ultrasonographic examination should include the uterus and adnexa in all trimesters and the indications for an abdominal surgery during pregnancy must be made with meticulous attention.

Key words: Pregnancy, Adnexal mass, Torsion, Ultrasonography

Teknolojik gelişmelere paralel olarak 1990'lardan başlayarak ultrasonografik muayene, obstetrik takibin bir parçası olmuştur. Ultrasonografi (USG) ile önceden palpe edilemeyen adneksiyel kitleler saptanıp ölçülebilmektedir. 'The American Institute of Ultrasound in Medicine' ve 'The American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Ultrasonography'nin 1985'te aldığı ortak karar ile uterus ve adneksleri de kapsayan pelvik görüntüleme, temel obstetrik ultrasonografik incelemeye dahil edilmiştir (1). İkinci ve üçüncü trimesterde tüm zorluklara rağmen overler görüntülenmeye çalışılmaktadır.

Gebelikte adneksiyel kitle insidansı 1/81 ile 1/8000 arasında değişir (2). Rakamlar arası bu fark, klinik olarak ciddi olan kitlenin tanımı, tanı yöntemi ve çalışılan popülasyona göre değişir. Obstetrik USG'deki gelişmelerle saptanan overyan kitle oranı da artmıştır. Nelson ve arkadaşları ultrason incelemesinde %1 gebede adneksiyel kitle saptamıştır

(3). Bunların çoğunluğu korpus luteum, teka lutein kistleri gibi fonksiyonel kistlerdir ve %95'i 16. gebelik haftasından sonra geriler (4,5).

Gebelikte adneksiyel kitleye yaklaşımda asıl zorluk, persiste eden kitleye yaklaşımdır. Önceki bu hastalara çoğunlukla ikinci trimesterde cerrahi müdahale uygulanmaktaydı. Bunun da yanı sıra ilk trimesterde abortus, üçüncü trimesterde ise prematür doğum riskleri olması ve malignite flüphanesini ekarte etmeyi (2). Ancak son yıllarda birinci veya ikinci trimesterde cerrahi yaklaşımın fetal kayıp, erken doğum veya teratojenite riski ile ciddi bir birlikteliği olmadığına dair yayınlar da vardır (6). Yine de abdominal cerrahinin çok ciddi fiziksel ve duygusal strese neden olduğu ve gebeliğe bağlı komplikasyonları arttırdığı kanısındaki yaygındır (5). Cerrahi teknik ve USG'deki ilerlemeler göz önüne alındığında tüm adneksiyel kitlesi olan gebelerde cerrahi müdahaleyi sorgulamak gerekmektedir.

Ondokuzuncu gebelik haftasında acil olarak over torsiyonu nedeniyle opere ettiğimiz bu olgu sunumuyla obstetrik USG'de tüm trimesterlerde adnekslerin değerlendirilmeye çalışılmasının ve ad-

neksiyel kitleye yaklaşımda cerrahi endikasyonların önemini vurgulamak istedik.

OLGU

Yirmibeş yaşında, G3P2 olan hasta acil olarak kliniğimize 2 gün önce baflayan bulantı, 1 gece önce baflayan kusma, karın ağrısı ve sol kasık ağrısı şikayetleri ile baflıyordu. Hastanın son adet tarihi ile uyumlu tekiz, canlı, 19 haftalık gebeliği mevcuttu (Bipariyetal Çap: 44mm, Femur Uzunluğu: 31.4mm, Karın Çevresi: 144 mm, plasenta ön duvarda: Grade1, Amniotik Sıvı indeksi: normal). Kardiyotokografide kontraksiyonları olmayan hastanın muayenesinde fundus yaklaşık 19 haftalık cesamette idi, kollum kapalı, efasmanı yoktu. Yedi ve beş yıl önce iki spontan doğumu mevcuttu. Soygeçmişiyle özgeçmişinde bir özellik yoktu. Düzenli olarak özel doktoruna obstetrik muayeneye gittiğini ifade eden hastanın takiplerinde bir problem olmadı öğrenildi. Gelifi muayenesinde TA: 100/60 mmHg, nabız: 80/dk., ateşi: 36°C idi. Laboratuvar bulguları: Hg:11.6 g/dl, Hct: %34.2 L, lökosit: 9600/uL. T/T: 5-6 lökosit, 1-2 eritrosit, bol amorf ürat, dansite:1030, ürobilinojen: normal, protein, glikoz, keton, bilirubin negatif idi. Kan biyokimyası normal sınırlarda değerlendirildi. Fizik muayenesinde, uterus fundusu umbilikusa kadar uzanıyordu. Batın sol yan duvarında gebe uterusun net olarak ayrıtı edilemeyen, sınırları düzenli, yapısı sert kitle palp ediliyordu. Özellikle sol üst kadranda belirgin olmak üzere batın üst kadranda defans mevcuttu; sol lomber bölge palpasyonla ağrı idi. Batın ultrasonunda gebe uterusu komflu, sol yanda 12.6x9.4 cm. boyutlarında, sol böbrek lojuna dayanacak flekilde posterolaterale yükselmiş, uniloküle, homojen, anekoik kistik kitle mevcuttu, Douglasta serbest mayi yoktu, her iki maternal böbrek normal olarak gözlemlendi. Bu klinik tablo ve muayene bulgularıyla sol adneksiyel kitle torsiyonu ön tanısı ile laparotomiye karar verildi. Gece acil şartlarda operasyona karar verildiği için preoperatif tümör markerleri çalışılmadı, Doppler USG yapılmadı.

