

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

Cilt 24 | Sayı 3 | Aralık 2016



Perinatal Tıp Vakfı
Türk Perinatoloji Derneği
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği
Yayın Organıdır

deomed®



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

**Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinatoloji Derneği,
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği yayın organıdır**

Tanım

Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinatoloji Derneği ve Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği'nin bilimsel yayın organı olan Perinatoloji Dergisi, söz konusu kurumların çevrimiçi (*online*) yayımladığı ve hakemli bilimsel yayın organı olan Perinatal Journal'da (e-ISSN: 1305-3124) yer alan makalelerin Türkçe sürümlerinin, eşzamanlı olarak hem basılı (p-ISSN:1300-5251) hem de çevrimiçi (e-ISSN:1305-3132) yayımlandığı bir bilimsel platformdur. Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere 4 ayda bir yayımlanır.

Başlıca özgün klinik ve deneysel araştırma makaleleri, olgu sunumları, derlemeler, editör ve görüş yazıları ile mektuplar içeren Perinatoloji Dergisi'nin okuyucu kitlesi perinatoloji uzmanları, kadın hastalıkları ve doğum uzmanları, radyologlar, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, ebeler, ultrasonografi ve diğer ilgili dalların uzmanlarından oluşmaktadır.

Amaç ve Hedef

Perinatoloji Dergisi'nin amaç ve hedefi, perinatoloji ile ilgili konularda disiplinlerarası bir bilimsel tartışma zemini oluşturmak ve içerdikleri birikimi uluslararası bilimsel paylaşımına sunmaktır.

Telif Hakları

Perinatoloji Dergisi, bünyesinde yayınlanan yazıların fikirlerine resmen katılmaz, basılı ve çevrimiçi sürümlerinde yayınladığı hiçbir ürün veya servis reklamı için güvence vermez. Yayımlanan yazıların bilimsel ve yasal sorumlulukları yazarlarına aittir. Yazılarla birlikte gönderilen resim, şekil, tablo vb. unsurların özgün olması ya da daha önce yayınlanmış iseler derginin hem basılı hem de elektronik sürümünde yayınlanabilmesi için telif hakkı sahibinin yazılı onayının bulunması gerekir.

Perinatoloji Dergisi'nde yayımlanan makalelere ilişkin telif hakları dergiye ait olur. Bu amaçla makale gönderme sırasında sistem tarafından sunulan "Yazarlık ve Telif Hakları Devir Beyanının" yazarlar tarafından onaylanması gerekir. Dergide yayınlanması uygun görülen yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Yazılar için telif ya da başka adlar altında hiçbir ücret ödenmez ve baskı masrafı alınmaz; ancak ayrı baskı talepleri ücret karşılığı yerine getirilir.

Perinatoloji Dergisi, yazarlardan devraldığı ve çevrimiçi (*online*) sürümünde yayımladığı içerikle ilgili telif haklarından, bilimsel içeriğe evrensel açık erişimin (*open access*) desteklenmesi ve geliştirilmesine katkıda bulunmak amacıyla, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan tüm kullanım (çevrimiçi bağlantı verme, kopyalama, baskı alma, herhangi bir fiziksel ortamda çoğaltma ve dağıtma vb.) haklarını (ilgili içerikte tersi belirtilmediği sürece) CC BY-NC-ND 3.0 License (www.creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0) aracılığıyla bedelsiz kullanıma sunmaktadır. İçeriğin ticari amaçlı kullanımı için yayınevinden izin alınması gereklidir.

Çıkar Çakışması

Yazarlar, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali ilişki ya da çıkar çakışması (*conflict of interest*) veya rekabet (*competing interest*) alanlarını açıklamakla yükümlüdürler. Çalışmaya yapılan tüm mali katkılar ya da sponsorluklar, çalışmayla ilgili olabilecek mali ilişkiler ya da kişisel örtüşme konuları yayının gönderilmesi aşamasında belirtilmelidir.

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

Derginin "Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi" ile ilgili ayrıntılı bilgi için www.perinataldergi.com adresini ziyaret edebilirsiniz.

Yayın Künyesi

İmtiyaz Sahibi: Perinatal Tıp Vakfı adına Prof. Dr. Cihat Şen

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Murat Yayla

Yönetim Yeri: Cumhuriyet Cad. 30/5 Elmadağ, Taksim
34367 İstanbul

26 Haziran 2004 tarih ve 5187 sayılı Basın Kanunu gereğince yaygın süreli yayın türünde sınıflanan Perinatoloji Dergisi, Perinatal Tıp Vakfı adına Deomed Yayıncılık tarafından yayımlanmaktadır (Telif Hakkı © 2016, Perinatal Tıp Vakfı).

Deomed Yayıncılık

Gür Sok., No: 7B

Kadıköy 34720 İstanbul

Telefon: +90 216 414 83 43 (Pbx)

Faks: +90 216 414 83 42

e-posta: medya@deomed.com • www.deomed.com

Yayın Koordinatörü: İlknur Demirel

İngilizce Editörü: Fikret Yeşilyurt

Grafik Tasarım: Tolga Erbay

Baskı ve Cilt: Birmat Matbaacılık, Yüzyıl Mahallesi MASSIT

1. Cad. No: 131 Bağcılar, İstanbul, Tel: (0212) 629 05 59–60

Asit içermeyen kağıda basılmıştır (Aralık 2016).



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

Cilt 24 | Sayı 3 | Aralık 2016

Editör

Cihat Şen
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul, Türkiye

Yardımcı Editörler

Murat Yayla
Acıbadem International Hospital,
İstanbul, Türkiye

Oluş Api

Yeditepe Üniversitesi,
İstanbul, Türkiye

Danışma Kurulu

Abdallah Adra, *Beyrut, Lübnan*
Arif Akşit, *Eskişehir, Türkiye*
Saadet Arsan, *Ankara, Türkiye*
Abdel-Latif Ashmaig, *Hartum, Sudan*
Alev Atış-Aydın, *İstanbul, Türkiye*
Manuel Carrapato, *Porto, Portekiz*
Julene Carvalho, *Londra, İngiltere*
Rabih Chaoui, *Berlin, Almanya*
Frank Chervenak, *New York, NY, ABD*
Bülent Çakmak, *Tokat, Türkiye*
Filiz Çayan, *Mersin, Türkiye*
Ebru Çelik, *Malatya, Türkiye*
Vincenzo D'Addario, *Bari, İtalya*
Nur Danışmend, *İstanbul, Türkiye*
Cansun Demir, *Adana, Türkiye*
Jan Deprest, *Leuven, Belçika*
Ebru Dikensoy, *İstanbul, Türkiye*
Gian Carlo DiRenzo, *Perugia, İtalya*
Tony Duan, *Şanghay, Çin Halk Cumhuriyeti*
Joachim Dudenhausen, *Berlin, Almanya*
Alaa Ebrashy, *Kahire, Mısır*
Elif Gül Yapar Eyi, *Ankara, Türkiye*
Ali Gedikbaşı, *İstanbul, Türkiye*
Ulrich Gembruch, *Bonn, Almanya*
Anne Greenough, *Londra, İngiltere*
Gökhan Göynümer, *İstanbul, Türkiye*
Arif Güngören, *Hatay, Türkiye*
Melih A. Güven, *İstanbul, Türkiye*
Joseph Haddad, *Paris, Fransa*
Davor Jurkovic, *Londra, İngiltere*
Oliver Kagan, *Tübingen, Almanya*
Burçin Kavak, *Elazığ, Türkiye*
Ischiro Kawabata, *Osaka, Japonya*
Selahattin Kumru, *Düzce, Türkiye*
Mertihan Kurdoğlu, *Ankara, Türkiye*
Asim Kurjak, *Zagreb, Hırvatistan*
Nilgün Kültürsay, *İzmir, Türkiye*
Malcome Levene, *Leeds, İngiltere*

İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır.

İstatistik Danışmanı

Murat Api, İstanbul, Türkiye

Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinatoloji Derneği,
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği yayın organıdır



Yazışma Adresi: Perinatoloji Dergisi, Perinatal Tıp Vakfı,
Cumhuriyet Cad. 30/5 Elmadağ, Taksim 34367 İstanbul
Tel: (0212) 225 52 15 • **Faks:** (0212) 225 23 22 • **e-posta:** editor@perinataldergi.com
Perinatoloji Dergisi elektronik sürümü (e-ISSN: 1305-3132) www.perinataldergi.com

Narendra Malhotra, *Agra, Hindistan*
Giampaolo Mandruzzato, *Trieste, İtalya*
Alexandra Matias, *Porto, Portekiz*
Ratko Matijevic, *Zagreb, Hırvatistan*
Israel Meizner, *Tel Aviv, İsrail*
Mohammed Momtaz, *Kahire, Mısır*
Giovanni Monni, *Cagliari, İtalya*
Kypros Nicolaidis, *Londra, İngiltere*
Lütfü Önderoğlu, *Ankara, Türkiye*
Soner R. Öner, *İzmir, Türkiye*
Okan Özkaya, *İsparta, Türkiye*
Alexander Papitashvili, *Tiflis, Gürcistan*
İbrahim Polat, *İstanbul, Türkiye*
Ritsuko Pooh, *Osaka, Japonya*
Ruben Quintero, *Tampa, FL, ABD*
Nebojsa Radunovic, *Belgrad, Sırbistan*
Guiseppe Rizzo, *Roma, İtalya*
Stephen Robson, *Newcastle, İngiltere*
Roberto Romero, *Detroid, MI, ABD*
Levent Saltık, *İstanbul, Türkiye*
Haluk Sayman, *İstanbul, Türkiye*
Mekin Sezik, *İsparta, Türkiye*
Jiri Sonek, *Dayton, OH, ABD*
Yunus Söylet, *İstanbul, Türkiye*
Milan Stanojevic, *Zagreb, Hırvatistan*
Florin Stomatian, *Cluj, Romanya*
Turgay Şener, *Eskişehir, Türkiye*
Alper Tanrıverdi, *Aydın, Türkiye*
Ebru Tarım, *Adana, Türkiye*
Neslihan Tekin, *Eskişehir, Türkiye*
İlan Timor-Tritsch, *New York, NY, ABD*
Seyfettin Uludağ, *İstanbul, Türkiye*
Liliana Voto, *Buenos Aires, Arjantin*
Miroslaw Wielgos, *Varşova, Polonya*
Simcha Yagel, *Tel Aviv, İsrail*
Ahmet Yalınkaya, *Diyarbakır, Türkiye*
Ivica Zalud, *Honolulu, HI, ABD*



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Kapsam

Perinatoloji Dergisi'ne gönderilecek yazılar hakem değerlendirmesine alınan aşağıdaki dergi bölümlerinden birine yönelik hazırlanmalıdır:

- Özgün Araştırma
- Olgu Sunumu
- Teknik Not
- Editöre Mektup

Bunların dışında dergide, hakem değerlendirmesi sürecine girmeyen ve Editör Kurulu tarafından düzenlenen ya da çağrılı yazıların yer aldığı bölümler bulunur:

- Editörden
- Görüş
- Derleme
- Rapor
- Klinik Uygulama Kılavuzu
- Bildiri Özetleri
- Duyurular
- Düzeltme

Yazı Değerlendirme Süreci

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yayın organında yayımlanmamış ya da yayımlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Buna ilişkin yazılı beyan, iletişimden sorumlu yazar aracılığı ile elektronik olarak alınmaktadır (onay metni, IP adresi, tarih ve saat elektronik olarak kaydedilmektedir). Diğer yazarlar ile ilgili sorumluluk, iletişimden sorumlu yazara aittir. Herhangi bir bilimsel toplantıda daha önce sunulmuş çalışmalarda toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir.

Ön incelemeden geçirildikten sonra değerlendirme için kabul edilen yazılar en az üç hakem tarafından incelenir. Dergi Editörleri hakemlerin önerilerini de dikkate alarak makalenin kabul veya reddi konusunda son kararı verir. Yayın kurallarına uymayan yazıları yayımlamamak, düzeltmek üzere yazara geri göndermek, biçimce düzenlemek, iletişimden sorumlu yazarın izni ile düzeltmek ya da kısaltmak yetkisine sahiptirler. Gerekli görüldüğünde istatistik değerlendirme amacıyla yazıyı derginin İstatistik Danışmanına gönderebilirler. Dergi Editörlerinin bir makaleyi, yazar tarafından yerine getirilen düzeltmelerin sonrasında da reddetme hakkı vardır. Bunun yanı sıra yazarlardan gönderdikleri makale ile ilgili ek veri, bilgi ve belge istenebilir; yazar(lar) gereğinde bu editöryal talepleri karşılamak zorundadır.

Etik ile ilgili Konular

Yazar(lar), insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda katılımcı bireylerden Bilgilendirilmiş Onam Formu alındığını yazılarında belirtmeli ve çalışmanın yapıldığı kurumun Etik Kurulu veya eşdeğeri bir kurultan alınan onay belgesini yazıyla birlikte göndermelidir(ler). Olgu sunumlarında, her olgunun kendisine ait bilgilerin yayın amacıyla kullanılacağına dair bilgilendirildiğini gösterir bir belgenin sunulması gerekir. Tüm çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'nun son değişiklikleri işlenmiş şekline uygun yapılmış olmalıdır. Hasta bilgileri 01.08.1998 tarih ve 23420 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak alınmış olmalıdır. Hayvanlar üzerindeki sonuçları bildiren deneysel çalışmaları, Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi, Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılacak Omurgalı Hayvanların Korunması Hakkındaki Avrupa Konvansiyonu (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose), T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarın Kuruluş Çalışma Denetleme Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri (Principles of Laboratory Animal Science), laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanılmasıyla ilgili el kitaplarında yer alan kural ve ilkelere uygun olarak çalışmanın yapıldığı kurumda mevcut işe, Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alacakları onay sonrasında yapılmış olması gerekir. Etik Kurul onayı yazı ile birlikte sunulmalıdır. Yazılarda, insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda kullanılan ameliyat sonrası ağrı giderici tedavi yöntemleri hakkında da bilgi verilmelidir.

Yazarlar ayrıca, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali ilişkiyi ya da çıkar çatışması (*conflict of interest*) veya rekabet (*competing interest*) alanları

nı açıklamakla yükümlüdürler. Çalışmaya yapılan tüm mali katkılar ya da sponsorluklar, çalışmayla ilgili olabilecek mali ilişkiler ya da kişisel örtüşme konuları yayının gönderilmesi aşamasında belirtilmelidir.

Perinatoloji Dergisi, yayın etiğini en yüksek standartlarda uygulamayı ve Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesinin aşağıdaki ilkelerine uymayı taahhüt eder. Bu bildirge Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) adlı birlik ve inisiyatiflerin, dergi editörleri için geliştirdikleri öneri ve kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır. Derginin "Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi" ile ilgili ayrıntılı bilgi için www.perinataldergi.com adresini ziyaret edebilirsiniz.

Yazıların Hazırlanması

Perinatoloji Dergisi'ne gönderilecek Türkçe yazı metnlerinin Türk Dil Kurumu'nun yazım kılavuzuna uygun olması ve dilimize yerleşmiş yabancı terimlerin kendi yazım kurallarımıza göre kullanılması gerekir. Değerlendirmeye gönderilecek yazıların hazırlanmasında aşağıda belirtilen kurallar dışında, biyomedikal alanda yaygın kullanılan, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi'nin (ICMJE) önerdiği ortak kurallar (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*) temel alınmalıdır (www.icmje.org).

Yazarların makalelerini hazırlarken çalışma tasarımlarının olabildiğince, randomize kontrollü çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal doğrulama çalışmaları için STARD ve sistematik derleme ya da meta analizler için PRISMA kılavuzlarına uygun bir şekilde sunulmuş olması arzu edilmektedir.

Yazarlık ve Yazıların Uzunluğu

Yazar(lar) "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmalı ve bu durumu "Yazarlık ve Telif Hakları Devir Beyanı"nda beyan etmelidirler. Bu ön koşulu yerine getiremeyenler yazar olarak çalışmada yer almamalıdır.

Özgün araştırma yazıları klinik ve deneysel çalışmalara dayanan yazılardır. En fazla 6 yazar ismi olmasına gayret edilmeli ve 4000 sözcüğü (16 sayfa) geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Olgu sunumları ilginç olguların ve tedavi şekillerinin sunumlarıdır. En fazla 5 yazar ismi olmasına gayret edilmeli ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Görüş yazıları davetli yazarlar tarafından hazırlanır. Tartışılan bir konu üzerinde en fazla 10 kaynak içeren ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyen ve yazarın o konudaki yorumuna ağırlık veren yazılardır.

Derleme yazılar ancak dergi tarafından davet edilen yazarlar tarafından yapılır; 4000 ile 5000 sözcük (20 sayfa) içeren, belirli bir konuyu son gelişmeler ışığında ele alan ve literatür sonuçlarını sunan yazılardır.

Teknik not sınıfı yazılar yeni geliştirilen bir tanı ya da tedavi yöntemini kısaca tanıtmayı amaçlayan, en fazla 10 kaynak içeren ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyen yazılardır.

Editöre mektup, dergide çıkan yazılara yönelik hazırlanan yazılardan oluşur; 500 sözcüğü (2 sayfa) ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Yazıların Bölümleri

Yazılarda bulunması gereken bölümler sırası ile şunlardır: Başlık, özet, temel metin, kaynaklar ve ekler (tablo, şekil, çizim, resim, video, hasta formları ya da anket görselleri vb.)

Başlık

Makalenin başlığı dikkatle seçilmeli ve makale içeriğini en iyi şekilde yansıtmalıdır. Standart dışı kısaltma kullanmaktan olabildiğince kaçınılmalıdır.

Özet

Özetler kısaltma ve kaynak içermemeli, aşağıda belirtilen kurgu ve sırada hazırlanmalıdır.

— **Özgün araştırma** yazılarında en fazla 250 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 4 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Yön-

tem, Bulgular, Sonuç. Özeti takiben, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 5 anahtar sözcük eklenmelidir.

— **Olgu sunumlarında** en fazla 125 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 3 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Olgu, Sonuç. Özeti takiben, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 3 anahtar sözcük eklenmelidir.

— **Derleme** yazılarında en fazla 300 sözcükten oluşmalı ve yapılandırılmamış bir paragraf şeklinde sunulmalıdır. Özeti takiben, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 5 anahtar sözcük eklenmelidir.

— **Teknik not** yazılarında en fazla 125 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 3 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Teknik, Sonuç. Özeti takiben, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 3 anahtar sözcük eklenmelidir.

Temel Metin

Temel metnin bölünmesi yazı tipine göre değişmektedir.

— **Özgün araştırma yazıları** Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Gereğinde her bir başlığın altına alt başlıklar açılabilir. Bu tip alt başlıkların, yazının her bölümünde homojen ve kategorisinin anlaşılabilir biçimde olmasına özen gösterilmelidir.

Giriş bölümü araştırmaya esas teşkil eden konu ana hatları ile ele alınmalı ve araştırmanın amacı belirtilmelidir.

Yöntem bölümü araştırmada kullanılan gereçler, çalışma tasarımı, klinik ve laboratuvar testler, istatistik yöntemler tanımlanmalı, etik kurallara uygunluk belirtilmelidir.

Bulgular bölümünde araştırmada saptanan belirgin bulgular ele alınmalı, diğer bulgular ise ilgili tablo ve şekillerde gösterilmelidir.

Tartışma bölümünde araştırmada elde edilen sonuçlar güncel literatür bilgileri ışığında ayrıntılı olarak ele alınmalı, gereksiz ve geleceğe dönük yorumlardan ve tekrarlardan kaçınılmalıdır.

Sonuç bölümünde araştırmada elde edilen sonuç kısa, açık ve çalışmanın amacı ile uyumlu bir şekilde belirtilmeli ve bunun klinik uygulamadaki yeri vurgulanmalıdır.

— **Olgu sunumları** Giriş, Olgu(lar) ve Tartışma bölümlerinden oluşur. Sunulan olgunun öyküsü detaylı verilmeli, laboratuvar testlerinin sonuçları olabildiğince tablo olarak sunulmalıdır.

— **Derlemeler** Giriş başlığını takiben, konunun özelliğine bağlı olarak yazar(lar) tarafından bölümlendirilmelidir. Alt başlık kategorileri anlaşılır olmalıdır. Derlemelerin geniş literatür değerlendirmesine dayanması ve olabildiğince yazar(lar)ın kendi deneyimlerinin sunduğu bir bakış açısına sahip olması beklenir.

— **Teknik not** tipi yazılar Giriş, Teknik, Tartışma bölümlerinden oluşur. Sunulan teknik ilgili başlık altında ayrıntılı verilmeli, olabildiğince çizim ya da şekillerle desteklenmelidir.

— **Editöre mektuplar** başlıklarlandırılmaksızın hazırlanmış düz metin şeklinde olmalıdır. Metin içinde atıf yapılabilir.

Kaynaklar

Yalnızca konu ile doğrudan ilgili, olabildiğince güncel ve yeterli sayıda kaynağın kullanılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar, tablo ve şekiller de dahil olmak üzere metin içerisinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve sıra sayıları metinde uygun yerlerde köşeli parantez içinde belirtilmelidir. Tüm kaynaklara metin içinde sıra sayısına uygun gönderme (atıf) yapılmış olduğu dikkatle kontrol edilmelidir.

Yayınlanmış veya yayın için kabul edilmiş yazılar kaynak olarak kabul edilebilir. Yayınlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir. Sadece elektronik ortamda yayımlanan dergilerdeki yazılar ile henüz basılı sayı ve sayfa numarası almaksızın çevrimiçi erken baskı olarak yayımlanmış yazıların kaynak künyelerinde dergi adını takiben DOI (*digital object identifier*) kodları mutlaka belirtilmelidir.

Dergimiz ilke olarak, makalelerde Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesini önermektedir. Kaynak künyelerinde dergi adları Index Medicus'ta kullanıldığı şekilde kısaltılmalı; burada dizinlenmeyen dergilerin adları açık olarak yazılmalı-

dır. Yazar sayısı altı veya daha az olduğunda tüm yazarlar verilmeli, tersi durumda ilk altı yazardan sonra "et al." eklenmelidir.

Kaynakların doğru yazımının kontrolü amacıyla, Editör Kurulu tarafından yazı değerlendirilmesinin her bir aşamasında yazar(lar)dan belirli kaynakların ilk ve son sayfa fotokopileri istenebilir. Bu istek yazar(lar)ca karşılanana kadar yazının yayımlanması bekletilir.

Kaynak künyeleri aşağıda örneklediği gibi yazılmalıdır:

— **Sürekli yayın örneği:** Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol* 2012;36:130–8.

— **Elektronik dergide yayımlanan sürekli yayın örneği:** Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Topping V, Yoo W, et al. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. *PLoS One* 2011;6:e16806. doi:10.1371/journal.pone.0011846

— **Tek yazarlı kitap örneği:** Jones KL. *Practical perinatology*. New York, NY: Springer; 1990. p. 112–9.

— **Kitap bölümü örneği:** Moore TR, Hauguel-De Mouzon S, Catalano P. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Greene MF, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, editors. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2014. p. 988–1021.

Şekil ve Tablolar

Yazı içinde kullanılan tüm fotoğraf, grafik, çizim vb. tüm görsel unsurlar metin içinde "Şekil" olarak adlandırılır. Kullanılan tüm şekiller metin içinde gösterilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir bölüm halinde metne eklenmelidir. Şekiller "jpeg" sıkıştırma tekniği ile ve her bir şekil ayrı bir dosyaya kaydedilerek hazırlanmalıdır. Şekiller en az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır. Resim ve çizimlerin orijinal olmaları gerekir. Başka bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil ve grafiklerin dergimizde yayımlanabilmesi için, gerekli izinler yazarlar tarafından ve makale başvurusu yapılmadan önce alınmalıdır. İzin alındığını gösterir belgenin kopyası yazıyla birlikte dergiye gönderilmelidir. Hastanın kimliğinin anlaşılabilirliği resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli, aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Histolojik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar her biri ayrı sayfa olarak, üstünde başlığı olacak şekilde yazının sonuna eklenebilir veya bütünleyici dosya olarak gönderilebilir. Bütünleyici dosya olarak gönderilen tabloların üst yazıları metne ayrı bir sayfa şeklinde eklenmelidir. Metne eklenmiş olarak gönderilen tabloların başlıkların anlaşılır şekilde ve tablonun üzerine yazılmalıdır.

Yazı Gönderimi

Değerlendirme sürecinin hızlı yürütülmesi amacıyla Perinatoloji Dergisi, yazarların çevrimiçi (*online*) yazı gönderdikleri web tabanlı bir makale gönderim ve izleme sistemi kullanmaktadır. Çevrimiçi yazı gönderim sisteminin işleyişi için www.perinataldergi.com adresini ziyaret ediniz.