Göbek altı median insizyon ile cilt, ciltaltı geçilerek batına girildi. Yapılan eksplorasyonda uterus cesameti gebelik haftası ile uyumluydu. Erken doğum riski açısından fazla uterin manipülasyondan kaçınıldı. Sol overde yaklaşık 15x10 cm. çapında, döl yüzeyi düzgün, kabın cidarlı, kendi etrafında 1 kere torsiyone olmuş kistik kitle mevcuttu. Acil şartlarda operasyon sırasında 'frozen section' yapılmaması için flans olmadı. Sol tuba normal görünümde olup torsiyone kitlenin üzerine yapılmıştı. Sağ over ve tuba normal görünümdeydi. Sol adneksiyel kitle rüptüre olmadan, insizyon hattına doğru kaldırılıp batın duvarına alındı. Torsiyone kısmın altından klemp konularak sol ooforektomi yapıldı. Kanama

kontrolünü takiben operasyona son verildi. Postoperatif hemen kardiyotokografi ile takibe alınan hastada kontraksiyonların olması üzerine postoperatif üç gün iv magnezyum sülfat ile tokoliz yapıldı. Postoperatif 1. gün bakılabilen tümör markerleri normal idi. Hasta ağrısı olmaması üzerine postoperatif yedinci günde salı ile taburcu edildi. Patolojik incelemesi sol overde müsinöz kistadenom gelen hastanın sonraki antenatal takiplerinde bir sorun yaşanmadı. Hasta 38. gebelik haftasında spontan doğum ile 3100 gr., 51 cm. ölçümlerinde canlı bir erkek bebek doğurdu.

TARTIŞMA

Gebelik sırasında adneksiyal kitleye yaklaşım klinisyen için zor bir karardır. Abdominal cerrahi gebelikte, hem anne hem de fetus açısından risklidir (2). Cerrahi girişim, gebelik kaybı riski taşıdığından müdahale gerektiren akut durum endikasyonlarından emin olunması gerekir (4). Abdominal gebelikte hastaya yaklaşım, genellikle gebe olmayana yaklaşımdan ayrıdır ve düşük, prematürite ve perinatal mortaliteye asıl etken, operasyondan çok cerrahi hastanın fiidettidir (4). Olgumuzda da torsiyona bağlı doku nekrozu, preterm doğum, potansiyel perinatal veya maternal mortalite söz konusu olacağı için operasyon kararı alınmıştır.

Gebelik boyunca tüm abdominopelvik olaylar gözönüne alındığında apendisitten sonra over kistlerine bağlı komplikasyonlar ikinci sırada yer almaktadır (7). Rüptür veya torsiyon durumunda genellikle overyan kitleler sessiz kavr (8). Gebelik sırasında persiste eden adneksiyel kitleler endifle uyandırmaktadır. Bu vakalarda %6 civarında malignite riski yanında rüptür, torsiyon veya kanama gibi komplikasyonlar da gelişebilir (9). Tüm gebelik boyunca rüptür sıklığı %2'dir (7). Ultrasonografi öncesi dönemde torsiyon sıklığı %15'lerde iken

USG'nin yaygın kullanımı ile tanımlanan konservatif takip edilen adneksiyel kitleler için oran flimдилerde %2.3 olarak bildirilmiştir (5). Bizim olgumuzda muhtemelen gebelik öncesi varolan adneksiyel kitle, obstetrik USG muayenesinde adneksiyel bölge değerlendirilmediğinden atlanmış ve hasta bize over kist torsiyonu klinik bulgularıyla başvurmuştur.

Mundell 1963'te gebelerde over kistektomi endikasyonlarını 1) Olası distosi nedenini ortadan kaldırmak, 2) Torsiyon, rüptür veya kanama tehlikesi, 3) Malignite flüphesi olarak bildirmiştir (2). Medikal teknolojideki ilerlemelere rağmen bu cümle halen geçerliliğini korumaktadır. Hill ve arkadaşları USG'nin gebelerde adneksiyel kitle tanı ve yaklaşımdaki rolünü inceledikleri çalışmalarımda, adneksiyel kitleler için eksploratif laparotomi sıklığının obstetrik USG'nin yaygın kullanımından önceki sıklığından farklı olmadığını bildirmişlerdir (1). Gebelik fizyolojisindeki bazı değişiklikler cerrahi bir olayı taklit edebileceği gibi bir patolojiyi de maskeleyebilir (4). Bu yüzden hastanın semptomları dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca, cerrahi girişim zamanlamasını, gebelik haftasından çok akut tablonun ciddiyeti belirler. Anne için ciddi mortalite veya morbidite söz konusu ise fetal akciğer matürasyonu veya doğum beklenilmez (4). Buna karşın konservatif yaklaşım kist torsiyonu veya rüptürü gibi ciddi komplikasyonlar ile sonlanabilir (7).

Gebelikte adneksiyel kitlelerle ilgili yapılan en büyük retrospektif ve çok merkezli çalışma Whitecar ve arkadaşlarına aittir. Whitecar ve arkadaşları gebelikte tespit edilen adneksiyel kitleler için mutlaka tanısal değerlendirme ve cerrahi müdahale önermektedirler (2). Çalışmalarında saptadıkları adneksiyel kitle oranı literatürle uyumlu olmasına rağmen, malign veya düşük malignite potansiyelli kitleleri 2 kat fazla bulmuşlar ve preoperatif USG'nin, benign oluşumlar ile düşük malignite potansiyelli kitleleri ayırmada yardımcı olmadığını dolay, cerrahi yaklaşımın önemini vurgulamışlardır. Yirmüçüncü gebelik haftasından önce yaptıkları cerrahi müdahalelerde ciddi bir perinatal morbidite saptamamışlardır. Olgumuz 19. gebelik haf-

tasında opere edilmiş ve sonraki gebelik takiplerinde sorun yaşanmamıştır. Whitecar ve arkadaşlarının 118 gebelik serisinde en sık saptadıkları overyan kitleler sırasıyla matür kistik teratom, seröz kistadenom ve müsinöz kistadenomdur. Bizim olgumuzda torsiyona neden olan kitle müsinöz kistadenomdu.

Sonuç olarak, gebelerde ilk obstetrik USG muayenesinden itibaren her ik adneks rutin olarak değerlendirilmelidir. Onaltıncı haftadan sonra persiste eden adneksiyel kitlelerde artık ilk aflamada hemen cerrahi müdahale düşünülmesine de, konservatif yaklaşımın da malignitenin atlanması, rüptür veya torsiyon gibi komplikasyonları olacağı akıldan çıkarılmamalıdır. Gebelikte persiste eden adneksiyel kitleler için uygun protokoller oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hill LM, Connors-Beatty DJ, Nowak A, Tush B. The role of ultrasonography in the detection and management of adnexal masses during the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 703-7
2. Whitecar MP, Turner S, Higby K. Adnexal masses in pregnancy: A review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 191: 19-24
3. Nelson MJ, Cavalieri R, Graham D, Sanders RC. Cysts in pregnancy discovered by sonography. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 509-12
4. Gary Scott Leisowitz. Surgical Complications During Pregnancy. In: Niswander KR, Evans AT (Eds). *Manual of Obstetrics*, 5th Ed. Boston, Little Brown and Company, 1996: 239-260
5. Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. Management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1236-40
6. Visser BC, Glasgow RE, Mulvihill KK, Mulvihill SJ. Safety and timing of nonobstetric abdominal surgery in pregnancy. *Dig Surg* 2001; 18: 409-17
7. Martin JR, Martin RW, Morrison JC. Surgical Diseases and Disorders in Pregnancy. In: Pernoll ML (Ed). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*, 7th Ed. Connecticut, Appleton and Lange, 1991: 480-492
8. Duic Z, Kukura V, Ciglar S, Podobnik M, Podgajski M. Adnexal masses in pregnancy: a review of eight cases undergoing surgical management. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 133-4
9. Michel E Rivlin. Surgery and Trauma in Pregnancy. In: Rivlin ME, Martin RW, Wiser WL (Eds). *Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology*, 5th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 126-130

Otozomal Resesif Geçişli Tekrarlayan Larsen Sendromunun Prenatal Tanısı

Oluş APİ, Yasemin KARAGEYİM, Birol CENGİZOĞLU, Orhan ÜNAL, Cem TURAN
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

OTOZOMAL RESESİF GEÇİŞLİ TEKRARLAYAN LARSEN SENDROMUNUN PRENATAL TANISI

Amaç: Larsen sendromu multipl eklem dislokasyonu ve karakteristik yüz ile tanınan genellikle otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Otozomal resesif geçiş nadir görülür ve ölümcül seyrederek. Prenatal tanı almış otozomal resesif geçişli, tekrarlayan bir Larsen sendromu vakası sunulmuştur.