Yazı Kontrol Listesi

Hazırlanan yazıların dergiye gönderilmeden önce aşağıdaki kontrol listesine göre gözden geçirilmesi önerilir:

1. Yazının uzunluğu (araştırma yazılarında en fazla 4000 sözcük)
2. Yazar sayısı (araştırma yazılarında en fazla 6 yazar)
3. Başlık (standart dışı kısaltma kullanılmamalı)
4. Özetler (araştırma yazılarında en fazla 250 sözcük)
5. Anahtar sözcükler (araştırma yazılarında en fazla 5 adet)
6. Temel metin (başlıklar)
7. Kaynaklar (ICMJE kurallarına uygunluk)
8. Şekil, tablo, video, hasta formları, anket vb. ekler (numaralandırma; alt yazılar; özgünlük/izin yazısı)
9. Yazarlık ve Telif Hakları Devir Beyanı
10. Çıkar Çakışması Beyan Formu (gereğinde)

Özgün Araştırma

- İzole proteinürlü gebelerde maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi** 129
Assessment of maternal and perinatal outcomes in pregnant women with isolated proteinuria
Melda Kuyucu, Sevcan Arzu Arıkan, Dilşad Herkioloğlu, Murat Muhcu
- Fetal merkezi sinir sistemi anomalili 101 olgunun değerlendirilmesi** 136
Evaluating 101 cases with the anomaly of fetal central nervous system
Ilknur Gümüş, Atalay Ekin, Ceren Gölbaşı, Ezgi Hürçan, Cüneyt Eftal Taner
- Preeklampitik gebelerde 24 saatlik idrarda protein miktarı ile spot idrarda protein/kreatinin oranının karşılaştırılması** 142
Comparison of protein amount in 24-hour urine and protein/creatinine rate in spot urine of preeclamptic pregnant women
Sevgi Gökdoğan, Berna Aslan Çetin, Pınar Yalçın Bahat, Alev Atış Aydın, Aysu Akça
- Kuersetin, streptozotosin uyarımlı diyabetik sıçanlarda metabolik devreleri ve plasenta morfolojisini iyileştirmektedir** 147
Quercetin improves metabolic sequels and placental morphology in streptozotocin-induced diabetic rats
Aynur Erşahin, Meryem Hocaoglu, Selin Demirel, Ferhat Cengiz
- Üç boyutlu ultrasonografi ile ölçülen plasenta hacminde cinsiyete bağlı değişim** 156
Fetal gender-specific difference for placental volume assessed with 3D-ultrasonography
Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala, Yıldız Uyar, Faik Mümtaz Koyuncu, Yeşim Bülbül
- Preeklampsinin ağırlığı ile ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği ilişkisi** 162
The relation of mean platelet volume and platelet distribution width levels with the severity of preeclampsia
Semra Oruç Koltan, Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala

Olgu Sunumu

- Tek embriyo transferi sonrası monokoryonik kuadramniyotik dördüz gebelik** 166
Monochorionic quadramniotic quadruplet pregnancy after single-embryo transfer
Ahmet Karataş, Yaprak Engin Üstün, Cavidan Gülerman, Yeşim Bardakçı, Nafiye Yılmaz
- Masif hematürlü gebede plasenta perkreta: Olgu sunumu** 170
Placenta percreta in pregnant woman with massive hematuria: a case report
Hacer Uyanikoğlu, Kenan Gengeç, Güler Çakmak, Halil Çiftçi
- Vajinal doğum sonrası gelişen spontan pnömomediastinum ve pnömotoraks** 174
Spontaneous pneumomediastinum and pneumothorax developing after vaginal delivery
Ersin Çintesan, Feyza Nur İncesu Çintesan

Dizin 178

Teşekkür 182

İzole proteinürili gebelerde maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi

Melda Kuyucu¹, Sevcen Arzu Arınkan¹, Dilşad Herkioloğlu¹, Murat Muhcu²

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Çalışmada, izole proteinüri saptanan gebelerin maternal ve perinatal sonuçları, preeklampsiye ilerleme oranları, risk faktörleri arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, Aralık 2013 – Aralık 2014 yılları arasında hastanemize rutin antenatal takip amacıyla başvurmuş olan, 24–34 gebelik haftasındaki, çalışma kriterlerine uygun 57 gebe dahil edildi. Proteinüri olup kan basıncı yüksekliği olmayan hastalar izole gestasyonel proteinüri (İGP) grubu olarak adlandırıldı. Hastaların antenatal takiplerinde yeni başlangıçlı kan basıncı yüksekliği olup preeklampsi gelişen grup ise proteinüri başlangıçlı preeklampsi (P-PE) grubu olarak tanımlandı.

Bulgular: Toplam 57 gebe kadının 15'inde (%26) ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsi gelişti. İki grupta gebelik öncesi beden kitle indeksi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Proteinüri miktarı ve proteinüri başlangıç haftası arasında her iki grupta anlamlı farklılık saptanmazken, P-PE grubunda proteinüri başlangıç haftası ve preeklampsi gelişme haftası arasında pozitif korelasyon izlendi. Bu grupta proteinüri başladıktan sonra hastaların çoğunda ortalama 3 hafta içinde preeklampsi geliştiği saptandı. İki grup arasında neonatal sonuçlar karşılaştırıldı. Doğum kilosu, yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksinimi ve ka- lış süresi arasında anlamlı fark saptanmazken, ortalama doğum haftası P-PE grubunda anlamlı olarak daha kısa saptandı ($p<0.005$). İGP grubunda şiddetli preeklampsinin komplikasyonlarına rastlanmadı.

Sonuç: Proteinüri genellikle preeklampsinin geç bir bulgusu olmasına rağmen bazen diğer belirtilerden önce görülebilir. İzole proteinüri saptanan gebelerin yönetiminde yakın antenatal takip çok önemlidir ve bu hastaların ilerleyen gebelik haftalarında preeklampsiye ilerleyebileceği akıld tutulmalıdır. Bizim yaptığımız çalışma da gebelerdeki izole proteinürinin özellikle proteinüri başlangıçlı preeklampsi ile hem risk faktörleri hem de perinatal sonuçlar açısından benzer olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: İzole proteinüri, preeklampsi, maternal, perinatal sonuçlar.

Abstract: Assessment of maternal and perinatal outcomes in pregnant women with isolated proteinuria

Objective: In the study, we aimed to identify the relationship between maternal and perinatal outcomes of pregnant women found to have isolated proteinuria, rates for progress towards preeclampsia and risk factors.

Methods: A total of 57 pregnant women who were at 24–34 weeks of gestation and admitted to our hospital for routine antenatal follow-up between December 2013 and December 2014 were included in our study. The patients with proteinuria but without elevated blood pressure were called as isolated gestational proteinuria (IGP) group. The patients were found to have new-onset elevated blood pressure during their antenatal follow-ups and the patients developing preeclampsia were defined as proteinuric pre-eclampsia (P-PE) group.

Results: Preeclampsia developed in the advanced weeks of gestation in 15 (26%) of 57 pregnant women. There was no significant difference between the body mass index values of both groups before pregnancy ($p>0.05$). While no significant difference between proteinuria amount and onset week of proteinuria was observed in both groups, there was a positive correlation in P-PE group between onset week of proteinuria and development week of preeclampsia. It was found that preeclampsia developed in most of the patients in this group within about 3 weeks after proteinuria developed. The neonatal outcomes of both groups were compared. While no significant difference was observed between birth weight, need for newborn intensive care unit and hospitalization period, mean week of delivery was significantly shorter in P-PE group ($p<0.005$). The complications of severe preeclampsia were not observed in IGP group.

Conclusion: Although proteinuria is usually a late sign of preeclampsia, it may sometimes develop before other signs. Close antenatal follow-up is very significant in the management of pregnant women found to have isolated proteinuria and it should be kept in mind that such patients may develop preeclampsia during further weeks of gestation. In our study, we found that isolated proteinuria in pregnant women is similar with proteinuric pre-eclampsia in particular in terms of both risk factors and perinatal outcomes.

Keywords: Isolated proteinuria, preeclampsia, maternal, perinatal outcomes.

Yazışma adresi: Dr. Sevcen Arzu Arınkan. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. e-posta: pataraa96@gmail.com

Geliş tarihi: 09 Nisan 2016; **Kabul tarihi:** 18 Ağustos 2016

Bu yazının atfı künyesi: Kuyucu M, Arınkan SA, Herkioloğlu D, Murat Muhcu M. Assessment of maternal and perinatal outcomes in pregnant women with isolated proteinuria. Perinatal Journal 2016;24(3):129–135.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20160243001

doi:10.2399/prn.16.0243001

Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Preeklampsia (PE), kardiyovasküler, hepatik ve renal sistemleri etkileyen, artmış maternal, perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili multisistemik bir sendromdur.^[1-4] Prevalansının dünya genelinde ortalama %4.6 (%2.7–8.2) olduğu tahmin edilmektedir.^[5] Obstetrik komplikasyonlara bağlı maternal ölümlerin %10–15'i preeklampsia/eklampsia ile ilişkilidir.^[1]

Preeklampsia, daha önceden normotansif olduğu bilinen bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlangıçlı hipertansiyona proteinüri veya hedef organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Proteinürinin şiddeti PE'nin şiddeti ile orantılı değildir. Bu nedenle PE yönetiminde proteinürinin miktarı yol gösterici olmamalıdır.^[6-8] Klinik bulgusu olan kadınların %10'unda proteinüri yoktur ve eklampsia tanısı almış kadınların %20'sinin nöbetten önceki haftada idrarlarında önemli miktarda proteinüri tespit edilmemiştir.^[9,10] Proteinüri miktarı PE tanısından bağımsız olarak 3. trimesterde artış göstermektedir. Dipstick idrar analizi özellikle önemli miktardaki proteinüriyi belirlemek için düşük sensitiviteye (%22'den %86'ya kadar değişen) sahiptir. Dipstick testte 1+ ve üzeri proteinüri saptanan gebelerde 24 saatlik idrar analizi, proteinüri miktarını belirlemede altın standarttır.

Proteinüri, genellikle preeklampsinin geç klinik bulgusu olmasına rağmen bazı kadınlarda tansiyon yüksekliği olmadan sadece proteinüri ortaya çıkabilir ve bu durum izole gestasyonel proteinüri (İGP) olarak adlandırılır. İGP'nin preeklampsia hastalık spektrumunun bir parçası olup olmadığı belirsizdir. PE'nin klasik biyolojik markerları olan, çözünebilir FMS-like tirozin kinaz 1 (s Flt-1) ve çözünebilir endoglin düzeyleri izole proteinüri- li gebe kadınlarda orta düzeyde (normal gebelik ve PE arasında) artış gösterir.^[11,12] Gebelerdeki izole proteinürinin PE'ye ilerlemesini değerlendiren klinik çalışmalar kısıtlıdır. Ancak yapılan bazı klinik çalışmalara göre eklampsia tanısı alan gebelerin bir kısmının ilk konvülsiyondan önceki hafta içinde sadece proteinüri bulgusunun olduğu gösterilmiştir.^[13,14] Bazı klinik çalışmalar ise gebelerdeki izole proteinürinin hafif PE'nin bir türü olduğunu ileri sürmektedir.

İzole gestasyonel proteinürinin PE ile olan ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda İGP saptanan gebelerin PE'ye ilerleme oranları, PE gelişen ve gelişmeyen gruplarda maternal ve perinatal

sonuçların karşılaştırılması ve her iki gruptaki risk faktörleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya hastanemiz gebe izlem polikliniğine Aralık 2013 – Aralık 2014 tarihleri arasında rutin antenatal takip amacıyla başvurmuş olan 24–34 gebelik haftasındaki 57 gebe dahil edildi. Daha önce- sinde bilinen renal ve otoimmün hastalığı olanlar, kro- nik hipertansiyon (HT), pregestasyonel diabetes mellitus ve üriner sistem enfeksiyonu, intrauterin fetal ölüm olan gebeler ve multipl gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Zeynep Kamil Hastanesi yerel etik kurulu- ndan onam alındı.

Rutin antenatal takip kapsamında kan basıncı ölçü- mü, tam idrar tahlili ve vücut ağırlığı ölçümü yapılmak- tadır. Sistolik kan basıncının (KB) 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik KB'nın 90 mmHg ve üzeri saptanma- sı HT olarak tanımlanmaktadır. Rastgele alınan spot idrar örneğinde, eritrosit ve lökosit olmadan 1+ ve üze- ri protein saptanan, daha önce yapılan idrar analizlerin- de proteinüri bulgusuna rastlanmayan ve normotansif (sistolik KB <140 mmHg, diastolik KB <90 mmHg) hastalardan 24 saat idrar örneği biriktirmeleri istenmiş- tir. 24 saatlik idrarda 300 mg/gün üzeri protein olup ve KB yüksekliği olmaması izole gestasyonel proteinüri (İGP) olarak adlandırıldı. Bu hastaların devam eden antenatal takiplerinde yeni başlangıçlı KB yüksekliği olup PE gelişen grup P-PE (proteinüri başlangıçlı PE) grubu olarak tanımlandı. Her iki hasta grubu (İGP ve P-PE) proteinüri saptandıktan sonra en az haftada 1 defa poliklinik kontrolüne çağırılmış olup, her antenatal muayene sırasında tam kan sayımı, rutin biyokimya analizi çalışılmıştır. Buna dayanarak proteinürinin baş- ladığı hafta ve PE gelişen grupta ek olarak KB yüksek- liğinin olduğu hafta kaydedildi.

İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fisher testi kul- lanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizler SPSS 22.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapıldı.

Tablo 1. Her iki grupta ortalama proteinüri başlangıç haftası, Grup 1’de PE gelişme haftası ve ortalama 24 saatlik idrarda protein miktarlarının karşılaştırılması.*

	Grup 1		Grup 2		p
	Ort./SS	Min./Maks.	Ort./SS	Min./Maks.	Ort.
24 saatlik idrar (g)	2520±3777	324–12.000	1151±1188	400–5400	0.273
Proteinüri haftası	29.1±3.3	24–33	28.2±2.8	24–34	0.332
Preeklampsi haftası	32.8±3.8	26–38			

*Bağımsız örneklem t testi / Mann-Whitney U testi / Ki-kare testi (Fisher testi)

Bulgular

Çalışma kriterlerine uyan toplam 57 gebe kadının %26’sında (n=15) ilerleyen gebelik haftalarında hipertansiyon geliştiği gözlemlendi ve bu grup P-PE grubu (Grup 1) olarak adlandırıldı. Geri kalan 42 (%74) hastada ise KB yüksekliği gelişmemişti ve bu grup da İGP grubu (Grup 2) olarak sınıflandırılarak hastalar 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 2 hasta grubunun maternal demografik özellikleri karşılaştırıldı. Grup 1’de maternal yaş ortalaması 31.7±6.4 yıl ve Grup 2’de 28.8±5.4 yıl olarak bulundu. Hastaların gebelik öncesi boy ve kilolarına göre hesaplanan beden kitle indeksi (BKİ) değeri her iki grupta da PE için risk faktörü olarak kabul edilen 26.1 kg/m²’nin üzerinde idi. Her iki grupta hastaların yaşı, parite durumu, önceki gebelikte PE öyküsü, sigara kullanım oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermedi. Grup 1’de pregestasyonel BKİ değeri Grup 2’den anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksek bulundu. **Tablo 1**’de hastaların ortalama 24 saatlik idrarda protein miktarları, her iki grup için ortalama proteinüri başlangıç haftası ve Grup 1’de PE gelişen hafta gösterilmiştir.

İzole gestasyonel proteinüri olan grupta ortalama proteinüri başlangıç haftası 28.2±2.8 hafta olarak, P-PE olan grupta ise proteinürinin görülmeye başladığı ortalama gebelik haftası 29.1±3.3 hafta olarak bulundu (**Tablo 1**). Grup 1’de KB yüksekliğinin başladığı ortalama gebelik haftası 32.8±3.8 (sınırları 26–38 hafta arası) olarak tespit edildi. Yine bu grupta proteinüri geliştikten ortalama 3.7 hafta sonra PE geliştiği saptandı. Bu grupta proteinüri başlangıç haftası ile PE’nin geliştiği hafta arasında ilişki gösterildi.

Proteinüri başlama haftası ile preeklampsi haftası arasında anlamlı (p=0.033, r=0.552) hafif pozitif korelasyon mevcuttu. Hastaların laboratuvar testlerinde, her iki gruptaki AST, ALT, LDH, ürik asit, kreatinin ve trombosit değerleri karşılaştırılmış olup iki grup ara-

Tablo 2. Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	p
	Ort./SS	Ort./SS	
Trombosit (/L)	229.6±45.1	246.7±82.4	0.814
Kreatinin (mg/dl)	0.5±0.2	0.6±0.2	0.674
AST (U/L)	39±60	27.8±41.1	0.549
ALT (U/L)	34.1±50.5	26.9±48.2	0.892
LDH (U/L)	255.6±78.5	233.3±57.4	0.248
Ürik asit (mg/dl)	5.9±1.3	5.2±1.5	0.126

sında trombosit, kreatinin, AST, ALT, LDH, ürik asit değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermedi (**Tablo 2**).

Her 2 hasta grubunda 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki incelendi (**Tablo 3**). 24 saatlik idrar miktarı ile trombosit, kreatinin, AST, ALT değeri arasında (p>0.05) korelasyon yoktu. Maternal komplikasyonlar ve sonuçlar incelenmiş olup, her iki grupta maternal mortalite izlenmedi. Şiddetli PE bulguları olarak kabul edilen pulmoner ödem, renal yetmezlik (serum kreatinin >1.2), eklampsi, nörolojik bulgular her iki hasta grubunda da görülmeydi. Erişkin yoğun bakım ünitesi ihtiyacı her 2 grupta da olmadı. Grup 1’deki 15 hastanın %13’ünde (n=2) hipertansiyonun şiddetlenmesi (sistolik KB’nin ≥170 mmHg, diastolik KB’nin ≥110 mmHg olması) ve %20’sinde (n=3) HELLP sendromu gelişmesi nedeniyle gebelik haftasına bakılmaksızın acil doğum kararı verildi.

Tablo 3. 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki.*

	Trombosit	Kreatinin	AST	ALT
r	-0.006	0.065	0.034	0.241
p	0.963	0.633	0.800	0.071

*Spearman korelasyon analizi

Grup 1 ve 2'de doğum şekli dağılımı arasında anlamlı bir fark saptanmadı, ancak her iki grupta da sezaryen ile doğumun normal doğumdan daha fazla olduğu görüldü. Ortalama doğum ağırlığı her iki grup arasında anlamlı farklılık ($p>0.05$) göstermedi. 2500 gramın altında doğum kilosunu olanlar, Grup 1 için %67 ($n=10$) iken Grup 2 için %57 ($n=24$) bulundu. Ortalama doğum haftası Grup 1'de 34.6 ± 3.1 hafta, Grup 2'de ise 36.5 ± 2.8 hafta olarak bulunurken olup Grup 1'de doğum haftası Grup 2'den anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Grup 1'de 15 hastanın 9 tanesi (%60) 37 haftanın altında doğum yaparken, Grup 2'de 42 hastadan 20 tanesi (%48) 37 haftanın altında doğum yapmış idi. Grup 1 ve Grup 2'de Apgar 1. ve 5. dakika değerleri, Apgar 5. dakikada 7'nin altında olan yenidoğan oranı, perinatal mortalite oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 4).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış sırasında mekanik ventilatör ihtiyacı, RDS oranları arasında an-

lamlı bir fark izlenmedi. İntraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve sepsis her iki hasta grubunda da görülmeydi. Yine erken/geç neonatal mortalite her iki grupta da izlenmemiş olup Grup 1'de sadece 1 fetüste takipler sırasında inutero mort durumu gelişmiştir. Proteinüri başlangıç haftası ile doğum haftası arasında anlamlı ($rs=-0.010$; $p=0.939$) korelasyon yoktu.

Tartışma

2013 yılında American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), preeklampsi tanısı için yeni kriterler tanımlamış ve bu kriterlerde proteinüriyi PE için esansiyel kriter olmaktan çıkarmıştır. Ayrıca şiddetli PE kriterleri arasına ağır proteinüri varlığı (5 gram/gün) dahil edilmemiştir. Buna rağmen PE'li kadınların çoğu proteinüri varlığı ile tanı almaktadırlar. Bu nedenle gebelikte proteinüri taraması önemlidir. Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan sağlıklı bir kadında, 20. gebelik haftasından sonra başlayan izole

Tablo 4. Neonatal sonuçların karşılaştırılması. *

		Grup 1		Grup 2		p
		n	%	n	%	
Doğum	CS	13	87	30	71	0.249
	NSD	2	13	12	29	
Cinsiyet	Erkek	10	67	24	57	0.524
	Kız	5	33	18	43	
Fetüs kilo (g)		2395 $\pm$ 1068		2557 $\pm$ 963		0.544
Hafta		34.6 $\pm$ 3.1		36.5 $\pm$ 2.8		0.043
YDYBÜ	Var	7	47	15	36	0.454
	Yok	8	53	27	64	
Süre (hafta)		30.7 $\pm$ 20.8		33.0 $\pm$ 28.7		0.921
MV	Var	5	33	10	24	0.823
	Yok	2	13	5	12	
RDS	Var	3	20	5	12	0.674
	Yok	4	27	10	24	
Fototerapi	Var	6	40	7	17	0.083
	Yok	1	7	8	19	
Apgar 1		5.9 $\pm$ 2.7		6.8 $\pm$ 2		0.364
Apgar 5		7.4 $\pm$ 2.5		8.2 $\pm$ 1.7		0.249
5. dk <7	Var	9	60	33	79	0.161
	Yok	6	40	9	21	
Mortalite	Var	1	7	0	0	0.268
	Yok	14	93	42	100	

*Mann-Whitney U testi / Ki-kare testi (Fisher testi). CS: Sezaryen, MV: Mekanik ventilatör, NSD: Normal spontan doğum, RDS: Respiratuvar distress sendromu, YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

proteinürinin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Gebelerdeki izole proteinürinin, PE hastalık spektrumunun bir parçası mı yoksa gebelikteki fizyolojik renal değişikliklerin bir sonucu mu olduğu tartışmalıdır. Konsepsiyon öncesi bilinen bir renal hastalığa bağlı gebelikte alevlenen prooteinürinin artmış kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Buna rağmen izole gestasyonel proteinürinin obstetrik sonuçları iyi bilinmemektedir. Günümüzde izole proteinüri gebelerin ilerleyen gebelik haftalıklarında PE'ye ilerleme riskini tanımlayan prospektif bir çalışma yoktur ve yapılan retrospektif çalışmalar da kısıtlıdır.

Bu durum ilk kez 2008 yılında literatüre girmiş olup, Morikawa ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, hipertansiyon yokluğunda proteinüri gelişen 37 kadının 19'unda (%51) ilerleyen gebelik haftalarında HT geliştiği saptanmıştır.^[15] Buradaki 37 hastanın ortalama proteinüri başlangıç haftası 32.8 ± 4.8 bulunmuş olup, bunların 19'unda (%51) ortalama 33 ± 4.7 gebelik haftasında HT gelişmiş ve P-PE tanısı konmuştur. İzole proteinüri tanısı alan gebelerin proteinüri başlangıç haftaları ile PE haftası ilişkili bulunmuştur. P-PE'li grupta proteinüri ile PE gelişmesi arasındaki geçen süre ortalama olarak 2.1 ± 1.7 haftadır. Proteinüri başlangıç haftası ile doğuma kadar geçen süre arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. P-PE gelişen grupta, ortalama gebelik süresi 35.1 ± 4.1 hafta bulunmuş olup, %57.9 hasta 37. gebelik haftasından önce, %26.3 hasta ise 33. gebelik haftasından önce erken doğum yapmışlardır. İGP olan grupta ise ortalama doğum haftası 38.3 ± 1.4 olarak saptanmıştır.^[15]

2009'da Holston ve ark. gestasyonel proteinürinin obstetrik sonuçlarını ve serumda anjiyogenik faktörlerin değişimini araştırdıkları olgu-kontrollü bir çalışmada, kötü obstetrik sonuçların nadir olduğunu ve serumdaki anjiyogenik faktör düzeylerinin PE ile benzer olduğunu bularak, İGP'nin hafif PE'nin bir varyantı olduğu hipotezini desteklemişlerdir.^[11]

Macdonald-Wallis ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, PE için tanımlanmış olan risk faktörlerinin, normal term gebelikte meydana gelen proteinüri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.^[16] 11.651 olgu ile yaptıkları çalışmada, artmış gebelik öncesi BKİ, genç yaş, nulliparite ve ikiz gebelik risk faktörlerinin varlığı ile gebelikte herhangi bir proteinüri çeşidi arasında artmış ilişki saptamışlardır. Sigara ve proteinüri gelişimi arasında ise negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlar-

dır. Bunların sonucu olarak da tanımlanmış PE risk faktörlerinin sağlıklı term gebelerde proteinüri ortaya çıkması ile ilişkili olduğunu saptayıp, İGP'nin PE'nin erken bir bulgusu olabileceği hipotezini desteklemişlerdir.

2011 yılında ise Yamada ve ark., 2 olgu sunumu yayınlamışlar ve gebelerdeki izole proteinürinin, şiddetli PE'nin başlangıç belirtisi olabileceğini belirtmişlerdir.^[17] Protein miktarı 24 saatlik idrarda 300 mg/gün'ün üzerinde ve normotansif olan bu iki olgudan birinde dekolman plasenta, diğerinde ise posterior reversibl ensefalopati geliştiğini yayınlamışlardır ve bunun sonucu olarak da izole proteinürinin gebelerde kötü sonuçlarla birlikte olabileceğini belirtmişlerdir.^[17]

Literatürde bu konu ile yapılmış olan son çalışma ise 2015 yılında yayınlanmıştır. Shinar ve ark., yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında, 2009–2014 yılları arasındaki 5 yıllık sürede toplam 99 izole proteinüri tanısı almış kadının %21'inde (n=21) PE geliştiğini saptamışlardır. Özellikle primipar ve yüksek miktarda proteinürisi mevcut olan İGP'li gebelerin PE için artmış risk taşıdıklarını, bu nedenle de doğum sonrasına kadar yakın takip edilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, 57 izole proteinürlü gebe kadının %26'sında (n=15) ilerleyen gebelik haftalarında PE gelişmiştir. Ancak, proteinürinin PE'nin geç klinik bulgusu olduğunun kabul edilmesi göz önüne alınırsa bu önemli bir orandır. PE hiçbir semptomu ve KB yüksekliği olmayan kadınlarda sadece proteinüri ile ortaya çıkabilir. Yine proteinüri başlangıç haftası da bizim çalışmamıza göre her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada preeklampsi için tanımlanmış olan risk faktörlerini her iki hasta grubunda karşılaştırarak bu risk faktörlerinin benzer olup olmadığını bulmayı amaçladık. Daha önceden bilinen kronik bir hastalığı bulunmayan, tekil gebelikleri çalışmamıza dahil ettik. İki grubu PE için tanımlanmış olan risk faktörlerinden yaş (45 y), parite, gebelik öncesi BKİ, önceki gebelikte PE öyküsü olup olmaması açısından karşılaştırdık. İki grup arasında gebelik öncesi BKİ değerleri arasında anlamlı farklılık saptansa da, her iki grupta da BKİ'nin PE için tanımlanmış risk faktörlerinde olduğu gibi 26.1'in üstünde olduğunu gördük. Her iki grup arasında maternal yaş, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, sigara kullanımı ve parite açısından anlamlı fark saptamadık. PE risk faktörlerinden farklı olarak multipar hastaların

daha önceki gebeliklerinde PE öyküsü olmayanlarının oranını daha yüksek bulduk. Ayrıca iki grupta da sigara içmeyenlerin oranını daha yüksek bulduk.