Olgu: Birinci dereceden kuzen olan, sağlıklı anne babadan oluşan aile daha önce Larsen sendromlu bebek doğurma öyküsü nedeni ile perinatoloji polikliniğimize başvurdu. 16 haftalık gebeliği olan hastada ultrasonografi bulguları ile Larsen sendromu düşünüldü. Genetik danışma sonrası, daha önceki bebekte hastalık ölümcül seyrettiği için ailenin gebelik terminasyonu yönünde karar vermesi üzerine gebelik sonlandırıldı.

Sonuç: Ölümcül seyreden, otozomal resesif geçişli formu daha nadir olan Larsen sendromu prenatal olarak tanımlanabilen bir hastalıktır. Akraba evliliği otosomal resesif geçişli hastalıkların görülme sıklığını artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Larsen sendromu / otozomal resesif / prenatal tanı

SUMMARY

PRENATAL DIAGNOSIS OF A RECURRENT LARSEN SYNDROME CASE WITH AN AUTOSOMAL RECESSIVE INHERITANCE

Background: Larsen syndrome is a heterogenous disorder of multiple joint dislocations and characteristic facial changes which is inherited with an autosomal dominant pattern mainly. The autosomal recessive pattern of inheritance is a rare entity and is the potentially lethal form. We present a family in which recurrence of the syndrome with an autosomal recessive inheritance was diagnosed prenatally.

Case: The clinically unaffected parents who were first cousins applied to our perinatology department with a history of a previously affected child with a lethal form of Larsen syndrome. Prenatal diagnosis of Larsen syndrome was established in relevance to the ultrasonographic findings of the 16-weeks old fetus. Genetic counselling was given to the family and the family decided for the termination of the pregnancy due to the previously lethal form of the disease.

Conclusion: The autosomal recessive pattern of inheritance is the rare and potentially lethal form of Larsen syndrome which may be diagnosed prenatally. Marriage between consanguineous parents increases the incidence of the syndromes with an autosomal recessive inheritance

Key words: Larsen syndrome / autosomal recessive / prenatal diagnosis

Larsen sendromu kollajen dokuları etkileyen, multipl eklem dislokasyonları, anormal yüz, vertebra anomalileri ve boyun instabilitesi ile tanınan bir hastalıktır (1). Transvajinal ultrason ile en erken 15. haftada tanımlanabilir. Genellikle otozomal dominant geçişlidir. Hastanın otozomal dominant formunda erken tanı ve uygun tedavi ile başarılı sonuçlar abnabilmektedir. Nadir görülen ölümcül seyreden formu da mevcut olup bu form otozomal resesif geçişli gösterir.

OLGU

Hastamız N.Y. 28 yaşında birinci dereceden kuzeni (teyze oğlu) ile evli olup soygeçmişinde bir özellik saptanmamıştır. Obstetrik anamnezinde sağ bacak 7 yaşında bir kız çocuğu sahibi oldu ve 1 yıl önce 32. gebelik haftasında iken ultrasonografik olarak Larsen sendromu tanısı almış, kardiyak malformasyon ve pulmoner problemler nedeniyle 6 aybiken kaybedilen bir kız çocuğu oldu öğrenildi. Hastanın ve eflinin fizik muayenesi normal idi. Perinatoloji polikliniğimize ilk kez 16. haftada başvuran hasta ultrasonografi ile değerlendirildi. Ultrasonografik incelemede fetusta deprese burun köpürüsü, dizde hiper ekstansiyon, diz ve dirsek eklemlerinde dislokasyon (Resim 1), bilateral club-foot

Yazışma Adresi: Olufi Api

Açelya Sok. No: 12 / 2. Posta Kodu: 34865

Dragos / Kartal / İstanbul

(Resim 2), ekstremitelere kısıbık ve hipertelorizm (Resim 3) saptandı. Anne ve babanın tekrar muayenesi yapıp anamnez tekrarlandı; bir özellik saptanmadı. Fetusta Larsen sendromunun otozomal resesif geifflili ve ölümcül seyreden formu ol-

duğu dflnld. Aileye verilen genetik danıflma sonrası gebelik 16. haftada ailenin de isteği üzerine sonlandırdı. Aile otopsiye onay vermedi. l fetusun fizik ve radyolojik muayenesinde ultrasonografik muayenede saptanan bulgulara ek bir bulgu saptanmadı (Resim 3, Resim 4, Resim 5), cinsiyeti kız idi.

TARTIŞMA

Larsen sendromunda saptanan ana bulgular hipertelorizm, deprese burun köprüsü, yarı damak, spina anomalileri, dizde hiperekstansiyon, clubbed feet, diz-dirsek-omuz eklemlerinde dislokasyondur (2). Nadiren yarı dudak, trakeomalasi, kalp defektleri, hidrosefali de tabloya eflık edebilir (3, 4). Bizim olgumuzda ultrasonografi ile deprese burun köprüsü, dizde hiperekstansiyon, clubbed feet, diz-dirsek eklemlerinde dislokasyon ve ekstremitelerde 3 haftalık kısıbık saptanmıştır.