Proteinüri başlangıç haftası ile P-PE gelişme haftası arasında pozitif korelasyon saptadık. Kadınların %73'ünde proteinüri başladıktan sonra en geç 3 hafta içinde PE meydana gelmişti. Proteinüri ne kadar erken başlarsa PE de aynı şekilde erken gebelik haftasında ortaya çıkabilecektir. Erken başlangıçlı PE'de düşük doğum ağırlıklı fetüs oranı geç başlangıçlı PE'ye göre yüksektir.^[18] Ayrıca erken başlangıçlı PE'nin daha yüksek fetal ölüm, perinatal ölüm ve ciddi neonatal morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[19,20] İzole proteinüri saptanan gebelerde ilk başta KB yüksekliği olmasa bile antenatal takip sıklığını arttırmak faydalı olabilir. Yine Yamada ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde proteinüri başlama haftası ile doğum haftası arasında pozitif korelasyon saptamadık. Aynı çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda Grup 1'de doğum haftasını Grup 2'den anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük bulduk.^[17] Grup 1'deki daha erken ortalama doğum haftası bulgusu, bunun nedeninin P-PE'nin şiddetlenerek acil preterm doğum gerektirdiği durumunu düşündürülebilir. İzole proteinüri saptanan gebelerde durumun P-PE'ye mi ilerleyeceği ya da aynı mı kalacağının önceden ayırtımını yapabilmek bu hastaların yönetiminde önemlidir. Bunun dışında ağır PE belirtilerinin İGP'li gebelerde görülmemesi izole proteinürinin hafif PE'nin bir varyantı olabileceğini düşündürülebilir ve yönetim hafif PE'de yapılan ile benzer olabilir.

Sonuç

Preeklampsia tüm dünya genelinde artmış maternal ve perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili bir gebelik komplikasyonudur ve bazen hipertansiyon olmadan sadece izole proteinüri varlığı ile bulgu verebilir. Özellikle erken gebelik haftalarında İGP saptanan gebelerin antenatal takiplerinin düzenli ve sık aralıklarla yapılmasında fayda vardır çünkü bu gebelerin bir kısmında takip eden haftalarda PE gelişerek preterm doğumlara yol açabilir. Bizim yaptığımız çalışma gebelerdeki izole proteinürinin özellikle proteinüri başlangıçlı PE ile hem risk faktörleri hem de perinatal sonuçlar açısından benzer olduğunu göstermiştir. Bulgularımızı doğrulamak ve yeni takip ve tedavi modaliteleri geliştirmek için daha yüksek olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7.
2. Lewis G, editor; The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: CEMACH; 2007.
3. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA. Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991. *Acta Obstet Gyn Scan* 1995;74:788-93.
4. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
5. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:1-7.
6. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 2010;115:365-75.
7. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, et al.; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011;377(9761): 219-27.
8. Payne B, Magee LA, Côté AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:588-97.
9. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining preeclampsia: clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37: 466-70.
10. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1049-54.
11. Holston AM, Qian C, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi A, Levine RJ. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria without hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:392.e1-10.
12. Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H, Masumoto A, Tateishi Y, Hiramatsu Y. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:551-6.
13. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994;309:1395-400.
14. Knight M; UKOSS. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG* 2007;114:1072-8.
15. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Yamada H, Sakuragi N, et al. Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. *J Perinat Med* 2008;36:419-24.

16. Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Heron J, Fraser A, Nelson SM, Tilling K. Relationship of risk factors for pre-eclampsia with patterns of occurrence of isolated gestational proteinuria during normal term pregnancy. *PLoS One* 2011; 6:e22115.
17. Yamada T, Yamada T, Morikawa M. Isolated proteinuria as an initial sign of severe preeclampsia. *Open J Obstet Gynecol* 2011;1:13-6.
18. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000;96:950-5.
19. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:544.e1-544.e12.
20. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsøyr K, Engel SM, Magnus P, et al. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015;125:628-35.

Fetal merkezi sinir sistemi anomalili 101 olgunun değerlendirilmesi

İlknur Gümüş, Atalay Ekin, Ceren Gölbaşı, Ezgi Hürçan, Cüneyt Eftal Taner

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Fetal merkezi sinir sistemi anomalisi bulunan olgulara eşlik eden yapısal ve kromozomal malformasyonları belirlemek ve bu gebeliklerin prognozlarını değerlendirmektir.

Yöntem: 2010-2015 tarihleri arasında fetal merkezi sinir sistemi anomalisi saptanan 101 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların anne yaşı, gebelik sayısı, abortus sayısı, tanı aldığı gebelik haftası, ultrasonografide saptanan anomalileri, kromozom analizi sonuçları ve konsey kararları ile ilgili bilgiler değerlendirildi.

Bulgular: Gebeliklerin %26.7'sinde sadece kraniyal anomaliler, %51.5'inde ekstrakraniyal anomaliler ve %11.9'unda anormal karyotip bulunmaktaydı. En sık gözlenen merkezi sinir sistemi anomalisi ventriküloomegali (%51.5) idi. Konsey kararına göre gebeliklerin %68.3'ü sonlandırıldı. Ekstremitte anomalileri en fazla görülen ekstrakraniyal anormali tipi idi (%23.8).

Sonuç: Fetal merkezi sinir sistemi anomalisi bulunan gebeliklerin yönetimi ve prognozlarının belirlenmesi için eşlik eden yapısal ve kromozomal anomalilerin belirlenmesi gereklidir.

Anahtar sözcükler: Fetus, kromozomal anormali, merkezi sinir sistemi, ventriküloomegali.

Abstract: Evaluating 101 cases with the anomaly of fetal central nervous system

Objective: We aimed to determine structural and chromosomal malformations in cases with the anomaly of fetal central nervous system and to evaluate the prognoses of these pregnancies.

Methods: Between 2010 and 2015, 101 cases found to have the anomaly of fetal nervous system were investigated retrospectively. Information such as maternal age, number of gestation, number abortion, week of gestation during diagnosis, anomalies found in ultrasonography, chromosome analysis results and council decision were evaluated.

Results: Cranial anomalies were found only in 26.7% of pregnancies while extracranial anomalies were found in 51.5% of them and abnormal karyotype was found in 11.9% of them. The most common anomaly of central nervous system was ventriculomegaly (51.5%). 68.3% of the pregnancies were terminated by council decision. Extremity anomalies were the most common type of extracranial anomalies (23.8%).

Conclusion: It is necessary to determine concurrent structural and chromosomal anomalies in order to determine prognoses and management of pregnancies with the anomaly of fetal central nervous system.

Keywords: Fetus, chromosomal anomaly, central nervous system, ventriculomegaly.

Giriş

Konjenital anomaliler her yıl yaklaşık %2-3 oranında canlı doğumu etkilemektedir.^[1] Merkezi sinir sistemi (MSS) anomalileri ise perinatal dönemde saptanan konjenital anomalilerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. MSS anomalileri kardiyak anomalilerden sonra ikinci en sık rastlanan ciddi konjenital anomalilerdir. Bu nedenle nörolojik sistemin incelenmesi, günümüzde rutin fetal

anormali taraması içinde çok önemli bir yer tutmaktadır. MSS anomalileri izole veya sistemik bir sendromun parçası olarak görülebilirler. Bunun yanında birçok olguya yapısal ve kromozomal anomaliler eşlik edebilmektedir. Ayrıca MSS anomalileri tıbbi müdahale ihtiyaçlarının, uzun dönem hastalıklarının ve ölümlerin sık nedenleri arasındadır. MSS anomalileri %75 oranında fetal ölümlerin, %40 oranında çocukluk çağı ölümlerinin nedenlerindendir.^[2]

Yazışma adresi: Dr. Atalay Ekin, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir. e-posta: atalayekin@hotmail.com

Geliş tarihi: 16 Ağustos 2016; **Kabul tarihi:** 22 Eylül 2016

Bu yazının atfı künyesi: Gümüş İ, Ekin A, Gölbaşı C, Hürçan E, Taner CE. Evaluating 101 cases with the anomaly of fetal central nervous system. Perinatal Journal 2016;24(3):136-141.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20160243003

doi:10.2399/prn.16.0243003

Karekod (Quick Response) Code:



deomed.

Prenatal dönemde herhangi bir MSS anomalisinin saptanması anomalinin olası nedenini, prognozunu, yönetimini belirlemek açısından oldukça önemlidir. Ciddi MSS malformasyonu olan fetüslerde mortalite ve morbidite yüksek olduğu için, viabilite sınırından önce tanı konduğunda aileye bilgi verilerek gebeliği sonlandırabilme seçeneği sunulabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, fetal MSS anomali bulunan olgulara eşlik eden yapısal ve kromozomal malformasyonları belirlemek ve bu gebeliklerin prognozlarını değerlendirmektir.

Yöntem

Bu çalışmada, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Ocak 2010 – 31 Aralık 2015 tarihleri arasında fetal anomali taraması veya rutin obstetrik ultrasonografi (USG) incelemesi sırasında fetal MSS anomali saptanan 101 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma için Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun 29.07.2015/10 sayılı kararı ile gerekli etik kurul izni alınmıştır. Bütün olgular temel olarak perinatoloji, kadın hastalıkları ve doğum, nöroşirurji, çocuk sağlığı ve hastalıkları, patoloji, genetik, çocuk cerrahisi ve radyoloji uzmanlarının katılımı ile oluşan Perinatoloji Konseyi'nde anomalinin yaşamla bağdaşma durumu ve gebelik prognozu açısından değerlendirilmiştir.

Hastaların medikal kayıtlarından anne yaşı, gebelik sayısı, abortus sayısı, tanı aldığı gebelik haftası, USG'de saptanan anomalileri, kromozom analizi sonuçları ve konsey kararları ile ilgili bilgiler elde edildi. İntrauterin enfeksiyonlara bağlı ultrasonografik kraniyal bulgular gelişebileceğinden tüm gebelerin enfeksiyon parametreleri elde edildi. Tetkik sonuçlarında intrauterin enfeksiyon şüphesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bütün çalışma grubuna gebelik haftasına uygun olarak prenatal tanı amaçlı koryon villus örnekleme, amniyosentez veya kordosentez uygulandı. Fetal karyotipleme yapılacak olan her aileye işlem öncesinde genetik danışmanlık, karyotipleme işleminin yapılış tekniği ve komplikasyonları hakkında geniş bilgi verildi. Yazılı onam alınarak fetal karyotipleme işlemi gerçekleştirildi. Koryon villus örnekleme 10–13. gebelik haftaları arasında 16 olguya, amniyosentez işlemi 16–22. haftalar arasında 68 olguya ve kordosentez işlemi 20–28. haftalar arasında 16 olguya deneyimli uzmanlar tarafından uygulandı.

İstatistiksel analizler SPSS 15. 0 istatistik paket programında (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yapılmış-

tır. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı (yüzde) ile sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ile sunulmuştur. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Bulgular

Çalışma grubunun klinik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Ortalama anne yaşı 28.1 ± 6.2 , gravida 2.4 ± 1.4 , parite 1.3 ± 0.8 , abortus 0.4 ± 0.2 olarak hesaplandı. Fetal MSS anomalisinin belirlendiği ortalama gebelik haftası 20.6 ± 4.3 idi. Bunların %5.9'u birinci trimesterde, %89.1'i, ikinci trimesterde ve %5'i üçüncü trimesterde tanı almıştı. MSS anomali olan gebeliklerin %26.7'sinde sadece kraniyal anomaliler, %51.5'inde ekstrakraniyal anomaliler ve %11.9'unda anormal karyotip bulunmaktaydı. Konsey kararına göre gebeliklerin %68.3'ü sonlandırıldı.

Tablo 2'de fetal MSS anomalilerine eşlik eden yapısal ve kromozomal malformasyonlar sunulmuştur. Elli iki fetüste ventrikülomegali, 14'ünde anensefali, 11'inde ensefalosel, 6'sında holoprozensefali, 8'inde korpus kallozum agenezisi, 1'inde şizensefali, 2'sinde intraventriküler hemoraji, 4'ünde serebellar hipoplazisi, 4'ünde Dandy-Walker malformasyonu, 3'ünde vermian agenezisi, 2'sinde Blake poş kisti, 5'inde mega sisterna magna, 2'sinde mikrosefali, 3'ünde araknoid kisti, 2'sinde serebral kist ve 12'sinde koroid pleksus kisti saptandı.

Eşlik eden ekstrakraniyal anomaliler **Tablo 3**'te gösterilmiştir. Ekstremitte anomalileri en fazla görülen ekstrakraniyal anomalilerdi. Olguların 12'sinde kro-

Tablo 1. Çalışma grubunu oluşturan gebeliklerin klinik özellikleri.*

Maternal yaş (ort $\pm$ SS)	28.1	6.2
Gravida (ort $\pm$ SS)	2.4	1.4
Parite (ort $\pm$ SS)	1.3	0.8
Abortus (ort $\pm$ SS)	0.4	0.2
Tanı aldığı gebelik haftası (ort $\pm$ SS)	20.6	4.3
İlk trimester (ort $\pm$ SS)	6	5.9
İkinci trimester (ort $\pm$ SS)	90	89.1
Üçüncü trimester (ort $\pm$ SS)	5	5
Kraniyal anomali (n, %)	27	26.7
Ekstrakraniyal anomali (n, %)	52	51.5
Anormal karyotip (n, %)	12	11.9
Gebelik terminasyonu (n, %)	69	68.3

*Veriler ortalama (ort) $\pm$ standart sapma (SS) veya n (%) olarak sunulmuştur.

Tablo 2. Fetal MSS anomalilerinin perinatal sonuçları.

Anomali	n	Maternal yaş (ort±SS)	Gebelik haftası (ort±SS)	Ekstrakraniyal anomali n (%)	Anormal karyotip n (%)	Gebelik terminasyonu n (%)
Ventrikülomegali	52	28.3±5.9	21.6±3.5	13 (25)	4 (7.7)	29 (55.8)
Hafif	28	29.3±5.4	22.1±3.1	19 (67.9)	3 (10.7)	11 (39.3)
Orta	8	28.7±6.1	21.7±3.8	5 (62.5)	0 (0)	5 (62.5)
Şiddetli	16	27±4.8	22±2.6	14 (87.5)	1 (6.2)	13 (81.2)
Anensefali	14	26.2±3.9	16.9±3.7	2 (14.3)	0 (0)	14 (100)
Ensefalosel	11	29.1±4.6	17.5±4.6	4 (36.4)	1 (9.1)	11 (100)
Holoprozensefali	6	29.5±3.7	20.5±4	6 (100)	3 (50)	6 (100)
Korpus kallozum agenezisi	8	26.6±5.1	24.7±4.5	3 (37.5)	1 (12.5)	6 (75)
Şizensefali	1	25.8±5.5	23±4.6	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Intraventriküler hemoraji	2	28.1±3.8	21.5±4.9	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Serebellar hipoplazi/agenesi	4	29.2±3.5	18.7±1.9	3 (75)	1 (25)	4 (100)
Dandy-Walker malformasyonu	4	28.1±4.3	23.2±3.1	2 (50)	0 (0)	3 (75)
Vermian agenezi	3	29.4±2.9	21±1	1 (33.3)	0 (0)	3 (100)
Blake poş kisti	2	32.1±2.4	24.5±9.2	1 (50)	0 (0)	1 (50)
Mega sisterna magna	5	27.4±3.7	22±4.4	3 (60)	0 (0)	3 (60)
Mikrosefali	2	29.8±3.1	29±8.5	1 (50)	0 (0)	1 (50)
Araknoid kist	3	26.5±4.2	26±9	2 (66.7)	0 (0)	2 (66.7)
Serebral kist	2	29.7±3.2	18.5±0.7	1 (50)	0 (0)	1 (50)

MSS: Merkezi sinir sistemi, SS: Standart sapma

mozom anomalisi belirlendi. Bunların 8'i trizomi 18, 2'si trizomi 13, 1'i trizomi 22 ve 1'i de 69XXX sendromuydu. Kromozom anomalisi olan fetüslere eşlik eden kraniyal ve ekstrakraniyal anomaliler **Tablo 4**'te sunulmuştur. Kromozom anomalisi olan bir olguda sadece spinal defekt izlenirken, diğer 11 olguda birçok sistemi tutan multipl fetal anomaliler gözlemlendi. Bu fetüslerin hepsine sonlandırma kararı verilmiştir.

Tartışma

Fetal MSS anomalileri 1000 canlı doğumda 1.4–1.6 oranında görülen ve yüksek morbidite ile seyreden ciddi patolojilerdir.^[3] Bu çalışmada, tek bir merkezde MSS anomalisi olan fetüslere eşlik eden yapısal ve kromozomal malformasyonlar incelenmiştir.

2009–2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada 10 hafta üzerinde olan 7485 gebe USG ile taranmış ve 24 gebede MSS'ye ait malformasyonlar saptanmıştır. Ortalama tanı haftası 23.4'tür. Tanı haftalarının trimesterlere göre dağılımına bakıldığında; 1 olgu ilk trimesterde, 12 olgu ikinci trimesterde, 11 olgu ise üçüncü trimesterde tanı almıştır. Yazarlar bu çalışmadaki ileri

tanı haftasını hastaların düşük sosyoekonomik düzeylerine ve geç başvuru yapmalarına bağlamışlardır.^[4] Bizim çalışmamızda, fetal MSS anomalilerinin tanı aldıkları ortalama gebelik haftası (20.6) daha düşüktür. Aynı şekilde 3. trimesterde tanı alan fetüsler çalışma grubunun sadece %5'ini oluşturmaktaydı. Bu bulgu, teknolojik gelişmeler ve dört boyutlu USG'nin yaygın kullanımı ile fetal MSS anomalileri tanısının daha erken haftalar-

Tablo 3. Fetal MSS anomalilerine eşlik eden ekstrakraniyal anomaliler.

	n	%
Ekstremiteler	24	23.8
Gastrointestinal	18	17.8
Üriner	14	13.9
Kardiyak	13	12.9
İskelet	3	3
Akciğer	7	6.9
Kistik higroma	5	4.9
Yüz	9	8.9
Genital	1	1
Hidrops	1	1

MSS: Merkezi sinir sistemi

Tablo 4. Kromozom anomalisi olan fetüslerin klinik özellikleri ve eşlik eden anomalileri.

Hasta no	Maternal yaş	Tanı aldığı gebelik haftası	Kraniyal anomali	Ekstrakraniyal anomali	Karyotip yöntemi	Karyotip
1	43	19	Ventrikülomegali	Ekstremit ve kardiyak anomali	AS	Trizomi 18
2	40	16	Serebellar hipoplazi	Üriner sistem ve kardiyak anomali	AS	Trizomi 18
3	27	14	Ventrikülomegali	Kistik higroma, ekstremit ve kardiyak anomali	KVÖ	Trizomi 18
4	20	23	Korpus kallozum agenezisi	Ekstremit ve kardiyak anomali	KS	Trizomi 18
5	31	20	Spina bifida	-	AS	Trizomi 18
6	35	21	-	Üriner sistem, kardiyak anomali, akciğer displazisi	AS	Trizomi 18
7	33	19	Ventrikülomegali	Ekstremit, üriner ve gastrointestinal sistem anomalisi	AS	Trizomi 18
8	42	19	-	Ekstremit, kardiyak anomali, dismorfik yüz görünümü	AS	Trizomi 18
9	22	18	Holoprozensefali	Yarık dudak-damak	AS	Trizomi 13
10	30	17	Holoprozensefali	Kistik higroma, gastrointestinal anomali	AS	Trizomi 13
11	37	23	Holoprozensefali	Gastrointestinal anomali, mikrognați	AS	Trizomi 22
12	23	12	Ensefalosel	Üriner sistem anomalisi	Abortus materyali	69XXX

AS: Amniyosentez, KS: Kordosentez, KVÖ: Koryon villus örnekleme

da konulabileceğini göstermektedir. 2007–2008 yılları arasında 69 gebeyi içeren başka bir çalışmada ventrikülomegali %44.9 oranında en fazla görülen MSS anomalisidir.^[5] Onkar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada en fazla saptanan fetal MSS anomalisi anensefali olarak belirlenmiştir.^[4] Ancak, bu çalışmada ventrikülomegali olguları ayrı bir grup olarak çalışmaya dahil edilmemiştir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da ventrikülomegali ve anensefali en yaygın olarak belirlenen MSS anomalilerini oluşturmaktadır.

Önceki çalışmalarda MSS malformasyonları gebelik terminasyonunun en sık nedeni olarak belirtilmiştir. Wald ve ark. fetal MSS malformasyonu olan 69 gebeliğin 40'unu sonlandırmışlardır.^[6] Aynı çalışmada sonlandırma uygulanan gebeliklerin %25'inin nedenini anensefali oluşturmaktaydı. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda fetal MSS anomalisi olan gebeliklerin %68.3'üne sonlandırma kararı verilmiştir. Fetal anensefali, ensefalosel, holoprozensefali, şizensefali, intraventriküler hemoraji ve serebellar hipoplazisi olan bütün gebelere kötü fetal prognoz nedeniyle sonlandırma seçeneği sunulmuştur. Fetal ventrikülomegalisi olan gebeliklerde ise sonlandırma oranının ventrikülomegalinin şiddetine göre değiştiği bulunmuştur. Buna göre, hafif ventrikülomegalisi olan fetüslerin %39.2'si, orta şiddette olanların %62.5'i ve şiddetli olanların %81.2'si sonlandırılmıştır.

Genellikle, sonografik olarak en erken saptanabilen kraniyal malformasyon anensefali olgularıdır. Sıklıkla bu anomaliler 10–14. gebelik haftalarında tanı almaktadır. Kınay ve ark.'nın 11–14 hafta arasında fetal anomali insidansını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada en sık saptanan anomali anensefali (%24.1) idi.^[7] Literatürde, 9. haftada USG ile saptanan anensefali olgusu bildirilmiştir.^[8] Erken haftalarda bildirilen olgular olmasına rağmen normal kraniyum ossifikasyonu 13. haftada görüldüğü için sonografik tanının 11–12. haftadan önce konulmaması önerilmektedir.^[8,9] Çalışma grubumuzda anensefali için en erken 11. gebelik haftasında tanı konulurken ortalama tanı haftası 16.9'dur. Olgularımızın %32'si 11–14. haftalarda tanı almıştır. İkinci ve üçüncü trimesterde tanı alan olgular sıklıkla düşük sosyoekonomik düzeydeki hastaların dış merkezlerde rastlantısal saptanması üzerine kliniğimize refere edilen gebelerdir.

Çalışmamızda antenatal dönemde en geç tanı alan MSS anomalisi mikrosefalidir. Daha sonra sırasıyla araknoid kist, korpus kallozum agenezisi ve Blake poş kisti yer almaktadır. Bu anomaliler fetal gelişime bağlı olarak genellikle erken prenatal dönemde ultrasonografik bulgu vermemekte ancak geç ikinci trimester veya üçüncü trimesterde ortaya çıkmaktadırlar. Perinatoloji konseyinde değerlendirilen bu olgulara daha erken haftalarda tanı almaları durumunda çoğuna sonlandırma kararı verilecek iken ileri gebelik haftası nedeni ile takip kararı alınmıştır.

Çalışmamızı oluşturan grubun çoğuna (%51.5) multipl anomaliler eşlik etmekteydi. Ekstrakraniyal malformasyonlar arasında en sık saptanan ekstremite anomalileriydi. Bu ilişkinin olası sebebi ise nöral tüp defektlerine sekonder *club foot* görülme insidansının artmasıdır. Ancak, diğer birçok fetal sistemde de anomalilerin yaygın olarak eşlik edebileceği görülmektedir. Bu nedenle MSS anomalisi olan fetüslerin detaylı USG ile incelenmesi gerekmektedir.

Ventrikülomegali, 5–25/10000 canlı doğum sıklığında görülür ve olguların %5–15’inde anöploidi bulunur. Kalaycı ve ark. ventrikülomegalisi olan fetüslerde anormal kromozom oranını %4.9 olarak bulmuşlardır.^[10] İzole ventrikülomegaliye kromozom anomalisi oranı %1.5–12 olarak tanımlanmışken ventrikülomegaliye ek anomalilerin eşlik etmesi durumunda bu oran %9–36’lara çıkmaktadır.^[11,12] Bizim çalışmamızda ise 52 ventrikülomegali olgusunun %7.69’unda kromozom anomalisi izlenmiştir. Hafif ventrikülomegalisi olan fetüslerde de %10.7 oranında anormal karyotip saptanmıştır. Bu oranlar ventrikülomegali hafif de olsa kromozom anomali riskinin var olduğunu göstermektedir ve bu olgularda fetal karyotipleme işlemi önerilmelidir.

Diğer serebral anomalilere baktığımızda; holoprozensefali 10.000–15.000 doğumda bir görülür ancak bu oran fetal abortuslarda (1/250) çok daha yüksektir. Holoprozensefalide kromozomal anomali riski çok yüksek olup anöploidi ile %45 oranında ilişkili bulunmuştur. Özellikle trizomi 13, trizomi 18 ve triploidi açısından risk taşır.^[13] Bizim çalışmamızda holoprozensefali olgularının %50’sinde kromozom bozukluğu saptanmıştır. İki olguda trizomi 13 saptanırken bir olgunun da karyotip sonucu trizomi 22 ile uyumludur. Korpus kallözum agenezisi genel popülasyonda %0.3–0.7 oranında izlenmekte ve %20 oranında kromozomal anomali riski bulunmaktadır. Özellikle trizomi 13, 18, delesyonlar ve duplikasyonlar ile birliktedir. Bizim çalışmamızda 8 olgunun birinde (%12.5) trizomi 18 saptanmıştır. Mikrocefali 6250–8500 canlı doğumda bir görülür ve kromozomal anomali riski yüksektir.^[14] Çalışmamızda iki mikrocefali olgusu vardır ve ikisinin de karyotip sonuçları normaldir. Fatal seyreden anensefali olgularında kromozom anomali riski %2–3 civarındadır, ancak ek anomali olması durumunda bu oran %11’lere yükselmektedir.^[15] 3500–5000 canlı doğumda bir izlenen ensefalosel olgularında ise kromozom anomali riski %7–18 oranında görülür. Çalışmamızda izlenen 14

anensefali olgusunun karyotip sonuçları normalken 11 ensefalosel olgusundan birinde triploidi saptanmıştır. Dandy-Walker malformasyonu 25.000–30.000 canlı doğumda bir rastlanır ve kromozom anomali riski yaklaşık %35 civarındadır.^[5,6] Güven ve ark. fetal Dandy-Walker malformasyonu saptanan 8 gebenin 3’ünde (%37.5) kromozom anomalisi olduğunu bildirmişlerdir.^[16] Bizim çalışmamızda 4 olguda Dandy-Walker malformasyonu izlenmiştir ve tüm fetüslerin karyotipleri normal olarak belirlenmiştir. Mega sisterna magna, serebellar hipoplazi, intraventriküler hemoraji, vermi-an agenezi, araknoid kist ve Blake poş kistinin insidansı bilinmemekle birlikte intraventriküler hemoraji, şizensefali ve Blake poş kistinin kromozomal anomali riski düşük olup bu olgularda kromozomal anomali riski ek anomalilerin olması durumunda artış göstermektedir.^[5,6] Çalışmamızda multipl anomalileri olan bir serebellar hipoplazi olgusunda da trizomi 18 saptanmıştır.

Bilindiği gibi koroid pleksus kistleri trizomi 18’li fetüslerde belirgin olarak fazla görülmektedir. Normal popülasyonda bu kistlerin insidansı %0.18–3.6 olarak bildirilirken trizomi 18’lilerde bu oran %25–70 arasındadır.^[17] Thorpe-Beeston ve ark. koroid pleksus kisti bulunan 83 olgunun 34’ünde başka yapısal anomalilerin bulunduğunu ve bunların hepsine karyotipleme yapıldığını bildirmişlerdir.^[18] Ek anomalisi olan 34 fetüsün 20 tanesinde anormal karyotip bulmuşlardır. Buna karşılık USG’de ek anomalisi olmayan 49 fetüsün 12’sine karyotip analizi yapılmış ve hepsi normal olarak değerlendirilmiştir.^[18] Nadel ve ark.’nın 234 gebeyi içeren çalışma grubunda 14 hastada ultrasonografik olarak tespit edilebilen yapısal anormalliklerin olduğu ve bunlardan 11 tanesinin kromozom analizinde trizomi 18 ve birinde de triploidi bulunduğu bildirilmiştir.^[19] Kalan 220 fetüsün 62’sinin kromozom yapısı incelenmiş ve ultrasonografik olarak normal olan bu grupta hiçbir anormallik bulunamamıştır.^[19] Bizim çalışmamızda ise koroid pleksus kisti saptanan 12 fetüsün 6’sında kromozom anomalisi saptanmıştır. Ancak kromozom anomalisi olan fetüslerin hepsinde ek yapısal anomaliler bulunmaktaydı. Bu nedenle koroid pleksus kisti olan fetüslerde detaylı bir ultrasonografinin yapılması ve bu anomalilerin aranması şarttır. Önceki literatürle uyumlu olarak bulgularımız koroid pleksus kisti olan fetüslerde eşlik eden anomaliler varlığında fetal karyotipleme işleminin önerilmesi gerektiğini göstermektedir.

Kliniğimizde izole koroid pleksus olgularına karyotiplleme işlemi rutin olarak uygulanmamaktadır. Ancak, çalışmamızda koroid pleksus kisti bulunan fetüslere herhangi bir ek anomali olmamasına rağmen ileri maternal yaştan veya tarama testinde risk artışından dolayı fetal karyotiplleme işlemi yapılmıştır. Bu nedenle, izole koroid pleksus olgularına eşlik eden anomali ve başka endikasyon yoksa fetal karyotiplleme işlemi önerilmemektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, birçok fetal MSS anomalisi ikinci trimester tarama USG'sinde saptanabilmesine rağmen mikrosefali gibi bazı anomaliler gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, üçüncü trimester USG'de kraniyal anatominin tekrar değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Bununla birlikte, fetal MSS anomalisi bulunan gebeliklerin yönetimi ve prognozlarının belirlenmesi için eşlik eden yapısal ve kromozomal anomaliler belirlenmelidir. Bu nedenle, fetal MSS anomalisi saptanan gebeliklerde ayrıntılı USG uygulanması ve karyotip analizi yapılması gereklidir. MSS anomalileri ciddi morbidite ve mortaliteyle birlikte olduğundan gebelik terminasyonunun ailelere seçenek olarak sunulması düşünülmelidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Whiteman VE, Reece EA. Prenatal diagnosis of major congenital malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6: 459-67.
- Adama van Scheltema PN, Nagel HT, Brouwer OF, Vandenbussche FP. Outcome of children with prenatally diagnosed central nervous system malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:41-7.
- Ghavami M, Abedinzadeh R. Prevalence of perinatal central nervous system anomalies in East Azarbaijan-Iran. *Iran J Radiol* 2011;8:79-81.
- Onkar D, Onkar P, Mitra K. Evaluation of fetal central nervous system anomalies by ultrasound and its anatomical co-relation. *J Clin Diagn Res* 2014;8:AC05-7.
- Ozkan ZS, Gilgin H, Aygün HB, Deveci D, Simşek M, Kumru S, et al. Our clinical experience about prenatal diagnosis and neonatal outcomes of fetal central nervous system anomalies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:502-5.
- Wald M, Lawrenz K, Deutinger J, Weninger M. Verification of anomalies of the central nervous system detected by prenatal ultrasound. *Ultraschall Med* 2004;25:214-7.
- Kınay T, Kaplan M, Altay MM, Özdemirci Ş, Karadeniz S, Erol AO. Results of fetal anomaly screening performed at 11-14 weeks of gestation at a tertiary center. *Perinatal Journal* 2016;24:100-5.
- Becker R, Mende B, Stierner B, Entezami M. Sonographic markers of exencephaly at 9 + 3 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:582-4.
- Sepulveda W, Sebire NJ, Fung TY, Pipi E, Nicolaides KH. Crown-chin length in normal and anencephalic fetuses at 10 to 14 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:852-5.
- Kalaycı H, Özdemir H, Gülümser Ç, Parlakgümüş A, Çok T, Tarım E, et al. Ultrasonographic evaluation of ventriculomegaly cases. *Perinatal Journal* 2015;23:1-5.
- Weichert J, Hartge D, Krapp M, Germer U, Gembruch U, Axt-Flidner R. Prevalence, characteristics and perinatal outcome of fetal ventriculomegaly in 29,000 pregnancies followed at a single institution. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:142-8.
- Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombro M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:372-7.
- Hayashi Y, Suzumori N, Sugiura T, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal findings of holoprosencephaly. *Congenit Anom (Kyoto)* 2015;55:161-3.
- Dahlgren L, Wilson RD. Prenatally diagnosed microcephaly: a review of etiologies. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:323-6.
- Yazici LE, Malatyalioglu E, Sakinci M, Tosun M, Bildircin FD, Ogur G, et al. Chromosomal anomalies and additional sonographic findings in fetuses with open neural tube defects. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1393-8.
- Güven MA, Ceylaner S, Ceylaner G. Dandy Walker malformation and variation: prenatal ultrasonographic features and clinical outcome. [Article in Turkish] *Perinatoloji Dergisi* 2004; 12:173-8.
- Benacerraf BR, Harlow B, Frigoletto FD Jr. Are choroid plexus cysts an indication for second trimester amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:11-6.
- Thorpe-Beeston JG, Gosden CM, Nicolaides KH. Choroid plexus cysts and chromosomal defects. *Br J Radiol* 1990;63:783-6.
- Nadel AS, Bromley BS, Frigoletto FD Jr, Estroff JA, Benacerraf BR. Isolated choroid plexus cysts in the second-trimester fetus: is amniocentesis really indicated? *Radiology* 1992;185:545-8.

Preeklampitik gebelerde 24 saatlik idrarda protein miktarı ile spot idrarda protein/kreatinin oranının karşılaştırılması

Sevgi Gökdoğan¹, Berna Aslan Çetin¹, Pınar Yalçın Bahat¹, Alev Atış Aydın², Aysu Akça¹

¹*İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul*

²*İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Servisi, İstanbul*

Özet

Amaç: Preeklampsi tanılı hastalarda 24 saatlik idrarda protein miktarı ile spot idrarda protein/kreatinin oranının karşılaştırılması.

Yöntem: Çalışmaya, Ocak 2015–Aralık 2015 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Servisi'nde 24 saatlik idrar proteini ile spot idrarda protein/kreatinin oranı bakılan preeklampsi tanılı 45 gebe ve kontrol grubu için de preeklampsi tanılı olmayan, gebe polikliniklerinde takip edilen 45 gebe dahil edildi. Her iki gruptaki gebelerin sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, 24 saatlik idrarda protein miktarı, spot idrarda protein/kreatinin oranı, doğum haftası, doğum şekli, doğum kiloları, 1. ve 5. dakikadaki APGAR skorları kaydedildi ve bunların spot idrardaki protein/kreatinin oranı ile korelasyonu incelendi.

Bulgular: Hastaların 24 saatlik idrarda protein miktarı ve spot idrarda protein/kreatinin oranları karşılaştırıldığında, 24 saatlik idrar proteini ile protein/kreatinin oranı arasında anlamlı korelasyon olduğu izlendi. Protein/kreatinin oranlarının ayrıca tansiyon değerleri, doğum haftası, doğum kilosu ve APGAR skorları ile yapılan karşılaştırılmasında bunlar arasında anlamlı bir korelasyon izlenmediği saptandı.

Sonuç: 24 saatlik idrarda protein miktarı ile spot idrarda protein/kreatinin oranları arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu izledik. Bu nedenle 24 saatlik idrarda proteinürinin bakılamadığı akut, acil durumlarda spot idrarda protein/kreatinin oranının proteinüriyi değerlendirmede faydalı olduğunu bulduk.

Anahtar sözcükler: Preeklampsi, 24 saatlik idrarda protein miktarı, spot idrarda protein/kreatinin oranı.

Abstract: Comparison of protein amount in 24-hour urine and protein/creatinine rate in spot urine of preeclamptic pregnant women

Objective: To compare protein amount in 24-hour urine and protein/creatinine rate in spot urine of preeclamptic pregnant women.

Methods: The study included 45 pregnant women with preeclampsia whose 24-hour urine protein and protein/creatinine rate in spot urine were checked in the Perinatology Clinic of Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between January 2015 and December 2015 and 45 pregnant women without preeclampsia as control group who were followed up in obstetrics polyclinics. Systolic and diastolic blood pressure values, protein amount in 24-hour urine, protein/creatinine rate in spot urine, delivery week, delivery type, birth weights and 1-minute and 5-minute APGAR scores of pregnant women in both groups were recorded and their correlation with protein/creatinine rate in spot urine were evaluated.

Results: When protein amounts in 24-hour urine and protein/creatinine rate in spot urine of patients were compared, significant correlation was found between 24-hour urine protein and protein/creatinine rate. It was also found that there was no significant correlation between protein/creatinine rates and blood pressure values, delivery week, birth weight and APGAR scores.

Conclusion: We found that there was a significant correlation between protein amount in 24-hour urine and protein/creatinine rates in spot urine. Therefore, in acute and emergency cases where proteinuria cannot be checked in 24-hour urine, protein/creatinine rate in spot urine can be useful to evaluate proteinuria.

Keywords: Preeclampsia, protein amount in 24-hour urine, protein/creatinine rate in spot urine.

Yazışma adresi: Dr. Berna Aslan Çetin, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araş. Hast., Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul. e-posta: bernaaslan14@hotmail.com

Geliş tarihi: 21 Ağustos 2016; **Kabul tarihi:** 28 Kasım 2016

Bu yazının atf künyesi: Gökdoğan S, Aslan Çetin B, Yalçın Bahat P, Atış Aydın A, Akça A. Comparison of protein amount in 24-hour urine and protein/creatinine rate in spot urine of preeclamptic pregnant women. Perinatal Journal 2016;24(3):142-146.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20160243005

doi:10.2399/prn.16.0243005

Karekod (Quick Response) Code:



deomed.

Giriş

Preeklampsi; öncesinde normotansif olan bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüriyle veya uç organ disfonksiyonu ile birlikte başlayan hipertansiyonu tanımlar. Ciddi hipertansiyon ve uç organ hasarının bulgu ve semptomları hastalığın ciddi spektrumu olarak nitelendirilir. Proteinüri yokluğunda; preeklampsi, hipertansiyonla birlikte trombositopeni (trombosit sayısı 100.000/mikrolitre'nin altında), bozulmuş karaciğer fonksiyonu (karaciğer transaminaz konsantrasyonunun normalin iki katına çıkması), renal yetmezliğin başlaması (serum kreatinin seviyesinin 1.1 mg/dl'nin üstüne çıkması veya renal hastalık yokluğunda serum kreatininin iki katına çıkması), pulmoner ödem veya yeni başlangıçlı serebral veya görsel bozukluğu içeren uç organ hasarı göstergeleri olmasıdır.^[1]

2013'te Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG), proteinüriyi preeklampsi tanısı için gerekli kriterlerden çıkarmıştır. Proteinüri, renal ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olup uç organ hasarını gösteren bir belirteç olarak kabul edilmektedir.^[2]

Proteinüri, her ne kadar preeklampsi tanısı için zorunlu olmasa da, preeklampitik hastalarda saptanan önemli bir laboratuvar bulgusudur. Çalışmamızda, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Servisi'nde yatmış olan preeklampitik gebelerde 24 saatlik idrarda protein ölçümü ile spot idrarda protein/kreatinin (P/K) oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma, prospektif olarak, Ocak 2015 ile Aralık 2015 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Servisi'nde yatmış olan, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 2013 kriterlerine göre tanı konulmuş, ağır preeklampsi bulguları olmayan 45 preeklampitik gebe ve gebe polikliniklerinde takip edilip çalışma grubuyla benzer gebelik haftasında olan preeklampitik olmayan 45 gebenin demografik ve obstetrik verileri kaydedilerek planlandı. Çalışmaya hastane etik kurulundan 2015 yılında alınan 15.933 no'lu onay ile başlandı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonunda belirtilen prensiplere uyuldu.

Çoğul gebelikler, 24 haftanın altında preeklampsi tanısı olan, erken membran rüptürü, diyabeti, idrar yolu enfeksiyonu veya akut-kronik böbrek hastalığı olan

gebeler çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya alınan tüm gebelerin yaşları, obstetrik anamnezleri, CRL'ye göre gestasyonel yaşları kaydedildi.

Çalışma grubundaki bütün preeklampitik hastalardan 24 saatlik idrar ve orta akım spot idrarları istendi. Hastalara bu işlemler detaylı bir şekilde anlatıldı. P/K oranına orta akım idrarda bakmak daha güvenilir sonuç verdiği için orta akım idrar örneği istendi ve bu işlem de ayrıca anlatıldı. Kontrol grubu için de aynı işlemler tekrarlandı.

Bu hastalardan alınan orta akım spot idrarlar bekletmeden laboratuvara ulaştırıldı. Numuneler kapalı tüplerde 8 dk/3000 devirde santrifüj edildikten sonra tüpler COBAS 6000 cihazında (Roche Diagnostics Ltd., Rotkreuz, İsviçre) çalışılıp değerler kantitatif olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için, IBM SPSS versiyon 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t-testi kullanıldı. Spot idrarda protein/kreatinin oranı ile 24 saat idrarda protein değeri karşılaştırılmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Farklı P/K oranları için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) hesaplandı. Spot idrarda protein/kreatinin oranı ile fetal obstetrik sonuçlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ROC analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ pozitif olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan preeklampitik olguların gestasyon haftası 26 ile 36 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 31.02 ± 0.49 hafta olarak hesaplandı. Kontrol grubundaki olguların gestasyon haftası 26–38 hafta arasında değişmekte olup ortalama 33.37 ± 0.49 hafta olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş, gravida, parite, gestasyon haftası, sistolik TA değerleri, diyastolik TA değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında 24 saatlik idrarda protein miktarı, P/K oranı, doğum haftası, doğum kilosu ve 1. ve 5. dakika APGAR'ları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Çalışmaya katılan preeklampsi grubundaki olguların ortalama doğum haftasını 33.08 ± 0.47 hafta olarak, do-

Tablo 1. Preeklampsi ve kontrol grubunun demografik verilerinin ve obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması.

	Preeklampsi grubu (n=45)	Kontrol grubu (n=45)	p
Yaş	31.48±0.87	29.00±0.76	0.488
Gravida	2.26±0.24	2.40±0.17	0.081
Parite	0.95±0.14	1.06±0.14	0.212
TA sistol (mmHg)	139.33±22.33	117.11±20.00	0.398
TA diyastol (mmHg)	87.11±14.43	73.77±15.00	0.482
Doğum haftası	33.08±0.47	37.37±0.30	<0.001
Doğum kilosu (g)	1685.80±120.09	2868.70±77.27	0.001
Protein (mg/gün)	2000.81±248.49	175.69±8.56	<0.001
Protein/kreatinin oranı	1.67±0.24	0.21±0.02	<0.001
24 saatlik idrar volümü (ml)	2484.08±538.42	2170.45±434.92	0.386
Gestasyon haftası	31.02±0.49	33.37±0.49	0.695
1. dakika APGAR	7.11±0.29	8.13±0.20	0.017
5. dakika APGAR	8.71±0.22	9.48±0.11	0.017

ğum kilolarını 1685.80±120.09 g olarak saptadık. Çalışmaya katılan preeklampsi olgularının 1. dakika APGAR skorlarını 7.11±0.29 olarak, 5. dakika APGAR skorlarını 8.71±0.22 olarak bulduk. Çalışmamızdaki preeklampsi olgularının 24 saatlik idrarda protein miktarı ortalama 2000.81±248.49 mg/gün, P/K oranları ortalama 1.67±0.24 mg/mg olarak saptandı. Çalışmaya katılan kontrol olgularının doğum haftası 37.37±0.30, doğum kiloları 2868.70±77.27 gramdır. Kontrol grubundaki ol-

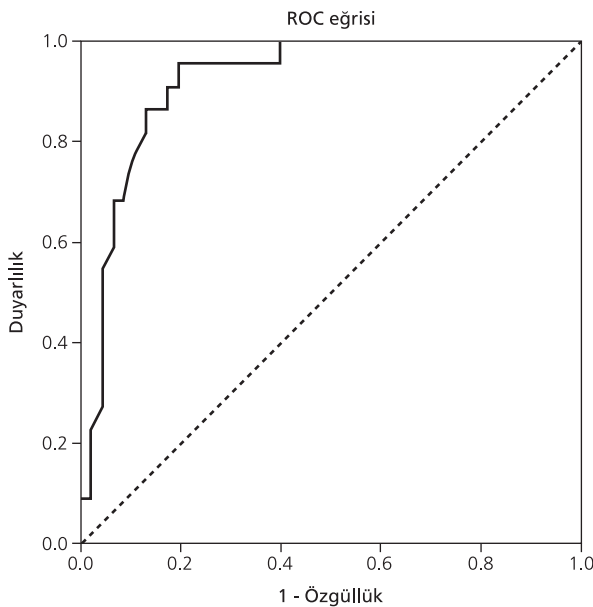
guların 1. dakika APGAR skorlarını ortalama 8.13±0.20 olarak, 5. dakika APGAR skorlarını ortalama 9.48±0.11 olarak bulduk. Çalışmaya katılan kontrol grubundaki olguların 24 saatlik idrarda protein miktarını 175.69±8.56 mg/gün, P/K oranlarını 0.21±0.02 mg/mg olarak saptadık (**Tablo 1**).

Spot idrarda protein/kreatinin oranı ile preeklampsi varlığı arasında yapılan ROC analizinde eğri altındaki alanı (EAA) 0.919 bulduk (**Şekil 1**).

Yaptığımız çalışmada P/K oranı ACOG Kılavuzuna göre eşik değer olan 0.3 olduğunda testin preeklampsi varlığını saptamadaki duyarlılığını %86, özgüllüğünü %91, P/K oranı 1 olduğunda duyarlılığını %60, özgüllüğünü %100 olarak bulduk (**Tablo 2**).

Spot idrarda protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik idrarda protein miktarı arasında yüksek düzeyde korelasyon olduğunu saptadık ($r=0.707$).

Spot idrarda protein/kreatinin oranı ile sistolik TA değerinin >140 olması arasında yapılan ROC analizinin-

**Şekil 1.** Protein/kreatinin oranı ile preeklampsi varlığı arasında yapılan ROC analizi.**Tablo 2.** Protein/kreatinin oranının farklı cut-off değerlerindeki prediktif değerleri.

P/K oranı cut-off değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
0.27	86.6	84.4	84.7	86.3
0.30	86.6	91.1	90.6	87.2
0.50	77.7	97.7	97.2	81.4
0.75	71.1	97.7	96.9	77.1
1	60	100	100	71.4

NPV: Negatif prediktif değer, PPV: Pozitif prediktif değer

de EAA'yı 0.479, diyastolik TA değerinin >90 olması arasında yapılan ROC analizinde ise EAA'yı 0.472 olarak saptadık. Spot idrarda protein/kreatinin oranı ile erken doğum haftası (<34 hafta), düşük doğum ağırlığı (doğum kilosunun 2500 gramın altında olması), 1. dakika APGAR'ının <4 olması, 5. dakika APGAR'ının <4 olması arasında yapılan ROC analizlerinde EAA'yı sırasıyla 0.496, 0.579, 0.398 ve 0.484 olarak hesapladık.

Tartışma

Preeklampsi, gebeliğin ikinci yarısında yeni başlayan hipertansiyon ve eşlik eden proteinüri veya organlardan birinde disfonksiyon ile karakterize bir multisistem hastalığıdır. Etkilenen gebelerin term veya terme yakın doğum oranları yüksek, maternal ve fetal sonuçları iyi olmasına rağmen, ciddi maternal ve/veya fetal mortalite/morbidite oranlarına sahiptir.^[3,4] Hastalık, sistemik endotelial hasar, vasküler kollaps, glomerüler endoteliozis ile karakterizedir.

Proteinürinin saptanmasında yaygın kullanılan ve altın standart olarak kabul gören yöntem 24 saatlik idrarda bakılan protein miktarı tayinidir. Ancak hastaların idrar biriktirmesi sırasında oluşan az toplama veya fazla toplamaya bağlı 24 saat idrar biriktirmesindeki farklılıklar protein düzeylerinde hatalı sonuçlara neden olabilir.^[5] Hastaların 24 saatlik idrar testini toplama aşamasındaki uyum güçlüğü ve 24 saat idrar biriktirmenin zahmetli ve pahalı olması ve spot idrar bakmanın kolay olması nedeniyle spot idrarda P/K oranının kullanımı gündeme gelmiştir.

Çalışmamızın istatistik sonuçlarına göre spot idrarda P/K değerinin 24 saatlik idrardaki protein değeri ile iyi korele ($r=0.707$, $p<0.001$) olduğunu saptadık. Bugün çoğu uluslararası örgüt, spot idrar P/K oranının 0.26 ile 0.3 mg protein/mg kreatinin arasında olmasını preeklampsi tanısı için kullanır.^[6,7]

Bizim çalışmamızla benzer olarak Shahbazian ve ark.'nın yaptığı 81 hastadan oluşan bir çalışmada spot idrarda P/K oranı ile 24 saatlik idrarda protein miktarı karşılaştırılmıştır.^[8] Bu çalışmanın sonucunda da iki test arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0.84$, $p<0.001$).

Nischintha ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı 75 olgulu bir çalışmada ise spot idrarda P/K oranı ile 24 saatlik idrarda protein ölçümü arasında pozitif bir korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır ve P/K oranının 24 saatlik idrarda proteine alternatif test olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir.^[9]

Demirci ve ark.'nın 2013 yılında yaptıkları çalışmada spot idrarda P/K oranı ile 24 saatlik idrarda protein miktarı karşılaştırılmış ve çalışmamıza ve diğer güncel çalışmalara benzer şekilde bu iki değer arasında anlamlı bir korelasyon ($r=0.758$) izlenmiştir.^[10-12]

P/K oranı proteinüri ile ilişkilidir, fakat tanı koymaya yetecek kesin bir *cut-off* değeri yoktur. Alınan farklı *cut-off* değerlerine göre, özgüllük ve duyarlılık değişmekte ve *cut-off* değeri yükseldikçe özgüllük artmaktadır. Stout ve ark.'nın 2005–2007 yılları arasında yaptıkları 356 olgulu retrospektif bir çalışmada 24 saatlik idrar ile spot idrarda P/K oranı arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, P/K oranı ile 24 saatlik idrar protein miktarı arasında yapılan ROC analizinde EAA=0.82 olarak bulunmuş, fakat spot idrarda P/K oranı için kesin bir *cut-off* değerinin bulunmasının zor olduğu belirtilmiştir.^[13] Bu çalışmada *cut-off* değeri 0.08 ve 1.19 alınarak hesaplama yapılmıştır. P/K oranı <0.08 olduğunda preeklampsi dışlanmakta *cut-off* değeri >1.19 alındığında ise preeklampsi var denilmektedir. Bu ikisinin arasındaki P/K oranı değerlerinde ise 24 saatlik idrar biriktirmenin tanı için gerekli olduğu belirtilmiştir. Nisell ve ark.'nın yaptığı 54 olgulu bir çalışmada en iyi *cut-off* değeri 0.27 olarak bulunmuş ve bu değerde duyarlılık %95, özgüllük %100 olarak saptanmıştır.^[14] Çalışmamızda P/K oranında eşik değeri 0.27 alındığında duyarlılık %86, özgüllük %84 olarak, ACOG Kılavuzuna göre 0.3 alındığında duyarlılık %86, özgüllük %91 olarak, 1 alındığında ise duyarlılık %60, özgüllük %100 olarak saptandı. Çalışmamızda *cut-off* değeri arttıkça duyarlılık azalırken özgüllük artmaktadır. Bizim preeklampsi tanısında saptadığımız P/K *cut-off* değeri ACOG ile aynı olarak 0.3'tür.

Nischintha ve ark.'nın yaptığı çalışmada ayrıca yenidoğan verileri ve fetal veriler de çalışmaya dahil edilmiş olup sınır değeri olan 300 mg/gün'ün üzerindeki proteinürilerde çok düşük doğum ağırlıklı bebek oranının %9.8'den %17.6'ya çıktığı gösterilmiştir. Fakat P/K oranı arttığında oransal olarak daha fazla bir artma izlenmemiştir.^[9] Biz de yaptığımız çalışmada P/K oranı >0.3 olan hastalarda P/K değeri arttıkça düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma sayısı arasında anlamlı bir ilişki görmedik (ROC EAA=0.579).