Tanı transvajinal ultrasonografi ile en erken 15. haftada konabilir (2, 5). Vakamızda da 16. haftada yapılan transabdominal ultrasonografik inceleme ile tanı konmuştur.

Larsen sendromu genellikle otozomal dominant; nadiren otozomal resesif geçiflidir. Ölümcül seyreden formu da otozomal resesif geçifli olandır (6). Bu formda Larsen sendromundaki bulgulara ek olarak servikal omurga anomalileri özellikle atlanto-aksiyel eklemden dislokasyon, katarakt, üst ekstremiten kısıbık da saptanır (7, 8, 9, 2). Ölüm nedeni genellikle pulmoner hipoplazidir. Olgumuzda da otozomal resesif geçifli düflünülmüştür. Aile anamnezi ve anne - baba muayenesi normal olan vakamızda 32. gebelik haftasında ultrasonografi ile Larsen tanı konup 6 aybıkken kardiyak malfor-

masyon ve pulmoner enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiş bebek öyküsü mevcuttu. Anne ve babanın 1. derece akraba olup etkilenmemiş olmaları, bir önceki fetusta görülen formun kardiyak ve pulmoner problemler ile seyredip ölümcül sonuçlanmasından dolayı, prenatal tanı koyduğumuz Larsen sendromunun otozomal resesif geçifli gösteren ölümcül form olduğu düflünülmüştür. Akraba evliliğinin otozomal resesif geçifli formun görülme sıklığına artırdığı sonucuna varılmıştır. Literatürde birinci dereceden kuzen olan etkilenmemiş anne - babadan doğan otozomal resesif geçifli düflünülen Larsen sendromlu iki kız kardefl bildirilmiştir (10). Bizim vakamız da bu olguya benzemektedir. Akraba evliliği böyle nadir görülen otozomal geçifli hastabkların görülme sıklığına artırmaktadır.

Ayrıca tanı dislokasyon ve hiperekstansiyona yol açan sendromlar: arthrogryposis multipleks, Pena-Shokeir sendromu, Trizomi 18 ile yapılmıştır. Ayrıca alt ekstremitelerde hareket azlığına yol açan nörolojik anomaliler ve kas hastabklar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Erken tanı, uygun tedavi ve periyodik kontroller ölümcül seyretmeyen formlarda iyi sonuçlara yol açmaktadır (2, 11, 12). Aktif ortopedik yardım, boyun stabilitesinin sağlanması ve trakeomalasinin tedavisi gereklidir.

Sonuç olarak ölümcül seyreden otozomal resesif geçifli Larsen sendromu nadir görülmesine rağmen akraba evlilikleri bu formların görülme sıklığına artırmaktadır. Aile anamnezi olan veya yakın akraba evliliği olan ailelerde bu tip sendromlar yönünden dikkatli olunmalı ve antenatal bakımda detaylı ultrasonografik muayenenin prenatal tanı yönünden çok değerli bir araç olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mostello D, Hoehstetter L, Bendon RW, Dignan PS, Oestreich AE, Siddiqi TA. Prenatal diagnosis of recurrent Larsen syndrome: further definition of a lethal variant. *Prenat Diagn* 1991; 11(4): 215-25.
2. Benacerraf BR. *Ultrasound of Fetal Syndromes*. New York, Churchill Livingstone, 1998; 150-1.
3. Liang CD, Hang CL. Elongation of the aorta and multiple cardiovascular abnormalities associated with Larsen syndrome. *Pediatr Cardiol* 2001; 22(3): 245-6.
4. Caksen H, Kurtoglu S. Larsen syndrome associated with severe congenital hydrocephalus. *Genet Couns* 2001; 12 (4): 369-72.
5. Tongsong T, Wanapirak C, Pongsatha S, Sudasana J. Prenatal sonographic diagnosis of Larsen syndrome. *J Ultrasound Med* 2000; 19(6): 419-21.
6. Becker R, Wegner RD, Kunze J, Runkel S, Vogel M, Entezami M. Clinical variability of Larsen syndrome: diagnosis in a father after sonographic detection of a severely affected fetus. *Clin Genet* 2000; 57(2): 148-50.
7. Le Marec B, Chapuis M, Treguier C, Odent S, Bracq H. A case of Larsen syndrome with severe cervical malformations. *Genet Couns* 1994; 5(2): 179-81.

8. Johnston CE, Schoenecker PL. Cervical kyphosis in patients who have Larsen syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(4): 538-45.
9. Petrella R, Rabinowitz JG, Steinmann B, Hirschhorn K. Long term follow up of two sibs with Larsen syndrome possibly due to parental germ line mosaicism. *Am J Med Genet* 1993; 47(2): 187-97.
10. Knoblauch H, Urban M, Tinschert S. Autosomal recessive versus autosomal dominant inheritance in Larsen syndrome: report of two affected sisters. *Genet Couns* 1999; 10(3): 315-20.
11. Rodriguez A, Asenjo B, Dominguez R, Lemaire R. Larsen syndrome: multicenter study of 12 new cases. Diagnosis, planning and results of treatment. *Acta Orthop Belg* 1994; 60(3): 259-73.
12. Rochelson B, Petrikovsky B, Shmoys S. Prenatal diagnosis and obsteric management of Larsen syndrome. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 845-7.