Çalışmamızda proteinüri miktarıyla gebelik sonuçlarını karşılaştırdık. Parametreleri tek tek ele aldığımızda (doğum haftası, doğum kilosu, APGAR skoru, olguların tansiyon değerleri) bu parametrelerin proteinüri

ile korele olmadıklarını gördük. Yani proteinüri miktarı fazla ise buna paralel olarak gebelik sonuçları daha komplike olmamaktadır. ACOG'un proteinüriyi şiddetli preeklampsi kriterlerinden çıkarmış olması da bunu destekler niteliktedir.

Hastalara acil ya da akut preeklampsi tanısı koyabilmek için spot idrarda P/K oranı bakmak zaman kazandırmaktadır. Oysa 24 saatlik idrar biriktirmek tanı koyma aşamasında zaman kaybettirici olmaktadır. Bu durumda maternal ve fetal morbidite ve mortalite artmaktadır. Yapılan daha güncel çalışmalara baktığımızda P/K oranının preeklampsi hastalarında ilerleyen zamanlarda 24 saatlik idrar biriktirme metoduna alternatif olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç

Yaptığımız çalışmada spot idrarda protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik idrarda protein miktarını karşılaştırdık. Sonuç olarak çalışmamızda hastalarımızın 24 saatlik idrarda protein miktarı ile spot idrarda P/K oranının korele olduğunu izledik. Çalışmamızdaki sonuçlara dayanarak özellikle acil durumlarda spot idrarda P/K oranının 24 saatlik idrarda protein testine alternatif test olabileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–31.
2. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 Suppl 2:82–5.
3. Sibai BM, Caritis S, Hauth J; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine

Units Network. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003;27:239–46.

4. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:391–403.
5. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1159–64.
6. Piccoli GB, Attini R, Parisi S, Vigotti FN, Daidola G, Deagostini MC, et al. Excessive urinary tract dilatation and proteinuria in pregnancy: a common and overlooked association? *BMC Nephrol* 2013;14:52.
7. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(2): 161.e1–161.e11.
8. Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *Iran J Kidney Dis* 2008;2: 127–31.
9. Nischintha S, Pallavee P, Ghose S. Correlation between 24-h urine protein, spot urine protein/creatinine ratio, and serum uric acid and their association with fetomaternal outcomes in preeclampsia women. *J Nat Sci Biol Med* 2014;5:255–60.
10. Demirci O, Kumru P, Arinkan A, Ardic C, Arisoy R, Tozkar E, et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. *Balkan Med J* 2015;32:51–5.
11. Wheeler TL 2nd, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:465.e1–4.
12. Eslamian L, Behnam F, Tehrani ZF, Jamal A, Marsoosi V. Random urine protein creatinine ratio as a preadmission test in hypertensive pregnancies with urinary protein creatinine ratio. *Acta Med Iran* 2011;49:81–4.
13. Stout MJ, Scifres CM, Stamilio DM. Diagnostic utility of urine protein-to-creatinine ratio for identifying proteinuria in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:66–70.
14. Nisell H, Trygg M, Back R. Urine albumin/creatinine ratio for assessment of albuminuria in pregnancy hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1327–30.

Kuersetin, streptozotosin uyarımlı diyabetik sıçanlarda metabolik devreleri ve plasenta morfolojisini iyileştirmektedir

Aynur Erşahin¹, Meryem Hocaoglu², Selin Demirer³, Ferhat Cengiz⁴

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

³İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Göztepe Medical Park Hastanesi, In Vitro Fertilizasyon Laboratuvarı, İstanbul

Özet

Amaç: Kuersetin (KE), doğada yaygın olarak bulunan bir flavonoiddir. Bu deneysel çalışmada, KE'nin streptozotosin uyarımlı diyabetik sıçanların plasenta üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Otuz virjin dişi Wistar sıçanı (200–250 g), en az 12 saat boyunca 15 erkek sıçanla çiftleştirildi. Gebeliğin başlangıcından itibaren sıçanlar, kontrol, streptozotosin (STZ) ve STZ+KE şeklinde eşit olarak üç deneysel gruba ayrıldı. Gebe sıçanlar, gebeliğin 21. gününde sakrifiye edildi ve plasenta dokuları alındı. Tüm grupların plasenta dokuları ve kan örnekleri, biyokimyasal ve histolojik analiz için işlendi.

Bulgular: KE tedavisi, STZ uyarımlı diyabetik sıçanlardaki yükselmiş serum glikoz seviyelerinde keskin bir düşüşe ve azalmış serum insülin konsantrasyonlarında artışa yol açtı ($p<0.05$). Plasental malondialdehit (MDA) seviyesi, tedavi edilmeyen gruba kıyasla KE ile tedavi edilen sıçanlarda önemli oranda azaldı ($p<0.05$). Tedavi görmeyen diyabetik grupla kıyaslandığında, KE tedavisi süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerini anlamlı derecede artırdı ($p<0.05$). Diyabetik grupta ise çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA) immün etiketleme yoğunlukları azalmış ve sıçan plasentalarındaki TUNEL pozitif hücreler artmıştı.

Sonuç: KE, oksidatif stresi ve apoptozu azaltarak ve plasenta morfolojisini muhafaza ederek diyabet üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir. KE, gebelikteki diabetes mellitus tedavisini güçlendirme umudu vermektedir.

Anahtar sözcükler: Apoptoz, plasental diabetes mellitus, oksidatif stres.

Abstract: Quercetin improves metabolic sequels and placental morphology in streptozotocin-induced diabetic rats

Objective: Quercetin (QE) is a flavonoid widely distributed in nature. This experimental study was designed to evaluate the effect of QE on the placenta in streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods: Thirty virgin female Wistar rats (200–250 g) were mated with 15 males for at least 12 h. From the onset of pregnancy, the rats were divided equally into three experimental groups including control, streptozotocin (STZ)-treated, and STZ+QE-treated. Pregnant rats were sacrificed on day 21 of pregnancy and the placental tissue was harvested. Placental tissues and blood samples in all groups were processed for biochemical and histological analysis.

Results: QE treatment gave rise a sharp decrease in the elevated serum glucose levels and an increased in the lowered serum insulin concentrations in STZ-induced diabetic rats ($p<0.05$). Placental malondialdehyde (MDA) level was considerably reduced in rats treated with QE when compared to untreated group ($p<0.05$). QE treatment produced a significant increase superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) activities compared with the diabetic untreated group ($p<0.05$). On the diabetic group, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolabeling intensities decreased and TUNEL positive cells in the placenta of rats was found to increased.

Conclusion: Quercetin has a protective effect in diabetes by decreasing oxidative stress and apoptosis, and by preservation of placental morphology. QE gives hope to improve treatment diabetes mellitus in pregnancy.

Keywords: Apoptosis, placental diabetes mellitus, oxidative stress.

Yazışma adresi: Dr. Aynur Erşahin, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul. e-posta: aynur.ersahin@hotmail.com

Geliş tarihi: 22 Kasım 2016; **Kabul tarihi:** 14 Aralık 2016

Bu yazının atfı künyesi: Erşahin A, Hocaoglu M, Demirer S, Cengiz F. Quercetin improves metabolic sequels and placental morphology in streptozotocin-induced diabetic rats. Perinatal Journal 2016;24(3):147-155.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20160243007

doi:10.2399/prn.16.0243007

Karekod (Quick Response) Code:



deomed.

Giriş

Gebelikteki diyabet, anormal fetal büyüme ve yenidoğan komplikasyonları gibi çeşitli rahatsızlıklarla ilişkilidir.^[1] Gebelik döneminde diyabet, plasentanın ağırlık ve boyutunun artması^[2-4] ve anormal placentanın ağırlığı / fetal ağırlık oranı^[5] gibi bazı plasental bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Placentanın ağırlığı ve fetal ağırlık arasındaki güçlü korelasyon,^[6,7] bu korelasyonun maternal hipertansiyon ve diyabet ile fetal intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi patolojik koşullardan etkilenmesi nedeniyle, intrauterin yaşam boyunca fetal sağlığın bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Streptozotosin (STZ) uyarımlı diyabetik sıçanın gebeliği, plasentomegali ve çeşitli derecelerde fetal büyüme geriliğiyle de karakterizedir.^[8] Makrozomi genellikle diyabetli gebelerin bebeklerinde görüldüğünden, büyüme geriliğinin de hayvanlardaki spontan ve deneysel diyabetlerde görülmesi neredeyse bir kuraldır. Maternal diyabet varlığında plasentomegalinin fonksiyonel anlamı sıçanlarda ve diğer türlerde belirsizdir^[9] ve büyüme inhibisyonunun ne zaman başladığı veya maternal diyabette plasental patolojinin fetal büyümeyi nasıl etkilediği bilinmemektedir.^[10] Bazı araştırmacılar, sürekli büyüme stimülasyonu ve hücre bölünmesinde gecikmeli matürasyon sağlayarak hipergliseminin sıçan plasentalarında göreceli bir immatüriteye yol açtığını ileri sürmüştür.^[11] Yeni bir çalışma, kadın plasentasının insülin veya gıda kısıtlamasıyla farklı anormallikler gösterdiğini ortaya koymuştur.^[11] Bununla birlikte, dolaşımdaki glikozun normal seviyeleri, placentanın ve fetüslerin normal olduğu anlamına gelmez. Hiperglisemiye sekonder olarak fetüs ve plasentada ortaya çıkan defektler, normal glikoz seviyelerine rağmen devam edebilmektedir.

Diyabette oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmış üretimi yüzünden artabilir. ROS'un artmış üretimi, protein glikasyonu^[12,13] ve hiperglisemik bir ortamda glikoz oto-oksidasyonu^[14] ile ilişkilendirilmiştir. İnsan vücudunun diğer organlarında olduğu gibi plasentadaki hücre gelişimi ve fonksiyonu, hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Çoğalan hücre nükleer antijeninin (PCNA), erken gebelikte en çok, gebeliğin orta dönemlerinde daha az ve miyatta en az ekspresye olduğu bildirilmiştir.^[15] Gebeliğin 11 ila 13. günlerinde plasentadaki yoğun PCNA pozitivitesinin, gebeliğin 17 ila 21. günleri arasında azaldığı belirtilmiştir.^[16]

Apoptoz, gelişmiş organizmalarda hücrelerarası ilişkilerde istendiği şekilde ihtiyaç duyulmayan ve fonksi-

yonları ortam zarar görmeden bozulmaya yatkın, programlı hücre ölümüdür. İnsanlardaki normal gebeliğin ilk ve son trimesterinde alınan placentanın örneklerindeki apoptoz tüm hücre türlerinde görülmüştür ve apoptotik hücrelerin büyük bir kısmının (>50) trofoblast olduğu saptanmıştır. Gebelik ilerledikçe, yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak artmış apoptozun gözlemlendiği yönünde genel bir görüş bulunmaktadır.^[17,18]

Flavonoidler, bitkiler aleminde ikincil metabolit olarak yaygın şekilde bulunan, doğal şekilde oluşan bir bileşen grubudur. Anti-enflamatuar, anti-alerjik, antiviral, antibakteriyel ve antitümör faaliyetler gibi ilginç klinik özellikleriyle bilinmektedirler.^[19] Bu flavonoidlerden biri olan kuersetin (KE), oksijen radikallerini temizleme,^[20,21] lipid peroksidasyonuna karşı koruma^[22] gibi çeşitli mekanizmalarla oksidatif hasarı ve hücre ölümünü engeller. STZ ile uzun süreli tedavi olan diyabetik hayvanlarda oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir.^[23] Bu çalışmanın amacı, KE'nin placentanın fonksiyonunu ve morfolojisini iyileştirip iyileştirmediğini ve diyabetik sıçanlarda trofoblast proliferasyonu ve oksidatif stresle birlikte apoptotik aktiviteyi etkileyip etkilemediğini belirlemektir.

Yöntem

Hayvanlar

Bu çalışma, etik komite onayıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda, deney hayvanlarının bakımı ve kullanımı kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmada 30 dişi ve 15 erkek yetişkin Wistar sıçanı (200–250 g) kullanıldı ve hiçbirisi daha önce çiftleştirilmemişti. İki dişi ve bir erkek gece boyunca aynı kafeste tutuldu. Sıçanlar, standart laboratuvar koşulları altında (07:00–19:00 arası ışıklandırma, 21±1 °C sıcaklık ve serbest şekilde kullanabildikleri sıçan besini ve çeşme suyu) makrolon kafeslerde ayrı ayrı tutuldu. Ertesi sabah kontrol edilen sperm-pozitif vajinal smearın, başarılı çiftleşmeye işaret ettiği düşünüldü. Sperm-pozitif gün, gebeliğin ilk günü olarak kabul edildi. Gebe hayvanlar, her biri 10 sıçan içerecek şekilde rastgele olarak kontrol, STZ ve KE+STZ gruplarına ayrıldı. Kontrol grubuna çalışma boyunca sadece izotonik NaCl (2 ml/kg/gün) enjekte edildi. Diyabet, STZ grubunda (50 mg/kg vücut ağırlığı, 5 mmol/L sitrat tamponunda ve pH 4.5'te taze çözünmüş) tek bir intraperitoneal STZ enjeksiyonuyla gebeliğin başında indüklendi. KE, Sigma Chemical'dan (St. Louis, MO, ABD) temin edildi ve intrape-

ritoneal enjeksiyondan hemen önce 0.5 ml'lik %60 etanolde çözündü. KE grubundaki sıçanlara, STZ enjeksiyonundan 3 gün önce başlayarak 24 gün boyunca intraperitoneal olarak günde bir kez KE (15 mg/kg) verildi. Her iki gruptaki deney hayvanlarında, STZ verilmesinden sonraki 24 saat içinde diyabet gelişti. Diabetes mellitus, Ames One Touch Glucometer (LifeScan; Johnson and Johnson, ABD) ile teyit edildi ve yalnızca glikoz seviyesi ≥ 300 mg/dL olan hayvanlar diyabetik kabul edildi.^[24] Tüm diyabetik sıçanlar kloral hidrat ile uyuşturulduktan sonra servikal dislokasyon yoluyla sakrifiye edildi ve fetüs ile plasentalar, gebeliğin 21. gününde alındı.

Biyokimyasal prosedür

Sıçanlar, gebeliğin 21. gününde intraperitoneal kloral hidrat (6 ml %7 kloral hidrat/kg vücut ağırlığı) ile uyuşturuldu.^[24] Bu operasyon sonrasında embriyo ve plasenta ağırlığı ayrı ayrı ölçüldü. Her bir gebe sıçan sakrifiye edildi ve plasenta dokusu, lipid peroksidasyon ürünleri, antioksidan enzimler ve morfolojik görünüm açısından değerlendirildi. Kan örnekleri, heparinli şırıngayla yapılan kardiyak ponksiyonla alındı. Serum glikoz, Boehringer, Mannheim, Almanya üretimli reaktiflerle gerçekleştirilen heksokinaz yöntemiyle,^[25] insülin ise çift-antikör radyoimmünassay kiti (Amersham Radiochemical Centre, Bucks, Birleşik Krallık) kullanılarak belirlendi.^[26]

Doku örneklerinin hazırlanması

Tüm plasenta dokuları tartıldı ve 0.15 M KCl solüsyonuyla homojenize edildi, bu dokuların %10 homojenatları (ağırlık/hacim) hazırlandı. Doku homojenatları, 10 dakika boyunca 4 °C'de soğuk santrifüj ile $600 \times g$ 'de santrifüjlendi. Üst faz, 20 dakika boyunca $10.000 \times g$ 'de santrifüjlendi, böylece postmitokondriyal fraksiyon elde edildi. Doku homojenatlarında dokuların malondialdehit (MDA) seviyesi belirlendi; süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri, bu homojenatların postmitokondriyal fraksiyonunda incelendi. Örneklerdeki protein miktarını belirlemek için bisinkonik asit yöntemi kullanıldı.^[27]

Lipid peroksidasyon tespiti

Lipid peroksidasyon (LPO) için bir son ürün olan MDA, 532 nm'de tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin absorbanşı tespit edilerek hesaplandı.^[28] MDA seviyeleri, MDA nmol/mg protein olarak ifade edildi.

Süperoksit dismutaz tespiti

Süperoksit dismutaz aktivitesi, riboflavin ile hassaslaştırılmış o-dianisidinde fotooksidasyon oranı kapasitesinin artırılması prensibiyle ölçüldü.^[29] Renkli ürün, spektrofotometrik olarak 460 nm'de ölçüldü ve sonuçlar IU/mg protein olarak belirtildi.

Glutatyon peroksidaz tespiti

Glutatyon peroksidaz aktivitesi, Lawrence ve ark.'nın protokolüne göre ölçüldü.^[30] Sonuçlar, sönmleme (yokoluş) katsayısında NADPH kullanarak hesaplandı ve nmol NADPH/mg protein/dk olarak ifade edildi.

Histokimyasal prosedürler

Tüm gruplarda plasenta dokuları, gebeliğin 21. gününde toplanarak sabitlendi. Ardından, küçük parçalara ayrıldı ve cinsiyet sıvısında (%90 etanol, %40 formaldehit ve %96 asetik asitte pikrik asitle satüre solüsyon; 80:10:5) 4 °C sıcaklıkta 8 saat boyunca bekletildi. Materyaller daha sonra gece boyunca %40 formaldehit ve %90 etanol (1:9) solüsyonunda sabitlendi. Daha sonra rutin dehidrasyon ve temizleme teknikleri kullanılarak parafin içerisine gömüldü. 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve degrade edici alkol serisi ve saf suda kısa süre kaldıktan sonra periyodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu ile boyandı.^[31]

İmmünohistokimyasal prosedürler

Plasenta dokuları, ayrı ayrı Bouin fiksatifine daldırılıp, alkolde dehidrate edildikten sonra parafine gömüldü. 5 µm'lik kesitler alınıp deparafinize edildi ve PCNA immmünohistokimya ile boyandı. İmmünohistokimyasal reaksiyonlar, Hsu ve ark.'nın açıkladığı ABC tekniğine göre gerçekleştirildi.^[32] Prosedür şu adımları içerdi: (1) endojen peroksidaz aktivitesi 30 dakika boyunca saf suda %3 H₂O₂ ile inhibe edildi; (2) kesitler, 10 dakika boyunca saf suda yıkandı; (3) nonspesifik bağlanmış antikörler, PBS ile 1:4 oranında dilüe edilen normal keçi serumuyla (DAKO X 0907, Carpinteria, CA, ABD) inkübasyon yoluyla bloklandı; (4) kesitler, spesifik monoklonal anti-PCNA antikoruyla (Katalog No MS-106-B, Thermo LabVision; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) inkübe edildi, 1:50 oranında 1 saat dilüe edildi ve ardından oda sıcaklığına alındı; (5) ardından kesitler 3×3 dakika boyunca PBS'de yıkandı; (6) sonrasında biyotinlenmiş anti-fare IgG (DAKO LSAB 2 Kiti) ile inkübe edildi; (7) kesitler 3×3 dakika boyunca PBS'de yıkandı;

(8) daha sonra ABC kompleksiyle (DAKO LSAB 2 Kiti) inkübasyona alındılar; (9) inkübasyonu takiben kesitler bir kez daha 3×3 dakika boyunca PBS'de yıkandı; (10) peroksidaz, aminoetilkarbazol substrat kitiyle (AEC kiti; Zymed Laboratories, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA ABD) saptandı; (11) bu işlemten sonra kesitler çeşme suyunda 10 dakika boyunca yıkanarak dehidrate edildi; (12) çekirdekler hematoksilin ile boyandı ve (13) kesitler, DAKO Faramount'a yerleştirildi.

Tüm gruplara ait kesitlerde PCNA immün boyanması pozitif olan hücre sayılarının değerlendirilmesi HSCORE (histolojik skorlama) ile yapıldı. İmmünohistokimyasal tekniklerle boyanan kesitler özel bir oküler skala kullanılarak ışık mikroskopunda (Olympus CX31, Tokyo, Japonya) değerlendirildi. Her bir kesitte sekiz bölge, ×400 büyütmede immünohistokimyasal boyanmanın analizi için değerlendirildi. Boyanmalar, kesitteki özel boyanmanın yoğunluğu temel alınarak yarı kantitatif olarak skorlandı. Değerlendirme yüzde olarak yapıldı ve alandaki tüm hücreler aşağıda verilen yoğunluk kategorilerinden birisine dahil edildi: Zayıf (±), hafif (+), orta (++) , güçlü (+++) ve çok güçlü (++++) olarak kaydedildi.

TUNEL analizi

İn situ apoptotik hücre ölümü sırasında çekirdekte meydana gelen DNA kırılmasını saptayabilen terminal deoksinükleotidil transferaz aracılı dUTP *nick end labeling* (TUNEL) yöntemi, bir apoptoz tespit kitiyle (TdT-Fragel™ DNA Kırılması Tespit Kiti, Katalog No. QIA33; Calbiochem, MilliporeSigma Merck, Darmstadt, Almanya) birlikte kullanıldı. Üreticinin talimatları doğrultusunda kullanılan test kiti dahilindeki tüm kimyasalların listesi aşağıda verilmiştir. Beş µm kalınlığındaki renal kesitler, ksilende deparafinize edildi ve daha önce açıklandığı şekilde kademeli bir etanol serisinde rehidre edildi. Ardından, 20 mg/ml proteinaz K ile 20 dakika boyunca inkübe edildiler ve TBS'de yıkandılar. Endojen peroksidaz aktivitesi, %3 hidrojen peroksit inkübasyonu ile inhibe edildi. Kesitler daha sonra 10–30 dakika boyunca tampon çözeltide, ardından 90 dakika boyunca 37°C'lik nemli ortamda TdT enzimiyle inhibe edildi. Kesitler, önceden ısıtılmış çalışma gücü durdurma/yıkama tamponunda, oda sıcaklığında 10 dakika boyunca bekletildi, ardından 30 dakika bloklayıcı tamponda inkübe edildi. Her bir aşama arasında TBS ile yıkama yapıldı. İşaretleme DAB kullanılarak gerçekleştirildi, karşıt boya olarak metil yeşili kullanıldı. Kesitler kurutulup temizlenerek gömüldü.

TUNEL hücre sayısı kontrol ve deney gruplarından elde edilen plasenta dokuları arasındaki yarı kantitatif farklar gözlemlenerek belirlendi. Değerlendirme yüzde olarak yapıldı ve alandaki tüm hücreler aşağıda verilen yoğunluk kategorilerinden birisine dahil edildi: Yok (–), zayıf (±), hafif (+), orta (++) , güçlü (+++) ve çok güçlü (++++) olarak kaydedildi. Bu analiz, plasenta kesidi başına en az beş alanda ×400 büyütmede, her hayvandan iki kesit üzerinde gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi ve tekrarlanan varyans ölçümleriyle analiz edildi. Ortalamalar arasındaki farkları test etmek için Tukey testi kullanıldı, varyans analizi (ANOVA), anlamlı bir F oranı (p<0.05) gösterdi. İmmünohistokimyasal verilerin analizi için parametrik olmayan bir test (Kruskal-Wallis) kullanıldı. P değerinin <0.05 olduğu durumlarda farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Biyokimyasal bulgular

Çalışmanın başlangıcında sıçanların başlangıç ağırlıkları tüm gruplarda benzerdi. Tedavi sonunda diyabetik hayvanlarda kilo kaybı görüldü. Başlangıç ve bitiş vücut ağırlıkları, kontrol sıçanları ve KE tedavili diyabetik sıçanlar arasında farklı değildi. Diyabetik hayvanlar, sürekli olarak hiperglisemi sergiledi. KE tedavisi (24 gün boyunca), STZ uyarımlı diyabetik sıçanlardaki yükselmiş serum glikoz seviyelerinde keskin bir düşüş ve azalmış serum insülin konsantrasyonlarında ise artışı sağa yol açtı (Tablo 1).

Tablo 1. A (kontrol), B (tedavi görmemiş diyabetik) ve C (KE tedavisi görmüş diyabetik) gruplarındaki vücut ağırlığı ve serum glikoz ve insülin seviyeleri.

Parametreler	A	B	C
Başlangıç vücut ağırlığı (g)	233±12	232±9	231±8
Bitiş vücut ağırlığı (g)	236±13	179±6*	235±11
Başlangıç serum glikozu (mg/dl)	104±7	102±6	100±5
Bitiş serum glikozu (mg/dl)	100±5	290±15†	185±8‡
Başlangıç serum insülini (mU/l)	57±3	59±4	58±4
Bitiş serum insülini (mU/l)	59±4	12±1§	20±2

İstatistiksel analizde, Tukey testile birlikte tek yönlü ANOVA kullanılmıştır. Değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir; her grup için n=10; *A grubuna kıyasla p<0.05; †A grubuna kıyasla p<0.01; ‡B grubuna kıyasla p<0.05; §A grubuna kıyasla p<0.001; ||B grubuna kıyasla p<0.05.

Diyabet uyarımlı oksidatif stres, kontrol grubuna kıyasla, plasenta dokusunda (bir LPO markeri olan) MDA seviyesinin anlamlı düzeyde artışa neden oldu. Ancak plasental MDA seviyesi, tedavi edilmeyen diyabetik gruba kıyasla KE ile tedavi edilen sıçanlarda önemli oranda azaldı. Diyabet ayrıca, SOD ve GPx antioksidan enzim aktivitelerinde kontrol grubuna nazaran anlamlı düzeyde düşüşe yol açtı. KE tedavisi, tedavi görmeyen diyabetli gruba kıyasla SOD ve GPx aktivitelerinde anlamlı bir artışa neden oldu (Tablo 2).

Gebelik sırasında diyabet tanısı konmuş hayvanlarda plasenta ve fetus ağırlıkları, KE tedavisi uygulanmış sıçanlar ve kontrol sıçanlarına göre daha yüksek bulundu (Tablo 3).

Histokimyasal bulgular

Diyabetik grupta sıçan plasantasının ana histolojik bulgularında, trofoblastlarda bazal membran hacminde artış, villöz ödem ve intervillöz mesafelerde sıvı birikimi oldu. Buna karşılık endometriyumun desidual bileşeni zayıf ve incelmış olarak bulundu (Şekil 1–3).

Gebeliğin 21. gününde kontrol grubunda, labirent trofoblastları, labirent alanındaki labirent fetal damar endotel hücreleri, kesişme bölgelerindeki spongiyotrofoblastlar ve trofoblast dev hücreleri, çok güçlü PCNA immün boyanma yoğunluğu gösterdi. Diyabetik grupta ise PCNA immün etiketleme yoğunlukları, kontrol grubuna ve KE tedavili diyabetik gruplara kıyasla azaldı. Gebeliğin 21. gününde kontrol grubundaki sıçanla-

Tablo 2. A (kontrol), B (tedavi görmemiş diyabetik) ve C (KE tedavisi görmüş diyabetik) gruplarındaki MDA seviyeleri ve SOD ile GPx enzim aktiviteleri.

Parametreler	A	B	C
MDA (nm/mg doku)	4.95±0.23	7.65±0.46*	5.83±0.33†
SOD (U/mg protein)	4.17±0.22	2.95±0.13*	3.72±0.19†
GPx (nm/mg protein)	321.16±18.01	163.12±11.34*	279.17±16.25†

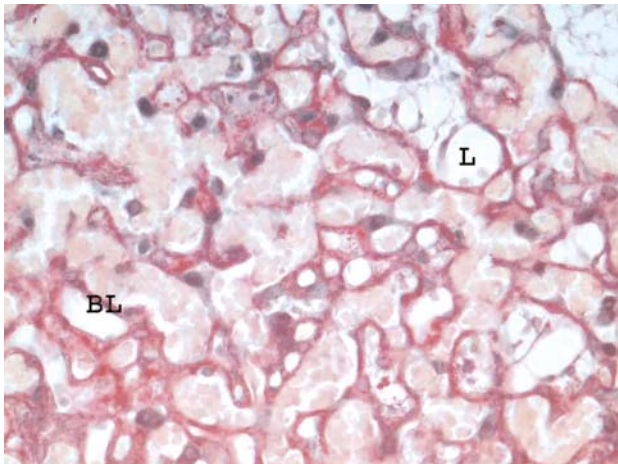
İstatistiksel analiz için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir; her grup için n=10. *A grubuna kıyasla p<0.01; †B grubuna kıyasla p<0.05.

Tablo 3. A (kontrol), B (tedavi görmemiş diyabetik) ve C (KE tedavisi görmüş diyabetik) gruplarındaki fetal doğum ağırlığının ve plasenta ağırlığının ortalama değerleri.

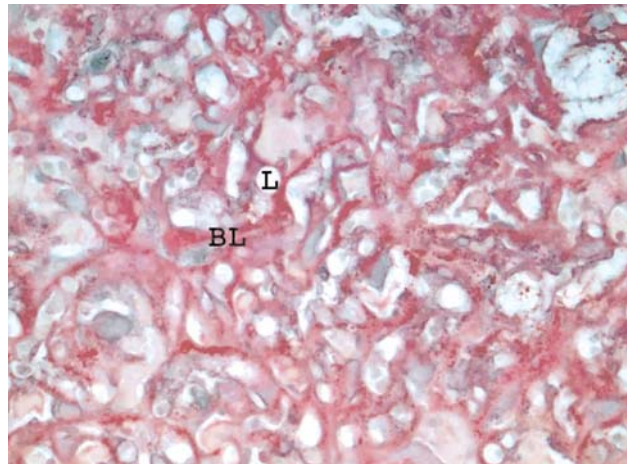
Parametreler	A	B	C
Fetusün doğum ağırlığı (g)	4.3±0.3	5.8±0.5*	4.9±0.4†
Plasenta ağırlığı (g)	0.7±0.03	1.1±0.05*	0.9±0.04†

İstatistiksel analiz için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Değerler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir; her grup için n=10. *A grubuna kıyasla p<0.01; †B grubuna kıyasla p<0.05.

rın plasentalarında nadir sayıdaki TUNEL pozitif hücre gözlemlendi. Gebeliğin 21. gününde diyabetik grupta, kontrol grubu ve KE uygulanmış diyabetik grup ile karşılaştırıldığında proliferen olan PCNA immün boyanma yoğunluğunun azaldığı ve sıçanların plasentasında TUNEL pozitif hücrelerin arttığı bulundu (Tablo 4).



Şekil 1. Kontrol grubunda plasental labirent, normal histolojik görünüme sahipti (PAS boyaması. Büyütme: ×320). BL: Bazal lamina, L: Labirent.



Şekil 2. Diyabetik plasentada daha interhemal bariyerin daha büyük kalınlığı ve düzensizliği (PAS boyaması. Büyütme: ×320). BL: Bazal lamina, L: Labirent.

Tablo 4. Her grup için plasenta dokularında PCNA ve TUNEL yoğunluğunun yarı kantitatif karşılaştırılması (Kontrol, tedavi görmemiş diyabetik ve KE tedavili diyabetik grupları).

Parametreler	Kontrol	Tedavi görmemiş diyabetik	KE tedavili diyabetik
PCNA	+++	+	++
TUNEL	±	+++	++

PCNA ve TUNEL, yarı kantitatif olarak şöyle ifade edilmiştir: hafif (+), orta (++), güçlü (+++) ve çok güçlü (++++).

Plasentanın maternal kısmında ve plasental labirente yer alan glikojen içeriği, kontrol sıçanlarına kıyasla STZ ile tedavi edilmiş sıçanlarda daha yüksekti. KE tedavisi, sıçanlarda STZ uyarımlı diyabet sonrası plasentanın morfolojisinin iyileşmesine ve glikojen içeriğinin azalmasına neden oldu (Şekil 4-6, Tablo 5).

Tartışma

Mevcut literatüre baktığımızda diyabetin hem fetüs hem de plasenta gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olduğu açıktır. Tip 1 ve 2 diyabet, erken ve geç dönem düşük ve ya doğum eylemlerine yol açar. Dahası, her iki diyabet türü de kardiyak defektler ve plasentomegali gibi konjenital ve plasental anormalliklere neden olabilir.^[1,33] STZ uyarımlı diyabetik hayvan modeli, diyabet araştırmaları için iyi kabul gören bir yöntem olmuştur. Bu yöntemde sekonder hiperglisemi birçok kritik dokuda oksidatif strese neden olabilmektedir. İnsan gebeliklerinin aksine,

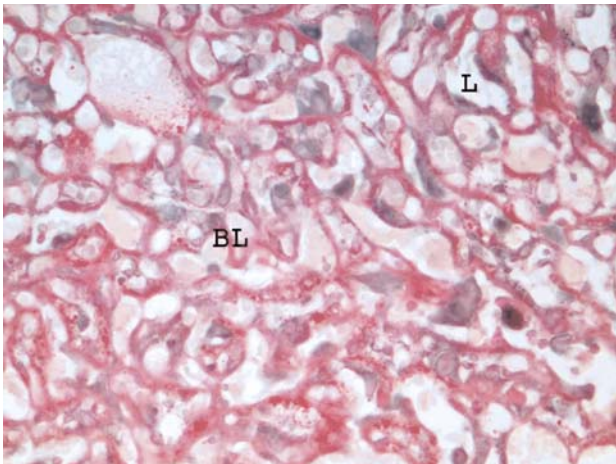
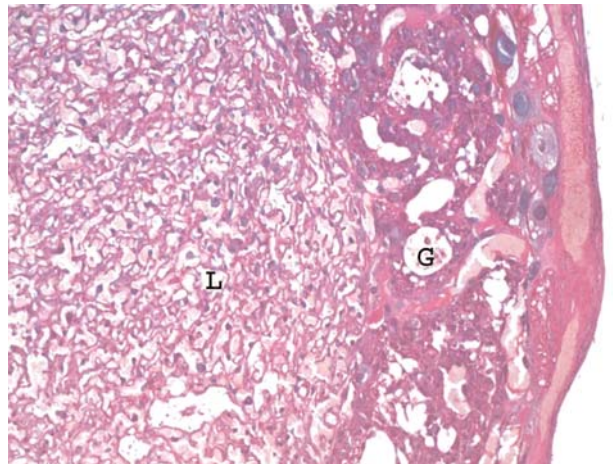
Tablo 5. Her grup için gebeliğin 21. gününde PAS boyalı bölümde yarı kantitatif olarak hesaplanan plasenta glikojen içeriği (Kontrol, tedavi görmemiş diyabetik ve KE tedavili diyabetik grupları).

Parametreler	Kontrol	Tedavi görmemiş diyabetik	KE tedavili diyabetik
Plasentanın maternal kısmı	+++	+	++
Plasenta labirenti	±	+++	++

±: Az miktarda glikojen; +, ++, +++: dokularda göreceli miktarda glikojen (+++: yüksek, ++: orta, +: düşük).

deney hayvanlarındaki hiperglisemi, kilo kaybıyla sonuçlanır.^[34] Buna karşın, STZ etkisindeki yenidoğanların hem plasenta ağırlığı hem de boyu sağlıklı popülasyona göre daha fazladır.^[1,34,35] Çalışmamızda, tedavinin sonunda, diyabetik hayvanlar kilo kaybı gösterdi. Başlangıç ve sonuç vücut ağırlıkları, kontrol sıçanlarında ve KE ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda farklı değildi. STZ sıçanlarında plasental veya fetal ağırlıklar, kontrol hayvanlarına kıyasla belirgin şekilde artmıştı. KE tedavisi, STZ uyarımlı diyabetik sıçanlarda plasenta ve fetüs ağırlıklarında düşüşe yol açmıştır.

O₂'nin H₂O₂'ye dismutasyonunu katalize eden SOD aktivitesinin diyabetik sıçanların^[36] ve diyabetik insanların^[37,38] eritrositlerinde azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda ise plasental MDA seviyesi, tedavi edilmeyen diyabetik gruba kıyasla KE ile tedavi edilen sıçanlarda önemli oranda azaldı. Diyabet ayrıca, SOD ve GPx antioksidan enzim aktivitelerinin kontrole nazaran anlamlı

**Şekil 3.** KE tedavisi, STZ+KE tedavi grubunda plasenta morfolojisinin iyileşmesine sebep olmaktadır (PAS boyaması. Büyütme: ×320). BL: Bazal lamina, L: Labirent.**Şekil 4.** Kontrol grubundaki plasentanın maternal kısmında glikojen içeriği (PAS boyaması. Büyütme: ×320). G: Glikojen, L: Labirent.

şekilde azalmasını indüklemiştir. KE tedavisi, tedavi görmeyen diyabetli gruba kıyasla SOD ve GPx aktivitelelerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur.

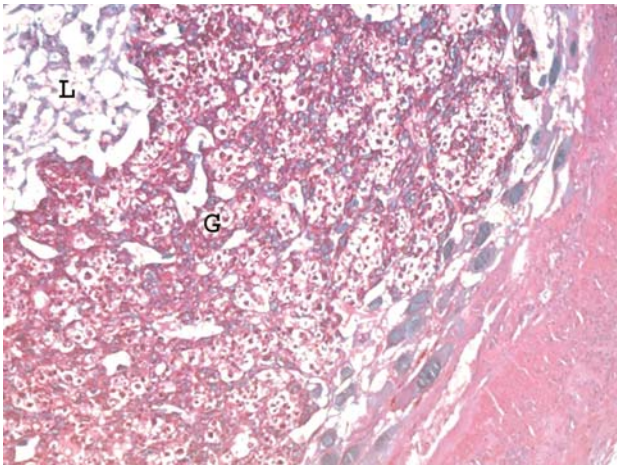
STZ sıçanların plasentasında histopatolojik özellikler önemli derecede farklıdır. Trofoblast hücresinin temel zarının boyutu ve hacmi önemli ölçüde artmıştır. Kontrol grubundaki sıçanlarda bu değişiklikler gözlenmemiştir. Plasenta hücresindeki proliferasyonun artması, plasantanın mikroortamında iskemiye gösterebilir.^[39] Bu durumun diyabetli hayvanların membranlarındaki kalınlaşma ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.^[40] Aynı şekilde, kontrol edilemeyen diyabetik plasentada, plasenta morfolojisinde benzer değişiklikler bildirilmiştir.^[41] Plasenta yapısındaki kalınlığın olası açıklaması mukopolisakkaridler olabilir.^[42] Plasental membranların kalınlaşması, uteroplazental dolaşımın inhibisyonu ile sonuçlanır ve bu da fetüsün büyüme geriliğine neden olur.^[1] Bununla birlikte, membran kalınlığındaki artış maternal ve fetal dolaşım arasındaki boşluğun artmasına yol açabilir. Bu da fetal beslenme sağlayan moleküllerin etkisiz şekilde yayılmasına neden olabilir.^[39]

İnsanlardaki diyabetik gebelikte birçok farklı plasenta anomali bulunmaktadır.^[43] Bunlardan plasentomegali ve fetal makrozominin artmış glikoz transferi nedeniyle olması ihtimali mevcuttur.^[44] ancak insülinin ve muhtemelen diğer hormonların büyümeyi destekleyen etkileri nedeniyle de olabilir.^[45,46] Diyabette anılan diğer anomaliler arasında enfarktüsler, koryoanjiyomatoz, villöz fibroz ve dismatürite, *basement* membran

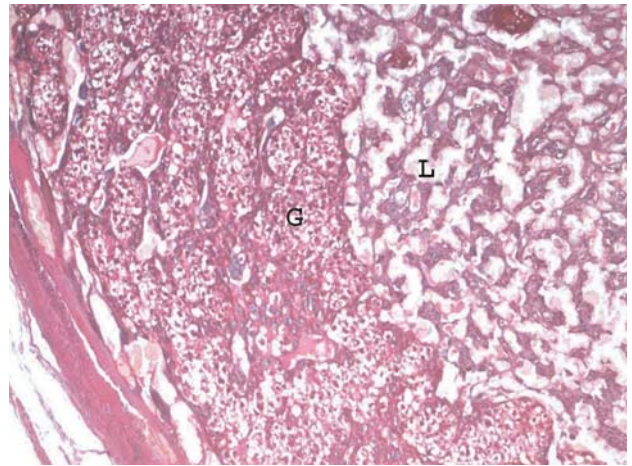
kompozisyonunda anomalileri ve artmış glikoz içeriği de yer almaktadır.^[43] Çalışmamızda, gebeliğin 21. gününde diyabetik ve kontrol plasentaları arasındaki en dikkat çekici farklılık, tüm diyabetik plasentalarda bazal bölgede birçok glikojenle şişmiş hücrenin varlığıdır. Plasenta labirenti içinde, interhemal membrandaki trofoblast tabakaları kontrol grubuna kıyasla diyabetik hayvanlarda önemli derecede daha kalındı. KE ile tedavi, plasenta morfolojisinin iyileşmesine ve diyabetik plasentada glikojen içeriğinin azalmasına yol açmıştır.

Acar ve ark.^[16] yaptıkları çalışmada, PCNA immüno-pozitif hücre frekansının kontrol grubunda ve diyabetik sıçan plasentasında azaldığını bildirmiştir. Bir başka çalışmada ise, plasentadaki PCNA immüno-pozitif hücre sayısının gestasyonel yaşla paralel olarak azaldığı görülmüştür. Bu bulgular, plasantanın miyada yaklaştıkça proliferatif özelliğini yitirdiği bilgisini desteklemektedir.^[15] STZ uygulandıktan sonra PCNA pozitifliğinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiştir. KE tedavisi, diyabetli sıçanların plasentasında PCNA pozitif hücreleri azaltmıştır.

Daha önceki bir çalışmada,^[47] plasantanın fetal ve maternal kısmında bulunan TUNEL pozitif hücreler gebeliğin 20. gününde sayılmış ve maternal kısımdaki apoptotik hücrelerin sayısının, fetal kısımdakilerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada,^[48] gebeliğin 18. gününde sıçan plasentasındaki apoptotik hücrelerin nadiren bulunduğu bildirilmiştir. Plasantanın normal gelişimi için önemli olan apopto-



Şekil 5. STZ tedavi grubunda plasantanın maternal kısmında glikojen içeriği (PAS boyaması. Büyütme: $\times 320$). G: Glikojen, L: Labirent.



Şekil 6. STZ+KE tedavi grubunda plasantanın maternal kısmında glikojen içeriği (PAS boyaması. Büyütme: $\times 320$). G: Glikojen, L: Labirent.

zun, dışarıdan yapılan uygulamaların ya da sağlıklı plasenta ve embriyoyu etkileyen olguların sonucu olarak aşırı şekilde arttığı görülmüştür.^[48-50] Bir başka çalışmada ise,^[51] sıçan plasentasındaki etil nitrozürenin, labirent tabakasında apoptoza neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, kontrol grubunda nadir miktarda apoptotik hücreye rastladık. STZ uygulamasının bir sonucu olarak, gebeliğin 21. gününde labirent tabakasındaki apoptotik TUNEL pozitif hücre sayısının anlamlı şekilde arttığını bulduk. KE tedavisi, diyabetli sıçanların plasentasında TUNEL pozitif hücreleri azaltmıştır.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamız, gebelik esnasında STZ uygulamasının, trofoblast hücrelerdeki oksidatif stres ve apoptoz/proliferasyon dengesini bozarak anormal plasenta gelişimine neden olduğunu göstermektedir. KE tedavisi, plasenta morfolojisinde iyileşmeye ve oksidatif stres, glikojen içeriği ve serum glikoz seviyelerinde azalmaya, serum insülin konsantrasyonlarında ise artışa neden olmaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Gewolb IH, Merdian W, Warshaw JB, Enders AC. Fine structural abnormalities of the placenta in diabetic rats. *Diabetes* 1986;35:1254-61.
- Winick M, Noble A. Cellular growth in human placenta. II. Diabetes mellitus. *J Pediatr* 1967;71:216-9.
- Naeye RL. Do placental weights have clinical significance? *Hum Pathol* 1987;18:387-91.
- Desoye G, Shafir E. The human placenta in diabetic pregnancy. *Diabetes Rev* 1996;4:70-89.
- Lao TT, Lee CP, Wong WM. Placental weight to birth-weight ratio is increased in mild gestational glucose intolerance. *Placenta* 1997;18:227-30.
- Molteni RA, Stys SJ, Battaglia FC. Relationship of fetal and placental weight in human beings: fetal/placental weight ratio at various gestational ages and birth weight distribution. *J Reprod Med* 1978;21:327-34.
- Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placenta from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta* 2001;22:399-404.
- Robinson J, Canavan JP, el Haj AJ, Goldspink DF. Maternal diabetes in rats. I. Effects on fetal growth and protein turnover. *Diabetes* 1988;37:1665-70.
- Husain SM, Frost R, Mughal ZM. Effect of diabetes mellitus on rat placenta cellularity. *Early Hum Dev* 2001;60:207-14.
- Padmanabhan R, Shafiullah M. Intrauterine growth retardation in experimental diabetes: possible role of the placenta. *Arch Physiol Biochem* 2001;109:260-71.
- Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:105-11.
- Gillery P, Monboise JC, Maquart FX, Borel JP. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes Metab* 1988;14:25-30.
- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complication in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-12.
- Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autooxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990;39:1420-4.
- Maruo T, Ishihara N, Samoto T, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Matsuo H. Regulation of human trophoblast proliferation and apoptosis during pregnancy. *Early Pregnancy* 2001;5:28-9.
- Acar N, Korgun ET, Cayli S, Sahin Z, Demir R, Ustunel I. Is there a relationship between PCNA expression and diabetic placental development during pregnancy? *Acta Histochem* 2008;110:408-17.
- Migheli A, Attanasio A, Schiffer D. Ultrastructural detection of DNA strand breaks by in situ end-labelling techniques. *J Pathol* 1995;176:27-35.
- Erel CT, Dane B, Calay Z, Kaleli S, Aydinli K. Apoptosis in the placenta of pregnancies complicated with IUGR. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:229-35.
- Middleton E Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol* 1998;439:175-82.
- Inal ME, Akgün A, Kahraman A. Radioprotective effects of exogenous glutathione against whole-body gamma-ray irradiation: age- and gender-related changes in malondialdehyde levels, superoxide dismutase and catalase activities in rat liver. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24:209-12.
- Bors W, Heller W, Michel C, Saran M. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol* 1990;186:343-55.
- Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, Hoult JR, Halliwell B. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion reducing ability *Biochem Pharmacol* 1991;42:1673-81.
- Mahesh T, Menon VP. Quercetin alleviates oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res* 2004;18:123-7.
- Adegheta E. Distribution of calcitonin-gene-related peptide, neuropeptide-Y, vasoactive intestinal polypeptide, cholecystokinin-8, substance P and islet peptides in the pancreas of normal and diabetic rats. *Neuropeptides* 1999;33:227-35.
- Passey RB, Gillum RF, Fuller JB, Urry FM, Giles ML. Evaluation and comparison of 10 glucose methods and the reference method recommended in the proposed product class standard (1974). *Clin Chem* 1977;23:131-9.

26. Hales CN, Randle PJ. Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem J* 1963;88:137-46.
27. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, et al. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem* 1985;150:76-85.
28. Buage JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978;52:302-10.
29. Mylorie AA, Collins H, Umbles C, Kyle J. Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;82:512-20.
30. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;71:952-8.
31. Bancroft JD, Cook HC. *Manual of histological techniques*. Churchill Livingstone: New York; 1984.
32. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981;29:577-80.
33. Higgins M, Felle P, Mooney E, Bannigan J, McAuliffe F. Stereology of the placenta in type 1 and type 2 diabetes. *Placenta* 2011;32:564-9.
34. Greene DA, Stevens MJ, Obrosova I, Feldman EL. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol* 1999;375:217-23.
35. Vambergue A, Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes* 2011;2:196-203.
36. Loven D, Schedl H, Wilson H, Daabees TT, Stegink LD, Diekus M, et al. Effect of insulin and oral glutathione on glutathione levels and superoxide dismutase activities in organs of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 1986;35:503-7.
37. Peuchant E, Delmas-Beauvieux MC, Couchouron A, Dubourg L, Thomas MJ, Perromat A, et al. Short-term insulin therapy and normoglycemia. Effects on erythrocyte lipid peroxidation in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:202-7.
38. Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in free radical tissue-defense mechanism in streptozotocin-induced diabetes in rats. Effects of insulin treatment. *Diabetes* 1987;36:1014-8.
39. Honda M, Toyoda C, Nakabayashi M, Omori Y. Quantitative investigations of placental terminal villi in maternal diabetes mellitus by scanning and transmission electron microscopy. *Tohoku J Exp Med* 1992;167:247-57.
40. Gül M, Bayat N, Çetin A, Kepekçi RA, Şimşek Y, Kayhan B, et al. Histopathological, ultrastructural and apoptotic changes in diabetic rat placenta. *Balkan Med J* 2015;32:296-302.
41. Soulimane-Mokhtari NA, Guermouche B, Yessoufou A, Saker M, Moutairou K, Hichami A, et al. Modulation of lipid metabolism by n-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetic rats and their macrosomic offspring. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:287-95.
42. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. *Pathology of the human placenta*. 6th ed. Berlin: Springer; 2012.
43. Singer DB. The placenta in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Perspect Pediatr Pathol* 1984;8:199-212.
44. Pedersen J, Bojsen-Moller B, Poulsen H. Blood sugar in newborn infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 1954;15:33-52.
45. Sosenko IR, Kitzmiller JL, Loo SW, Blix P, Rubenstein AH, Gabbay KH. The infant of the diabetic mother. Correlation in increased cord C-peptide levels with macrosomia and hypoglycemia. *N Engl J Med* 1979;301:859-62.
46. Susa JB, McCormick KL, Widness JA, Singer DB, Oh W, Adamsons K, et al. Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey: effects on fetal growth and composition. *Diabetes* 1979;28:1058-63.
47. Unek G, Ozmen A, Kipmen-Korgun D, Korgun ET. Immunolocalization of PCNA, Ki67, p27 and p57 in normal and dexamethasone-induced intrauterine growth restriction placental development in rat. *Acta Histochem* 2012;114:31-40.
48. Chauhan M, Yallampalli U, Reed L, Yallampalli C. Adrenomedullin antagonist infusion to rats during midgestation causes fetoplacental growth restriction through apoptosis. *Biol Reprod* 2006;75:940-7.
49. Yamauchi H, Katayama K, Ueno M, Uetsuka K, Nakayama H, Doi K. Involvement of p53 in 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine-induced trophoblastic cell apoptosis and impaired proliferation in rat placenta. *Biol Reprod* 2004;70:1762-7.
50. Antipatis C, Ashworth CJ, Riley SC, Hannah L, Hoggard N, Lea RG. Vitamin A deficiency during rat pregnancy alters placental TNF-alpha signalling and apoptosis. *Am J Reprod Immunol* 2002;47:151-8.
51. Katayama K, Ueno M, Takai H, Ejiri N, Uetsuka K, Nakayama H, Doi K. Ethylnitrosourea induces apoptosis and growth arrest in the trophoblastic cells of rat placenta. *Biol Reprod* 2002;67:431-5.

Üç boyutlu ultrasonografi ile ölçülen plasenta hacminde cinsiyete bağlı değişim

Burcu Artunç Ülkümen¹, Halil Gürsoy Pala², Yıldız Uyar¹, Faik Mümtaz Koyuncu¹, Yeşim Bülbül¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı üç boyutlu ultrasonografi ile ölçülen plasenta hacmi ve ortalama gri değerinin fetal cinsiyete bağlı değişimini değerlendirmektir.

Yöntem: Bu olgu kontrollü prospektif çalışmaya; gebelik yaşı, anne yaşı ve parite bakımından eşleştirilmiş 29'u erkek ve 31'i dişi fetüse sahip olan toplam 60 tekil sağlıklı gebe dahil edildi. Plasenta hacmi ve plasental hacimsel ortalama gri değerleri ölçüldü. Umbilikal arter ve fetal orta serebral arter Doppler indeksleri hesaplandı.

Bulgular: Plasenta hacmi sırasıyla erkek fetüslerde $296.93 \pm 108.08 \text{ cm}^3$, dişi fetüslerde ise $399.12 \pm 135.08 \text{ cm}^3$ olarak saptandı ($p=0.012$). Plasentanın ortalama gri değeri sırasıyla erkek fetüslerde 39.68 ± 7.83 , dişi fetüslerde 39.27 ± 7.22 olarak tespit edildi ($p=0.863$). Umbilikal arter pulsatilite indeksi erkek fetüslerde 1.03 ± 0.21 , dişi fetüslerde 1.00 ± 0.24 olarak ($p=0.761$) ve orta serebral arter pulsatilite indeksi erkek fetüslerde 1.84 ± 0.85 , dişi fetüslerde 2.16 ± 0.67 olarak saptandı ($p=0.197$). Korelasyon analizinde plasental hacmin doğumdaki fetal ağırlıkla korele olmadığı gözlemlendi ($r=0.224$, $p=0.164$). Plasenta hacmi ve umbilikal arter arasında anlamlı ters korelasyon olduğu izlendi ($r=-0.401$, $p=0.006$).