Sirenomelia: Bir Otopsi Olgusu

Nihal KILINÇ*, Bülent DEMİR**, Murat YAYLA**
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji*, Kadın Hastalıkları ve Doğum** Anabilim Dalları-DİYARBAKIR

OZET

SİRENOMELİA: BİR OTOPSİ OLGUSU

Amaç: Sirenomelia alt ekstremitelerin füzyonu ile karakterli, nadir, ölümcül bir konjenital malformasyondur. Etiyolojisi bilinmemekte olup maternal diyabet, genetik yatkınlık ve vasküler hipoperfüzyon olası nedenler olarak ileri sürülmektedir.

Olgu: 18. gebelik haftasında nadir bir sirenomeli vakası bildirildi. Otopsi incelemesinde alt ekstremitelerin füzyonu ve tam gelişmemiş kemik pelvis, tek umbilikal arter, anorektal atrezi, genital ve üriner sistem agenezisi saptandı. Tek alt ekstremitede iki femurun kısmi füzyonu, fibula yokluğu, tibia ve 6 parmağa sahip rudimenter ayak mevcuttu.

Sonuç: Sirenomelinin erken antenatal ultrasonografik tanısı kötü prognozu göstermesi ve gebeliğin daha az travmatik şekilde sonlanması açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Sirenomeli

SUMMARY

SIRENOMELIA: A case report

Objective: Sirenomelia is a rare fatal congenital malformation characterized by fusion of the lower limbs. Its etiology is unknown but maternal diabetes, genetic predisposition and vascular hypoperfusion have been suggested as possible causative factors.

Observation: A rare case of sirenomelia at 18 weeks of gestation is reported. On autopsy examination fusion of the lower extremities and incomplete development of the bony pelvis were associated with agenesis of the urinary and genital systems, anorectal atresia and a single large umbilical artery. There was single lower limb, which was composed of two partially fused femurs, a common tibia without fibula, and a rudimentary foot having six fingers.

Conclusion: Early antenatal ultrasonographic diagnosis is important in view of the dismal prognosis, and allows for earlier, less traumatic termination of pregnancy.

Key words: Sirenomelia

Yaklaşık bir milyon doğumda bir görülen, alt ekstremitelerin füzyonu ile karakterize, kaudal regresyon sendromunun (KRS) en şiddetli formu olan sirenomeli, ölümcül ve nadir konjenital bir malformasyondur. Oligohidroamnios, renal agenezi, tek umbilikal arter ve anorektal agenezi ekstremitelere füzyonuna eşlik eden anomaliler olup, sıklıkla görülen ultrasonografik bulgulardır (1,2).

Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, posterior mezoderm aksının eksikliği sonucu ekstremitelere tomurcuğunun primordial hücrelerinin ayırlanması ve organogenetik period esnasında rotasyon yapamaması olarak düşünülmektedir. Bu durum kaudal yapıların yokluğu ve ekstremitelerin füzyonuna neden olmaktadır. Alt ekstremitenin simetrik füzyonu; Sympus dipus, Sympus monopus ve Sympus apus olarak sınıflandırılmaktadır (3). Erkek bebeklerde 2,7/1 oranında ve monozygot ikiz eflerinden birinde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4).

OLGU SUNUMU

Akraba evliliği tanımlamayan G3,P0,A2,Y0 olan, 18 yaşında anne 18. gebelik haftasında kanama fli-kayeti ile Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurdu. Yapılan ultrasonografide oligohidramnios ve lumbal vertebralarda angüstasyon, perikardial efüzyon, mide ve mesane yokluğu tesbit edildi. Alt ekstremitelerden biri görülemedi ancak, ayrıntılar oligohidramnios nedeni ile tam olarak değerlendirilemedi. Servikal açıklığı ve kontraksiyonları bulunan olgu, spontan takip sonucunda dört saat içinde abortus yaptı. Rutin laboratuvar bulgularında patoloji yoktu. TORCH grubu belirteçlerinde özellik yoktu. Otopsi incelemesinde makroskopik olarak, 400 gr. ağırlığındaki fetusta alt ekstremiteler orta hat boyunca birbirine yapışık, 6 parmağa sahip rudimenter bir ayak, tam gelişmemiş kemik pelvis mevcuttu ve el parmakları sayı normal idi. Mesane, üreter, üretra, rektum yoktu, anal açıklığı mevcut değildi, iç ve dış genital organlar izlenmedi (Resim 1,2). Mikroskopik incelemesinde; akciğer, karaciğer, kalp, böbrek dokusunda hemoraji ile 150g ağırlığında ve normal görünümde pla-

ral vertebralarda anomali, imperfore anüs, üriner trakt ve böbreklerde agenezis ile karakterize embriyolojik bir defekt olan bu sendroma günümüzde "kaudal disgenezis, sakral agenezis ve denizkız sendromu "(sirenomeli, sympodia)" gibi deşiflik adlandırılmalar yapılmaktadır. Sirenomeli bu sendromun major bir formu olarak da tanımlanmaktadır (6).