Sonuç: Dişi fetüslerin kötü maternal çevresel koşullarda daha iyi sonuç alması, daha geniş plasenta hacimlerine sahip olmaları nedeniyle olabilir.

Anahtar sözcükler: Plasenta hacmi, 3D ultrasonografi, cinsiyete bağlı değişim, VOCAL analiz.

Abstract: Fetal gender-specific difference for placental volume assessed with 3D-ultrasonography

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of fetal gender in placental volume and the placental mean gray value assessed by three-dimensional (3D) ultrasonography.

Methods: This case-control prospective study consisted of 60 healthy singleton pregnancies, 29 of which were male fetuses and 31 of which were female fetuses, matched for gestational age, maternal age and parity. Placental volume and placental volumetric mean gray values were evaluated. Umbilical artery (UA) and fetal middle cerebral artery (MCA) Doppler indices were calculated.

Results: Placental volume was 296.93 ± 108.08 and $399.12 \pm 135.08 \text{ cm}^3$ in male and female groups, respectively ($p=0.012$). Mean gray value of the placenta was 39.68 ± 7.83 and 39.27 ± 7.22 in male and female groups, respectively ($p=0.863$). UA pulsatility index (PI) was 1.03 ± 0.21 and 1.00 ± 0.24 in male and female groups ($p=0.761$) and MCA PI was 1.84 ± 0.85 and 2.16 ± 0.67 in male and female groups, respectively ($p=0.197$). Correlation analysis revealed that placental volume was not correlated with the fetal weight at the time of delivery ($r=0.224$, $p=0.164$). There was negative significant relation between placental volume and UA PI ($r=-0.401$, $p=0.006$).

Conclusion: Female fetuses have larger placental volumes which may contribute to get better results through the adverse maternal environmental conditions.

Keywords: Placental volume, 3D ultrasonography, gender-specific difference, VOCAL analysis.

Giriş

Gebelik fizyolojisini daha iyi anlamak için yapılan yeni yaklaşımlarda, fetal cinsiyetin belirlenmesi de muhtemelen gereklidir.^[1] Önceki çalışmalar fetal cinsiyetin ge-

beliğin değişik komplikasyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir; erkek fetüslerde preeklampsi ve ablasyo plasenta gibi plasentasyon hatalarına bağlı komplikasyonların daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Buna ilaveten, erken

Yazışma adresi: Dr. Halil Gürsoy Pala. Sağlık Bilimleri Üniv., Tepecik Eğitim ve Araştırma Hast., Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir. e-posta: gursoypala@yahoo.com

Geliş tarihi: 06 Aralık 2016; **Kabul tarihi:** 18 Aralık 2016

Bu yazının atf künyesi: Artunç Ülkümen B, Pala HG, Uyar Y, Koyuncu FM, Bülbül Y. Fetal gender-specific difference for placental volume assessed with 3D-ultrasonography. Perinatal Journal 2016;24(3):156-161.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20160243008

doi:10.2399/prn.16.0243008

Karekod (Quick Response) Code:



deomed.

gebelik ve postterm gebelik de erkek fetüslerde daha sık görülürken, hiperemezis gravidarum ve plasenta invazyon anomalileri de dişi fetüslerde daha sık görülür.^[2-7] Bundan başka, 15-16. gebelik haftasında fetal Y kromozom sekansının saptanması klinik sendrom gelişmeden önce preeklampsiyi tanımlamada kullanılmıştır.^[8,9] Ayrıca, erkek fetüslerde intrapartum fetal distres ve sezaryen oranları da daha fazladır.^[10]

Maternal serum human koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri, fetal cinsiyetle değişmekle birlikte, erkek fetüslerde daha fazla artar.^[11,12] Artmış maternal serum hCG seviyeleri, erkek fetüslerde yetersiz anjiyogeneze sebep olabilen anjiyogenin seviyelerinin amniyon sıvısında azalması ile ilişkilidir.^[13] Steier ve ark., fetal cinsiyete bağlı hCG metabolizmasının değiştiği hipotezini savunmuş ve doğum sonrası hCG azalmasının erkek ve kız yenidoğanlarda farklı olduğunu göstermişlerdir. Doğumdan sonraki ilk saatte yenidoğan erkekse hCG azalışının daha hızlı olduğunu bulmuşlardır.^[14]

Bazı çalışmalarda ise fetal cinsiyetle plasenta histolojisi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Naeye ve ark. preeklampşik plasentalarda dişi fetüslerde aşırı sinsityal düğüme bağlı düşük uteroplasental akım olduğunu gözlemişler. Bu bulguyla erkek fetüslerin daha geniş maternal plasenta hacmi genişlemesi olduğunu savunmuşlardır.^[15] Gebeliğin 32. haftasından önce olan erken doğumlarla ilgili olarak, erkek cinsiyetinin saptanmasının trofoblastik invazyona karşı maternal immun yanıtı bağlı kronik inflamatuvar plasenta lezyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[16]

Bu çalışmanın amacı; üç boyutlu (3D) ultrasonografi ile ölçülen plasenta hacmi ve ortalama gri değerinin fetal cinsiyete bağlı değişimini değerlendirmektir.

Yöntem

Bu prospektif olgu kontrollü çalışma, Perinatoloji Kliniğimize 2013 Ocak ve 2014 Haziran arasında başvuru ultrasonografi yapılan 60 gebeyi içermektedir. Yerel Etik Kurul'dan çalışma için onay alınmıştır.

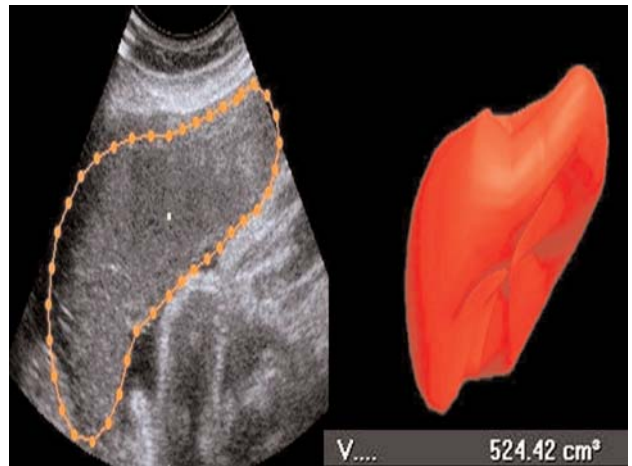
Çalışma popülasyonu gebeliğin üçüncü döneminde, gebelik haftası ve anne yaşı bakımından eşleştirilmiş erkek ve dişi fetüslerden oluşan iki grup halinde 60 tekil sağlıklı gebeyi içermektedir. Erkek grubuna, gebeliğin 24 ve 40. haftası arasında olan (ortalama 33.88 ± 4.41 hafta) 29 sağlıklı gebe dahil edildi. Dişi grubuna da, gebeliğin 24 ve 40. haftası arasında olan (ortalama 31.77 ± 3.77 hafta) 31 sağlıklı gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edil-

me kriterleri; (1) Plasentanın tamamının görülebildiği olgular ve (2) Fetüsün cinsiyetinin sonografik olarak belirlendiği olgular şeklinde belirlendi.

Gebelik yaşı, son adet tarihinden hesaplandı ve erken ilk dönem ultrasonografi ile doğrulandı. Çoğul gebelikler, diyabet, vaskülit, bağ doku hastalığı gibi kronik sistemik hastalığı olanlar, hipertansiyon/preeklampsi, karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar, fetal kromozomal veya yapısal anomali saptananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Ultrason muayeneleri, power Doppler ve 3D/4D özellikler taşıyan 3.5 MHZ proba Voluson 730 Pro sistem kullanılarak yapıldı (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, ADB). Tüm ölçümler, transabdominal proba tek bir operator tarafından yapıldı (H.G.P.). Aynı zamanda, diğer operatör (B.A.U.) plasental tarama ve tüm ölçümleri gözlemledi.

İki boyutlu gri skala ultrason muayeneleri çalışmadaki tüm gebelere plasenta yerleşimini ve Hadlock ve ark.'a göre fetal biyometrik ölçümleri belirlemek için uygulandı.^[17] Tüm plasenta görüldükten sonra, en geniş tarama açısı ile 3D tarama yapıldı (80°). İlgili bölge tarandıktan sonra, Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL-II) görüntüleme programı ile plasenta hacmi hesaplandı (cm^3) (VOCAL ayarları: el ile yapılan işaretleme, rotasyon açısı: 30°)^[18,19] (Şekil 1). Ortalama gri değeri bilgisayar görüntüsünden plasentanın videodansitesi olarak hesaplandı. En düşük değer 0 (minimum videodansite) ile en büyük değer 100 (maksimum videodansite) arasındaki yüzde değer olarak değerlendirildi.^[20,21] (Şekil 2).



Şekil 1. VOCAL yöntemiyle plasenta hacminin hesaplanması.

Umbilikal arter Doppler ölçümleri göbek kordonunun serbest kısmından yapıldı.^[22] Fetal orta serebral arter (MCA) Doppler ölçümleri de fetal talamik nükleusları gören fetal aksiyel planda yapıldı. Renkli akım haritasında Willis poligonu görüldü. Ölçüm MCA'nın internal karotid artere yakın proksimal üçte birinden yapıldı.^[23] Tüm Doppler dalga formları, ardışık üç dalga formu görülerek yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS v. 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak verildi. p'nin 0.05'in altındaki değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Student's t testi, tek değişkenler için gruplar arası farkı değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Spearman korelasyon analizi, plasenta hacmi, ortalama gri değeri, Doppler sonuçları ve gebelik haftası arasında ilişkiyi değerlendirmek için kullanıldı.

Bulgular

Ortalama anne yaşı, erkek grubunda 31.88 ± 5.16 , dişi grubunda da 29.14 ± 6.21 olarak tespit edildi ($p=0.162$). Ortalama gebelik haftası, erkek grubunda 33.88 ± 4.41 , dişi grubunda 31.71 ± 3.77 olarak saptandı ($p=0.111$). Plasenta hacmi; erkek grubunda $296.93 \pm 108.08 \text{ cm}^3$, dişi grubunda $399.12 \pm 135.08 \text{ cm}^3$ olarak bulundu ($p=0.012$) (**Şekil 3**). Plasentanın ortalama gri değeri, erkek grubunda $\%39.68 \pm 7.83$, dişi grubunda $\%39.27 \pm 7.22$ olarak tespit edildi ($p=0.863$). Umbilikal arter pulsatilite indeksi (PI); erkek grubunda 1.03 ± 0.21 , dişi grubunda 1.00 ± 0.24 olarak saptandı ($p=0.761$) ve yine MCA PI; erkek grubunda 1.84 ± 0.85 , dişi grubunda 2.16 ± 0.67 olarak bulundu ($p=0.197$) (**Tablo 1**).

Korelasyon analizinde plasenta hacminin doğumdaki fetal ağırlıkla korele olmadığı izlendi ($r=0.224$, $p=0.164$). Plasenta hacmi ve umbilikal arter PI ($r=-0.401$, $p=0.006$); umbilikal arter rezistans indeksi ($r=-0.423$, $p=0.002$); umbilikal arter sistol/diyastol oranı ($r=-0.370$, $p=0.006$) arasında ters korelasyon olduğu saptandı. Plasenta hacminin parite, gebelik haftası ve ortalama gri değeri ile ilişkisi olmadığı tespit edildi (sırasıyla; $r=0.175$, $p=0.111$; $r=0.140$, $p=0.135$; $r=-0.025$, $p=0.783$) (**Tablo 2**).

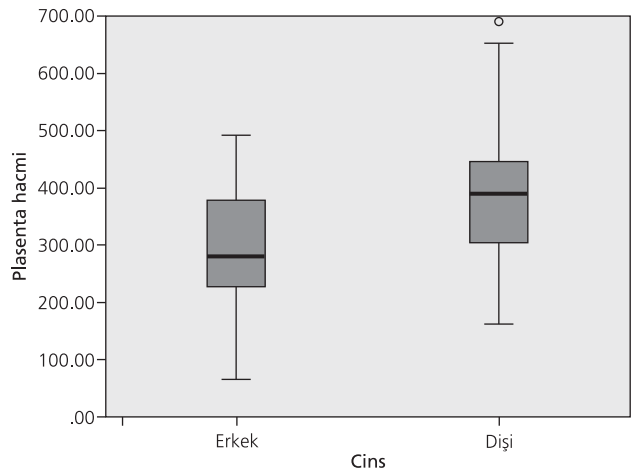
Tartışma

Önceki çalışmalar, fetal cinsiyetle bağlı plasenta fonksiyonlarının değiştiğini savunmuşlardır.^[1,24,25] Dişi ve



Şekil 2. Ortalama gri değeri hesaplanması.

erkek fetüsler, uterusu aynı kötü maternal çevresel koşullarda gelişmelerini sürdürürler. Dişi plasenta, tipik olarak kötü çevresel değişiklikler gelişecek olursa daha fazla yaşam şansına sahiptir.^[1] Hem vaskülarite hem de anjiyogenez cinsiyete bağlı olarak değişik şekilde gelişir.^[16] Bu bakış açısı nedeniyle, biz plasenta hacmi ve histogramın fetal cinsiyete bağlı değişebileceği hipotezini ortaya koyduk. Bizim çalışma grubumuz, komplike olmayan tekil gebeliklerden oluşmaktaydı. Ölçümlerin dişi fetüslerde yaklaşık bir hafta önce yapılmasına rağmen, dişi plasenta hacimleri anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamız fetal cinsiyete bağlı plasenta hacmi ve ortalama gri değerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.



Şekil 3. Erkek ve dişi fetüslerde 3D ultrasonografi ile tespit edilen plasenta hacimlerinin karşılaştırılması.

Tablo 1. Erkek ve dişi fetüslere sahip sağlıklı tekil Türk gebelerde klinik veriler.

	Erkek fetüse sahip gebeler n=29	Dişi fetüse sahip gebeler n=31	p
Anne yaşı (yıl) (ortalama±SS)	31.88±5.16	29.14±6.21	0.162
Parite (ortalama±SS)	1.06±1.03	0.71±1.10	0.330
Gebelik haftası (hafta) (ortalama±SS)	33.88±4.41	31.71±3.77	0.111
Doğum ağırlığı (gram) (ortalama±SS)	3160.0±709.67	3021.43±972.09	0.613
UA PI (ortalama±SS)	1.03±0.21	1.00±0.24	0.761
MCA PI (ortalama±SS)	1.84±0.85	2.16±0.67	0.197
Plasenta hacmi (cm ³) (ortalama±SS)	296.93±108.08	399.12±135.08	0.012*
Ortalama gri değeri (%) (ortalama±SS)	39.68±7.83	39.27±7.22	0.863

*p<0.05 anlamlı; MCA: Orta serebral arter, PI: Pulsatilite indeksi, SS: Standart sapma, UA: Umbilikal arter

Önceki çalışmalar, erkek fetüslerin zayıf plasentasyon, zayıf anjiyogenez ve maternal olumsuz koşullara zayıf adaptasyon mekanizmaları geliştirdiğini göstermiştir.^[1,16] Prior ve ark. 388 term gebeyi inceledikleri çalışmalarında, erkek fetüslerde umbilikal arter PI'lerinde belirgin değişiklik olmaksızın MCA rezistansında ve umbilikal venöz akım oranlarında azalma olduğunu tespit etmişlerdir.^[26] Benzer şekilde, biz de erkek fetüslerde düşük MCA PI bulduk, bununla beraber bu değişimin istatistiksel anlamlı seviyeye ulaşmadığını gözlemledik. Umbilikal arter PI yine her iki cinsiyette benzerdi (p=0.897). Prior ve ark. erkek fetüslerde serebral dolaşımdaki düşük rezistansın uterusu zayıf adaptasyonun bir belirtisi olabileceğini düşünmüşlerdir.^[26]

Plasental hacim sağlıklı gebeler için bir belirteç olabilir, çünkü daha önce yapılan çalışmalar plasenta hacminin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi plasental yetmezlik durumlarında azaldığı ve gestasyonel diabetes mellitusa bağlı olarak da arttığını göstermiştir.^[18,27-32] Biz de erkek fetüslerde anlamlı olarak küçük tespit edilen plasentanın, erkeklerde oluşan zayıf plasentasyonla ilgili olabileceğini düşündük. Buna rağmen,

bizim örneklem sayımız azdır (ki bu bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir), fakat ilk sonuçlarımız istatistiksel açıdan anlamlıdır; bu bulguların daha geniş ölçekli çalışmalarda mutlaka doğrulanması gerekir. Bir başka ilginç sonucumuz ise her iki cinsiyette de ortalama gri değerinde değişiklik olmamasıdır. Ortalama gri değeri, plasentanın videodansite değerini gösterir; artmış ortalama gri değeri artmış kalsifik doku ve azalmış damarlanmayı gösterir. Her iki cinsiyette bu değerlerde değişiklik saptamadık. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı, çalışmaya katılan gebelerin sigara içme öyküsünü değerlendirmememizdir. Önceki çalışmalarda, sigara içilmesinin plasenta hacmine etkisi olmadığı gösterilmiştir.^[33,34] Buna rağmen, bu durum plasental anjiyogenez ve hacimsel ortalama gri değeri ile ilişkisi olabilir. Bir başka yönden ise çalışmamızın avantajı gebelik yaşı, parite ve anne yaşı bakımından grupların eşleştirilmesidir.

Sonuç

Sonuç olarak; çalışmamızın ilk sonuçları, literatürde yeni olarak erkek fetüslerin anlamlı olarak küçük plasenta hacimlerine sahip olduklarını ve bunun zayıf pla-

Tablo 2. Gebelik haftası, parite, umbilikal arter PI, plasental ortalama gri değeri ve doğum ağırlığının plasenta hacmi ile korelasyon analizi.

Plasenta hacmi	Gebelik haftası	Parite	UA PI	UA RI	UA S/D	Plasental ortalama gri değeri	Doğum ağırlığı
r	0.140	0.175	- 0.401	-0.423	-0.370	-0.025	0.224
p	0.135	0.111	0.006*	0.002*	0.006*	0.783	0.164

*İstatistiksel anlamlı, PI: Pulsatilite indeksi, RI: Rezistans indeksi, S/D: Sistol/diyastol, UA: Umbilikal arter.

sentasyona bağlı olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular mutlaka daha geniş çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta* 2010;31 Suppl:S33–9.
2. Askling J, Erlandsson G, Kaijser M, Akre O, Ekblom A. Sickness in pregnancy and sex of child. *Lancet* 1999;354:2053.
3. Cooperstock M, Campbell J. Excess males in preterm birth: interactions with gestational age, race and multiple birth. *Obstet Gynecol* 1996;88:189–93.
4. Divon MY, Ferber A, Nisell H, Westgren M. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1081–3.
5. James WH. Why are boys more likely to be preterm than girls? Plus other related conundrums in human reproduction. *Hum Reprod* 2000;15:2108–11.
6. James WH. Sex ratios of offspring and the causes of placental pathology. *Hum Reprod* 1995;10:1403–6.
7. McGregor JA, Leff M, Orleans M, Baron A. Fetal gender differences in preterm birth: findings in a North American cohort. *Am J Perinatol* 1992;9:43–8.
8. Alberry MS, Maddocks DG, Hadi MA, Metawi H, Hunt LP, Abdel-Fattah SA, et al. Quantification of cell free fetal DNA in maternal plasma in normal pregnancies and in pregnancies with placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 98.e1–6.
9. Cotter AM, Martin CM, O'leary JJ, Daly SF. Increased fetal DNA in the maternal circulation in early pregnancy is associated with an increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:515–20.
10. Bekedam DJ, Engelsbel S, Mol BWJ, Buitendijk SE, van der Pal-de Bruin KM. Male predominance in fetal distress during labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1605–7.
11. Bazzett LB, Yaron Y, O'Brien JE, Critchfield G, Kramer RL, Ayoub M, et al. Fetal gender impact on multiple-marker screening results. *Am J Med Genet* 1998;76:369–71.
12. Leporrier N, Herrol M, Leymarie P. Shift of the fetal sex ratio in hCG selected pregnancies at risk for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1992;12:703–4.
13. Spong CY, Ghidini A, Dildy GA, Loucks CA, Varner MW, Pezzullo JC. Elevated second-trimester maternal serum hCG: a marker of inadequate angiogenesis. *Obstet Gynecol* 1998;91: 605–8.
14. Steier JA, Bergsjø PB, Myking OL. Disappearance of human chorionic gonadotropin after cesarean section with regard to fetal sex. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:403–6.
15. Naeye RL, Demers LM. Differing effects of fetal sex on pregnancy and its outcome. *Am J Med Genet Suppl* 1987;3:67–74.
16. Ghidini A, Salafia CM. Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity. *BJOG* 2005;112:140–4.
17. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:333–7.
18. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, Michniewicz J, Wiatrowski A, Fuchs T, et al. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:331–7.
19. Pala HG, Artunc Ulkumen B, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. Three-dimensional placental volume and mean gray value: normal ranges in a Turkish population and correlation with maternal serum biochemistry and Doppler parameters. *J Obstet Gynaecol* 2014;35:259–62.
20. Zalud I, Shaha S. Three-dimensional sonography of the placental and uterine spiral vasculature: influence of maternal age and parity. *J Clin Ultrasound* 2008;36:391–6.
21. Zalud I, Shaha S. Placental and spiral artery volume and gray-scale value assessment via 3-dimensional sonography in the second trimester. *J Clin Ultrasound* 2007;35:504–8.
22. Burrell SJ, Kingdom JC. The use of umbilical artery Doppler ultrasonography in modern obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:370–4.
23. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:233–9.
24. Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med* 2007;4: 19–30.
25. Vatten LJ, Skjaerven R. Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum Dev* 2004;76:47–54.
26. Prior T, Wild M, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Sex specific differences in fetal middle cerebral artery and umbilical venous Doppler. *Plos One* 2013;8:e56933.
27. Artunc Ulkumen B, Pala HG, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. The assessment of placental volume and mean gray value in preeclamptic placentas by using three-dimensional ultrasonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28: 1010–3.
28. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26: 1616–22.
29. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2011;32:230–4.
30. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:147–51.

31. Artunc Ulkumen B, Pala HG, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. The alteration in placental volume and placental mean grey value in growth-restricted pregnancies assessed by 3D ultrasound (Growth Restriction & 3D Ultrasonography). *J Obstet Gynaecol* 2015;35:447–50.
32. Pala HG, Artunc Ulkumen B, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. Three-dimensional ultrasonographic placental volume in gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:610–4.
33. Jauniaux E, Suri S, Muttukrishna S. Evaluation of the impact of maternal smoking on ultrasound and endocrinological markers of first trimester placentation. *Early Hum Dev* 2013; 89:777–80.
34. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Arduini D. Effects of maternal cigarette smoking on placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler ultrasonography at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:415.e1–5.

Preeklampsinin ağırlığı ile ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği ilişkisi

Semra Oruç Koltan¹, Burcu Artunç Ülkümen¹, Halil Gürsoy Pala²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı preeklampitik ve normotansif gebelerde ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği gibi trombosit indekslerinin değişimini değerlendirmektir.

Yöntem: Kliniğimize 2012 Ocak ile 2013 Haziran arasında başvuran, anne yaşı ve gestasyonel hafta olarak eşleştirilmiş 45 preeklampitik ve 50 sağlıklı normotansif tekil gebe çalışmaya retrospektif olarak dahil edildi. Hemoglobin seviyeleri, trombosit sayıları, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği verileri değerlendirildi.

Bulgular: Trombosit seviyeleri preeklampitik grupta $194.450 \pm 67.240/\text{mm}^3$ ve normotansif grupta $232.860 \pm 65.260/\text{mm}^3$ olarak bulundu ($p=0.029$). Ortalama trombosit hacmi değerleri preeklampitik grupta 10.20 ± 1.25 ve normotansif grupta 9.91 ± 1.95 fL olarak tespit edildi ($p=0.04$). Trombosit dağılım genişliği değerleri preeklampitik grupta 16.54 ± 0.71 ve normotansif grupta 16.42 ± 1.99 olarak gözlemlendi ($p=0.650$). Ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği değerlerinin trombosit değerleri ile ters olarak ilişkili olduğu izlendi ($p<0.05$). Ortalama trombosit hacmi ve ortalama arter basıncı arasında çok güçlü olmasa da korelasyon olduğu izlendi. Ortalama trombosit hacmi değerlerinin proteinüri ve preeklampsinin ağırlığı ile korele olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Trombosit dağılım genişliği değerlerinin ayrıca proteinüri ile korele olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Sonuç: Ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği değerleri preeklampsinin ağırlığı ile artmaktadır.

Anahtar sözcükler: Preeklampsia, trombosit, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği.

Abstract: The relation of mean platelet volume and platelet distribution width levels with the severity of preeclampsia

Objective: We aimed to evaluate the alterations of platelet indices such as mean platelet volume and platelet distribution width in preeclampsia and normotensive pregnant women.

Methods: This retrospective evaluation consisted of 45 preeclamptic pregnancies and 50 healthy singleton normotensive pregnancies matched for the maternal age and week of gestation admitted to our clinic between January 2012 and June 2013. The data regarding the hemoglobin level, platelet count, mean platelet volume, and platelet distribution width were analyzed.

Results: Mean platelet count was $194.450 \pm 67.240/\text{mm}^3$ and $232.860 \pm 65.260/\text{mm}^3$ in preeclamptic and control groups, respectively ($p=0.029$). Mean platelet volume values were 10.20 ± 1.25 and 9.91 ± 1.95 fL in preeclamptic and control groups, respectively ($p=0.04$). Mean platelet distribution width values were 16.54 ± 0.71 and 16.42 ± 1.99 in preeclamptic and control groups, respectively ($p=0.650$). Mean platelet volume and platelet distribution width values were inversely related with platelet counts ($p<0.05$). There was a correlation, but not very strong, between mean platelet volume values and mean arterial pressure. Mean platelet volume value was correlated with proteinuria, and so with the severity of preeclampsia ($p<0.05$). Platelet distribution width values were also significantly correlated with proteinuria ($p<0.05$).

Conclusion: Mean platelet volume and platelet distribution width values are increased with the severity of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, platelet, mean platelet volume, platelet distribution width.