Sirenomeli erkek bebeklerde ve monozigot ikiz gebeliklerde tek veya dizigot ikiz gebeliklere göre 150 kez daha sık görülmektedir (7). Twickler ve ark. sirenomeli ve KRS'lu vakalarda yapıtların çabfı-mada, sirenomeli vakalarının genellikle oligohidramnios ve renal agenezis ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (8). Sirenomeli ve KRS bazı ortak klinik ve embriyolojik özellikler paylaşır ancak farklı kofullarda ortaya çıkmaktadırlar. Maternal diabetle KRS, sirenomeli ise vasküler anomalilerle ilişkilidir. KRS ile diabet arasındaki bilinen ilişki sirenomelide tesbit edilmemiştir. Olgumuzun annesinde diabet öyküsü yoktu, yapılan ultrasonografisinde oligohidramnios ile birlikte amniyon sıvı ile ilişkili olan mesane ve mide ceplerinin eksikliği tesbit edilmemiştir.

Resim 1. Sirenomelili vakamızda alt ekstremite deformitesi.

Sirenomeli vakalarının bir kısmında gebeliğinin ilk döneminde kokain kullanan anneler de bildirilmektedir. Teratojenik etkisi iyi bilinen kokain, vazokonstriksiyon sonucunda hipoksemi ve hemorajiye neden olmaktadır. Fiziksel nedenler şı artışı, travma, radyasyon, bazı ilaçlar (sulfonamidler ve lityum), annenin beslenme eksikliği, vitamin A ve E eksikliği bu malformasyon için predispozan faktörlerdir (1,9). Olgumuzun annesinde herhangi bir ilaç alınması ve madde kullanması hikayesi mevcut deşildi.

Otopsi çabfımları ile sirenomelinin patogenezi aydınlatılmaya çabfılmakta ve vasküler steal (hipoperfüzyon) üzerinde durulmaktadır (10). Posterior mezoderm aksının erken dönemdeki eksikliği nedeniyle ekstremite tomurcuklarının primordial hücrelerinin ayırlanması sonucunda kaudal yapıların yokluğu ve yetersiz gelişmesi ile birlikte fibula kenarlarının füzyonu gerçekleşmektedir.

Stevenson ve ark.'na göre sirenomeli vasküler obstrüksiyon, kompresyon veya malformasyonun bir sonucudur (11). Amnion sıvı ve uterus anomalilerinin oluşturdığı mekanik basınç sonucu kaudal bölgenin gelişmesi engellenmektedir. Normalde kan iliak arterden çıkan iki umbilikal arter aracılığı ile plasentaya dönerken, sirenomelide abdominal aortadan çıkan vitellin arterden kaynaklanan tek umbilikal arter söz konusudur. Bu tek büyük damar distalde renal ya da inferior mezenterik dallanmalar vermediği için, kan ve besin maddeleri doğrudan plasentaya geçer ve kaudal bölgenin beslenmesi engellenebilir. Bu durum fetal vücudun alt kısmındaki arterlerin hipoplazisi ile birlikte olabilir.

senta ve tek arter içeren göbek kordonu tespit edildi. Otopsi bulgularımız sonucunda olguya sirenomeli tanısı kondu.

TARTIŞMA

Kaudal Regresyon Sendromunu (KRS) ilk kez 19. yüzyılda Geoffroy Saint Hilaire ve Honl tanımlamıştır (5). Alt ekstremitelerin füzyonu, lumbosak-

Sirenomeli vakalarında kromozom anomalileri bildirilmemektedir (12). Olgumuza kromozom analizi yapılmamıştır.

İmperefor anüsü olan olgularda %40 oranında alt vertebra defekti, %19 ürolojik defektler, %17 genital anomali bulunur. Sirenomeli'de yarı damak, yarı dudak, özofagus atrezisi, renal agenezis, mesane, üreter, üretra yokluğu ve anorektal agenezis en sık bildirilen anomalilerdir. İç ve dış genital organlar çoğu olgularda izlenmemiştir. Bir çalışmada, deri ile örtülü korpus kavernozum benzeri fibrovasküler doku tesbit edilmiştir (3,13). Bizim olgumuzda anal açıklık mevcut değildir, dış ve iç genital organlar yoktu. Prenatal olarak takip edilen sirenomeli fetusların tümünde, oligohidramnios ve tek umbilikal arter görülmüştür (14). Olgumuzda da oligohidramnios ve tek umbilikal arter vardı.

Sirenomeli olgularının ultrasonografik tanısı ilk trimesterin sonunda mümkündür hatta vajinal ultrasonografi ile daha doğru sonuçlar alınmaktadır (15,17). Ancak termde tanı konulabilen vakalar da bildirilmiştir (18). Fetus hareketlerinin yokluğu, dorsal, lumbal veya sakral vertebralardaki açıklık, kısa kraniokaudal uzunluk ve anormal görünümli alt ekstremiteler sirenomelide kolayca tesbit edilmektedir. Özofagus atrezisi de nadiren birlikte bulunabilir (19). Oligohidramniosun varlığı patognomonik olup özellikle alt ekstremitelerin ayrıntılı incelemesine engel olabilir. Bu durum amniyoinfüzyon ile giderilebilir (2). Olgumuz da 18. gebelik haftasında ultrasonografik muayene ile tanı almış ve vaka abortus imminens olarak nitelendirilmeden, spontan eyleme izin verilmiştir.

Sonuç olarak, genetik ve deneysel modeller ile otopsi çalışmaları sirenomelinin patogenezi hakkında önemli ipuçları sağlayabilir. Günümüzde prenatal yapılan rutin ultrasonografik muayenelerde gebeliğin ilk trimesterinin sonunda bu nadir görülen ölümcül embriyolojik defekt tanımlanabilir ve hayat ile bağdaştırılması nedeni ile gebelik sonlandırılabilir. Bu gibi olgularda otopsi çalışmaları prenatal tanıyı destekleyici ve tamamlayıcı rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Stocker JT, Heifetz SA. Sirenomelia. A morphological study of 33 cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1987;10: 7-50
2. Bayhan G, Yayla M, Özatefi M, Hakverdi S, Erden AC. Sirenomeli: case report. *Gynecol Obstet&Reprod Med* 1997;3: 456-58
3. Yıldırım B, Davas N, Aksoy B, Doğrusöyler F, Cenani A. Sirenomeli. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1988;2: 247-49
4. Dursun A, Akyol G, Eren ZL, Erdem M. Bir sirenomelia vakası. *Anatolian J Gynecol* 1993;3: 283-85
5. Subtil D, Cosson M, Houfflin V, Vaast P, Valat A, Puech F. Early detection of caudal regression syndrome: specific interest and findings in three cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80: 109-12
6. Padmanabhan R. Retinoic acid-induced caudal regression syndrome in the mouse fetus. *Reprod Toxicol* 1998;12: 139-51
7. Davies J, Chazen E, Nance WE. Symmelia in one of monozygotic twins. *Teratology* 1971;4: 367-78
8. Twickler D, Budorick N, Pretorius D, Grafe M, Currarino G. Caudal regression versus sirenomelia: sonographic clues. *J Ultrasound Med* 1993;12: 323-30
9. Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, Jewett T, Hanson JW, Robinson LK et al. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990;85: 743-7
10. Van Allen MI. Fetal vascular disruptions: mechanisms and some resulting birth defects. *Pediatr Ann* 1981;10: 219-33
11. Stevenson RE, Jones KL, Phelan MC, Jones MC, Barr M Jr, Clericuzio C, et al. Vascular steal: the pathogenetic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tissues. *Pediatrics* 1986;78: 451-7
12. Rodriguez JI, Palacios J, Razquin S. Sirenomelia and anencephaly. *Am J Med Genet* 1991 1;39: 25-7
13. Balç S, Küçükali T. Bir sirenomeli vakası. XXXI. Milli Pediatri Kongresi 22-25 Mayıs 1988, İzmir
14. Sepulveda W, Romero R, Qureshi F, Greb AE, Cotton DB. Prenatal diagnosis of enterolithiasis: a sign of fetal large bowel obstruction. *Ultrasound Med* 1994;13: 581-5
15. Currarino G, Weinberg A. From small pelvic outlet syndrome to sirenomelia. *Pediatr Pathol* 1991;11: 195-210
16. Aslan H, Yanık H, Çelikaşlan N, Yıldırım G, Ceylan Y. Prenatal diagnosis of Caudal Regression Syndrome : a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2001;1: 8
17. Monteagudo A, Mayberry P, Rebarber A, Paidas M, Timor-Tritsch IE. Sirenomelia sequence: first-trimester diagnosis with both two- and three-dimensional sonography. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 915-20
18. Sivridis E, Giatromanolaki A, Androulakis I, Hatzimichael A, Anastasiadis P. Sirenomelia in uneventful pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002; 29: 140-2
19. Sözübir S, Güven F, Özkamaç T, Yıldız F, Tugay M, Say A, et al. Sirenomelia with esophageal atresia. *Adv Clin Path* 2000;4: 165-8