Giriş

Preeklampsia hala seçilmiş popülasyonlarda %2-8 arasında değişen insidans ile hem maternal hem de peri-

natal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir.^[1] Tedavi sadece plasentanın doğumudur.^[2] Özellikle termi hedefleyen, doğru doğum zamanlaması

Yazışma adresi: Dr. Halil Gürsoy Pala. Sağlık Bilimleri Üniv., Tepecik Eğitim ve Araştırma Hast., Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir. e-posta: gursoypala@yahoo.com

Geliş tarihi: 06 Aralık 2016; **Kabul tarihi:** 20 Aralık 2016

Bu yazının atfı künyesi: Oruç Koltan S, Artunç Ülkümen B, Pala HG. The relation of mean platelet volume and platelet distribution width levels with the severity of preeclampsia. Perinatal Journal 2016;24(3):162-165.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20160243009

doi:10.2399/prn.16.0243009

Karekod (Quick Response) Code:



deomed.

önemlidir. Kesin patolojik mekanizmasının bilinmemesi ve değişen obstetrik komplikasyonlara bağlı olarak, önceki çalışmalar gebelik sonuçlarını iyileştirmek yerine preeklampsii öngörüsünde kullanılabilecek yeni olası belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır.^[3-8]

Tam kan sayımı (CBC), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) gibi trombosit indeksleri değerlerinin de tespit edilebildiği rutin bir testtir. Preeklampsii gelişimi süresince oluşan trombosit tüketimi, artmış trombosit döngüsü ve sürekli inflamasyon trombosit indekslerinde değişime yol açabilir.^[8] Trombosit indekslerine ulaşılabilirlik ve geniş kullanım alanı, preeklampsiiyi erken tanımda yeni bir umut olmasına sebep olmuştur.^[8-10] Preeklampsii öngörüsü için MPV'nin kullanımı ile ilgili yayınlanmış veriler çelişkilidir.^[8-12] Çalışmamızda trombosit sayımı, MPV ve PDW değerlerinin preeklampsii olgularındaki durumu ve bunların hastalığın ağırlığı ile ilişkisini tespit etmeyi amaçladık.

Yöntem

Ocak 2012 ile Haziran 2013 arasında kliniğimize başvuran 45 preeklampsi ve 50 sağlıklı tekil gebe çalışmaya dahil edildi. Preeklampsii tanısı, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon (sistolik kan basıncı 140 mmHg ve üzeri ve/veya diyastolik basıncın 90 ve üzeri olarak 4-6 saat ara ile 2 kez tespit edilmesi) ve anlamlı proteinüri (24 saatte 300 mg ve üzeri veya 1+ ve üzeri dipstik proteinüri) tespit edilmesi ile kondu.^[10,13] Ortalama arter basıncı ve proteinüri değerleri preeklampsinin ağırlığını tanımlamada kullanıldı (sistolik kan basıncı 160 mmHg ve üzeri ve/veya diyastolik basıncın 110 ve üzeri olarak 4-6 saat ara ile 2 kez tespit edilmesi veya 24 saatte 2 g ve üzeri proteinüri tespit edilmesi ağır preeklampsii olarak kabul edildi).

Aynı dönemde kontrol grubu anne yaşı ve gebelik haftaları bakımından eşleştirilmiş gebelerden seçildi. Kronik hipertansiyon, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, vaskülit gibi bağ dokusu hastalığı olanlar; diabetes mellitus, trombofili gibi kronik hastalığı bulunanlar, çoğul gebelikler, konjenital fetal anomalili gebeliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Anne yaşı, gebelik haftası, hemoglobin seviyesi (Hb), trombosit seviyeleri, MPV, PDW verileri değerlendirildi. Anne kan numuneleri kliniğimize başvurduktan hemen sonra alındı. Tüm kan örnekleri, antikoagülan etkisi nedeniyle EDTA'lı (potasyum etilen diamin tetra asetat) tüp-

lerde toplandı. Tüm kan örnekleri, iki saat içinde hematoloji analiz cihazında (MINDRAY BC-6800; Shenzhen Mindray, Guangdong, Çin) çalışıldı. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı.

İstatistiksel analiz SPSS 20 sürümü (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. t-testi gruplar arası farkı göstermek için kullanıldı. Korelasyon analizi MPV ve PDW değerlerinin kan basıncı ve proteinüri ile ilişkisini göstermek için yapıldı. Çift kuyruklu testte p değeri 0.05'in altında olduğunda anlamlı kabul edildi. Çalışma için hesaplanmış istatistiksel güç 0.75 idi.

Bulgular

Toplam 45 gebede preeklampsii tespit edildi. 50 normotansif sağlıklı gebe kontrol grubunu oluşturdu. Ortalama anne yaşı preeklampsii grubunda 29.02 ± 5.24 , kontrol grubunda ise 27.58 ± 5.30 olarak tespit edildi ($p=0.203$). Çalışma popülasyonunun demografik verileri **Tablo 1**'de gösterildi. Ortalama gebelik haftası preeklampsii grubunda 34.97 ± 4.28 , kontrol grubunda ise 35.56 ± 3.45 saptandı ($p=0.520$). Parite ortalaması preeklampsii grubunda 1.05 ± 0.99 , kontrol grubunda ise 0.86 ± 0.88 bulundu ($p=0.340$).

Trombosit değerlerinin preeklampsii grubunda $194.450 \pm 67.240/\text{mm}^3$, kontrol grubunda ise $232.860 \pm 65.260/\text{mm}^3$ olduğu gözlemlendi ($p=0.029$). MPV değerleri, preeklampsii grubunda 10.20 ± 1.25 , kontrol grubunda ise 9.91 ± 1.95 fL olarak tespit edildi ($p=0.04$). PDW değerlerinin preeklampsii grubunda 16.54 ± 0.71 , kontrol grubunda ise 16.42 ± 1.99 olduğu gözlemlendi ($p=0.650$) (**Tablo 2**). MPV ve PDW değerlerinin trombosit seviyeleri ile ters olarak ilişkili olduğu izlendi ($p<0.05$). Ortalama trombosit hacmi ve ortalama arter basıncı arasında çok güçlü olmasa da korelasyon olduğu saptandı. Ortalama trombosit hacmi değerlerinin proteinüri ve preeklampsinin ağırlığı ile korele olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). PDW değerlerinin ayrıca proteinüri ile korele olduğu tespit

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik verileri.

	Preeklampsii grubu (n=45)	Normotansif grup (n=50)	p
Anne yaşı (ortalama $\pm$ SS)	29.02 ± 5.24	27.58 ± 5.30	0.203
Gebelik haftası (ortalama $\pm$ SS)	34.97 ± 4.28	35.56 ± 3.45	0.520
Parite (ortalama $\pm$ SS)	1.05 ± 0.99	0.86 ± 0.88	0.340

SS: Standart sapma

edildi ($p<0.05$). Anne yaşı ve gebelik haftası ile MPV değerleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Korelasyon analizi **Tablo 3**'te gösterildi.

Tartışma

Ortalama trombosit hacmi değerlerinin preeklampsie öngörüsünde kullanımı konusunda veriler çelişkilidir. Dünder ve ark., preeklampsie daha fazla olmak üzere MPV değerlerinin gebelik süresince arttığını göstermişlerdir.^[8] Dilüsyonel trombositopeni, MPV ve PDW değerlerindeki bu dengeleyici artıştan sorumlu olabilir. Preeklampsie artmış trombosit tüketimi, MPV'deki artışa neden olabilir.^[11,12] Buna rağmen, bazı yazarlar preeklampsi ve normotansif gebelerde MPV değerlerinde fark olmadığını söylemektedir.^[9,10] Dünder ve ark. gibi biz de preeklampsi gebelerde MPV değerlerinin arttığını bulduk. Ayrıca MPV ve PDW değerlerinin proteinürinin ağırlığı ile korele olduğunu gösterdik. MPV değerleri ayrıca kan basıncı ile de ilişkiydi. Ortalama arteriyel basınç arttıkça MPV değerleri de artmaktaydı. Bulgularımız, trombosit değerlerindeki artmış tüketime bağlı MPV değerlerinde oluşan artış ile uyumludur.

Anne yaşı ve gebelik haftasının trombosit indekslerine anlamlı etkisi olmadığını gösterdik. Daha önce, Hong ve ark., MPV ve PDW gibi trombosit indekslerinin üreme dönemi boyunca kadının yaşından fazla etkilenmediklerini belirtmiştir. Buna rağmen, ırk ve coğrafi yerleşimin, bu seviyelerdeki ana değişkenler olduğunu belirtmişlerdir.^[14] Ayrıca buna ilaveten, MPV ve PDW değerlerinin gebelik süresince hafifçe arttığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemledik ($p>0.05$).

Trombosit indekslerindeki bu çelişkili veriler değişik nedenlerden dolayı olabilir:

- **Kan örnek depolama periyodu:** Kan depolama süresince zamana bağımlı olarak MPV ve PDW değerleri değişir. Vagdatli ve ark. zamanla MPV değerlerinin yükseldiğini ve PDW değerlerinin düştüğünü göstermiştir.^[15] Bizim çalışmamızda tüm kan örnekleri hastaneye müracaattan hemen sonra alınmış ve iki saat içinde değerlendirilmiştir.
- **Kan örnek tüpündeki antikoagülan ajan:** Bizim çalışmamızda tüm kan örnekleri için antikoagülan ajan olarak EDTA'lı tüp kullanılmıştır. Değişik antikoagülan ajanlar, trombosit indekslerini etkilemektedir.^[15]

- **MPV ölçümü için kullanılan sistem:** Değişik sistemler sonuçları %40 oranında arttırmaktadır.^[10] Bizim çalışmamızda, tüm örnekler aynı sistemde çalışılmıştır. Buna rağmen, değişik merkezlerde değişik çalışanlar olması çelişkili sonuçlar elde edilmesini açıklayabilir.
- **Başlangıç medikal öykü ve olguların inflamatuvar durumu sonuçları etkileyebilir:** Sigara içilmesi, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörleri, trombosit boyutunu etkileyebilir.^[16] Bu nedenle inflamasyondaki bazı sitokinler trombosit boyutu ve hacmini değiştirebilirler: Düşük düzeyde inflamatuvar hastalıklar, trombositteki geniş trombositler nedeniyle MPV düzeylerini arttırabilir. Buna rağmen, yüksek seviyede inflamatuvar durumlarda, geniş trombositlerdeki tükenmeye bağlı olarak MPV değerleri düşer.^[17]
- **İrk ve aynı ülkedeki farklı coğrafi bölgelerde yaşamak, trombosit sayısı ve indekslerini etkileyebilir.**^[14]

Çalışmamızın kısıtlılığının en büyük sebebi retrospektif olarak düzenlenmesidir. İkinci bir kısıtlılık da

Tablo 2. Preeklampsi ve normotansif gebelerde periferik kan örneklerinin laboratuvar analizi.

	Preeklampsi grubu (n=45)	Normotansif grup (n=50)
Hemoglobin (g/dl) (ortalama±SS)	11.06±1.51	11.96±1.08
Beyaz kan hücreleri (/mm ³) (ortalama±SS)	12.05±4.24	12.00±4.95
Trombosit (/mm ³) (ortalama±SS)	194.450±67.240*	232.860±65.260*
MPV (fL) (ortalama±SS)	10.20±1.25*	9.91±1.95*
PDW (ortalama±SS)	16.54±0.71	16.42±1.99

* $p<0.05$; MPV: Ortalama trombosit hacmi, PDW: Trombosit dağılım genişliği, SD: Standart sapma.

Tablo 3. MPV ve PDW'nin preeklampsi ağırlığı ile korelasyon analizi.

		SKB	DKB	OKB	Proteinüri	PLT
MPV	r	0.374	0.294	0.351	0.291	-0.303
	p	0.035	0.103	0.049	0.006	0.050
PDW	r	0.253	0.298	0.291	0.473	-0.439
	p	0.162	0.098	0.106	0.006	0.012

DKB: Diyastolik kan basıncı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, OKB: Ortalama kan basıncı, PDW: Trombosit dağılım genişliği, PLT: Trombosit, SKB: Sistolik kan basıncı.

örneklem boyutudur. Özellikle daha büyük örneklem grubu ile, kan basıncı ve PDW arasındaki anlamlı ilişki muhtemelen saptanabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, MPV ve PDW'nin trombosit tüketiminin duyarlı belirteçleridir. Preeklampside muhtemelen trombosit tüketimindeki artışa bağlı olarak MPV ve PDW değerleri artmaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:467-74.
2. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010;5:173-92.
3. Schneuer FJ, Roberts CL, Ashton AW, Guilbert C, Tasevski V, Morris JM, et al. Angiopoietin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:345.e1-9.
4. Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:643-50.
5. Petla LT, Chikkala R, Ratnakar KS, Kodati V, Sritharan V. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women. *Indian J Med Res* 2013;138:60-7.
6. Polsani S, Phipps E, Jim B. Emerging new biomarkers of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:271-9.
7. Nalajayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:265-70.
8. Dunder O, Yoruk P, Tutuncu L, Eriki AA, Muhcu M, Ergur AR, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:1052-6.
9. Altınbas S, Toğrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2012;26:403-6.
10. Ceyhan T, Beyan C, Başer I, Kaptan K, Güngör S, Ifran A. The effect of pre-eclampsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume. *Ann Hematol* 2006;85:320-2.
11. Järemo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 2000;30:1113-8.
12. Hutt R, Ogunniyi SO, Sullivan MH, Elder MG. Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994;83:146-9.
13. Gary C, Norman FG, Kenneth JL, Larry CG, Jonh CH, Katharine DW. *Williams obstetrics*. 21st ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2001. pp. 567-618.
14. Hong J, Min Z, Bai-sen P, Jie Z, Ming-ting P, Xian-zhang H, et al. Investigation on reference intervals and regional differences of platelet indices in healthy Chinese Han adults. *J Clin Lab Anal* 2015;29:21-7.
15. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.
16. Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, Shouno S, Morimoto T, Noma Y. Relationship between hemostatic factors and the platelet index in patients with ischemic heart disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:388-91.
17. Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.

Tek embriyo transferi sonrası monokoryonik kuadramniyotik dördüz gebelik

Ahmet Karataş¹, Yaprak Engin Üstün¹, Cavidan Gülerman¹, Yeşim Bardakçı², Nafiye Yılmaz¹

¹Zekai Tabir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Reprodüktif Endokrinoloji Bölümü, Ankara

²Zekai Tabir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Embriyoloji Laboratuvarı, Ankara

Özet

Amaç: Çoğul gebelikler, fizyolojik sikluslar ile karşılaştırıldığında yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) yaygın olarak kullanılması nedeniyle son yıllarda artmıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde birkaç olgu sunumunda üçüz gebelikler sunulmuş olsa da, bu olgu YÜT sonrası tek embriyo transferi ile bildirilen üçüncü monoziyotik dördüz gebeliktir.

Olgu: Otuz yaşında nullipar olgu, ikinci taze in-vitro fertilizasyon siklusu için kliniğe başvurdu. Foliküler aspirasyon esnasında sekiz oosit toplandı, bunlardan yedisine intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yapıldı ve beşinci gün bir blastosist embriyosu transfer edildi. Transfer sonrası 12. ve 15. günlerde β -hCG düzeyleri sırasıyla, 383 mIU/mL ve 1204 mIU/mL saptandı. Yaklaşık üç hafta sonra kontrole geldiğinde, üreme tıbbi uzmanı tarafından transfer sonrası 40. günde yapılan transvajinal ultrasonografide tek gebelik kesesi içerisinde baş-popo mesafeleri 18.5 mm olan, fetal kardiyak aktiviteleri saptanamayan dört adet fetüs gözlemlendi. Daha sonra küretaj işlemi uygulandı.

Sonuç: Monokoryonik dördüzlerde erken kayıp olasılığı nedeniyle rutin kontrollerin sıklaştırılması faydalı olacaktır.

Anahtar sözcükler: Yardımcı üreme teknikleri, blastosist transferi, monoziyotik dördüz gebelik.

Abstract: Monochorionic quadramniotic quadruplet pregnancy after single-embryo transfer

Objective: Multiple pregnancies have increased in recent years as assisted reproductive technologies (ART) are used widely compared to physiological cycles. To the best of our knowledge, although triplet pregnancies were presented in few case reports in the literature, this is the third case reported as monozygotic quadruplet pregnancy by single-embryo transfer after ART.

Case: Thirty-year-old nulliparous women admitted to our clinic for second fresh in vitro fertilization cycle. Eight oocytes were collected during follicular aspiration; intracytoplasmic sperm was injected to seven of them and a blastocyst embryo was transferred on fifth day. On 12th and 15th days after the transfer, β -hCG levels were mIU/mL and 1204 mIU/mL, respectively. When she came for examination three weeks later, reproduction specialist observed in transvaginal ultrasonography performed on 40th day after transfer that there were four fetuses in a single gestational sac which had no fetal cardiac activity and 18.5 mm of crown-rump lengths. Curettage procedure was performed afterwards.

Conclusion: It would be beneficial to increase the frequency of routine checks due to the possibility of premature loss in monochorionic quadruplets.

Keywords: Assisted reproductive techniques, blastocyst transfer, monozygotic quadruplet pregnancy.

Giriş

Yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) tedavisinde gebelik ihtimalini artırmak için çok sayıda embriyo elde etmek istenmekte ve bu nedenle; olgunun yaşı, over rezervi, vücut kitle indeksi (VKİ), önceki tedavi sikluslarına verdiği cevap göz önünde bulundurularak ovü-

lasyon indüksiyonunda, düşük doz, standart doz ve yüksek dozlarda gonadotropin tedavileri uygulanmaktadır. YÜT sonrası monoziyotik (MZ) ikiz gebelik ilk kez Yovich ve ark.^[1] tarafından 1984 yılında bildirilmiştir. Daha sonra çok sayıda çalışma YÜT tedavilerinin artmış kullanımı nedeniyle çoğul gebeliklerin insidan-

Yazışma adresi: Dr. Ahmet Karataş, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Reprodüktif Endokrinoloji Bölümü, Ankara. e-posta: akaratas1973@hotmail.com

Geliş tarihi: 30 Nisan 2016; **Kabul tarihi:** 28 Ağustos 2016

Bu yazının atfı künyesi: Karataş A, Engin Üstün Y, Gülerman C, Bardakçı Y, Yılmaz N. Monochorionic quadramniotic quadruplet pregnancy after single-embryo transfer. Perinatal Journal 2016;24(3):166-169.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20160243002

doi:10.2399/prn.16.0243002

Karekod (Quick Response) Code:



deomed.

sının arttığını bildirmiştir. MZ ikiz gebelikler doğal oluşan ikizlerin yaklaşık %30'unu oluşturur. MZ ikizlik frekansı YÜT ile elde edilen döllenmelerde, özellikle blastosist embriyo transferi sonrası, spontan gebeliklerden daha yüksektir.^[2,3] Dördüz gebelik yaygın değildir. MZ dördüz daha nadirdir, yaklaşık 10–15 milyonda bir görülmektedir ve ABD'nin tamamında ayrıntılı belgelenmiş sadece 28 olgu bildirilmiştir.^[4] Spontan gebeliklerde MZ dördüzler bildirilmiştir^[5] fakat YÜT ile elde edilen MZ dördüz gebelik bugüne kadar sadece iki olguda bildirilmiştir. İlk olgu Liu ve ark.^[6] tarafından 2010 yılında, ikinci olgu ise Saravelos ve ark.^[7] tarafından 2016 yılında sunulmuştur. Bu yazıda, YÜT sonrası tek embriyo transferi gözlenen üçüncü monokoryonik kuadramniyotik dördüz gebelik olgusunu sunmak istedik.

Olgu Sunumu

Otuz yaşında nullipar olgu, dört yıllık primer infertilite şikâyeti nedeniyle kliniğimize başvurdu. İnfertil çiftte gonadotropin ile iki siklus ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon ve takiben bir siklus taze in vitro fertilizasyon (İVF) uygulandı, fakat gebelik elde edilemedi. İkinci taze İVF siklusunda, GnRH antagonisti ile kısa protokolde (0.25 mg Cetrotide; Merck Serono, İstanbul, Türkiye), VKİ 31 kg/m² olması nedeniyle, günlük 175 IU rekombinant FSH (Puregon; Organon, İstanbul, Türkiye) ile stimülasyon uygulandı. Stimülasyona başladıktan 10 gün sonra, son oosit matürasyonu için

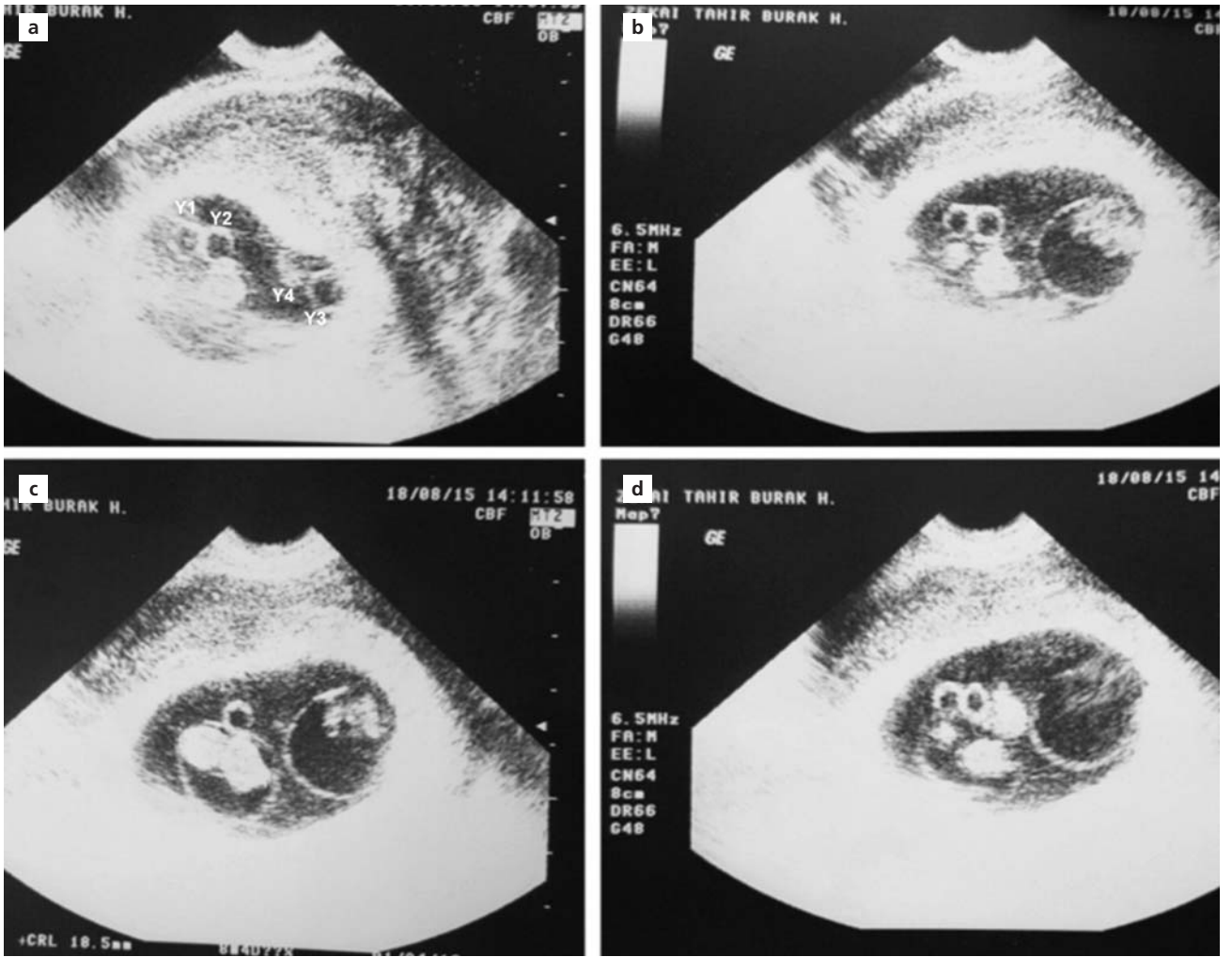
10.000 IU insan koryonik gonadotropini (hCG) (Pregnyl; Organon, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu uygulandı. hCG günü serum E2 düzeyi 3.014 pg/mL idi. hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra ultrasonografi rehberliğinde yedi tanesi metafaz II olan sekiz oosit toplandı. Yedi oosite intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulandı, beşinci gün bir blast embriyo transfer edildi (**Şekil 1**). Transfer sonrası β -hCG düzeyi 12. gün 383 mIU/mL, 15. gün 1204 mIU/mL saptandı. Transfer sonrası 21. gün Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı tarafından rutin iki boyutlu (2D) transvajinal ultrasonografi uygulandı. Yaklaşık üç hafta sonra, transferin 40. gününde, kontrole geldiğinde Üreme Tıbbi Uzmanı tarafından tekrar edilen ultrasonografide tek gebelik kesesi içerisinde baş-popo mesafesi (CRL) 18.5 mm olan, fetal kardiyak aktiviteleri tespit edilemeyen dört adet fetüs saptandı (**Şekil 2**). Olguya uterin küretaj uygulandı.

Tartışma

Çoğul gebeliklerden kaçınmak için YÜT tedavisi sonrası sınırlı sayıda embriyo transferi yapılmasına rağmen, MZ ikiz ve üçüz gebelikler bildirilmektedir. MZ çoğul gebeliklerin sebepleri hakkında sınırlı bilgi olmasına rağmen; anne yaşı, over stimülasyonu, ICSI, asiste *hatching* gibi zona pellusida manüplasyonu ve in vitro embriyo kültürü katkıda bulunabilir.^[6-11] Bildiğimiz kadarıyla, YÜT tedavisi sonrası bildirilen sadece iki MZ dördüz gebelik olgusu vardır. İlk olgu sunumunda tüm embriyoların 9. haftada kardiyak aktiviteleri mevcut değildi^[6] (**Tablo 1**). İkinci olgu sunumunda yazarlar olguya sonradan iki seansta, 163/7 hafta ve 174/7 hafta, radyofrekans ablasyon yöntemi ile selektif fetal redüksiyon uygulanarak ikiz gebeliğe indirgendığını ve kalan fetüslerin 356/7 haftada sezaryen ile doğurtulduğunu bildirmektedir.^[7] Saravelos ve ark.^[7] tarafından sunulan 20 olguluk MZ çoğul gebelikten (≥ 3 fetüs) oluşan bir literatür derlemesinde, %55'inin (11/20) blastosist transferi, %45'inin (9/20) ise klivaj evre transferi sonrasında meydana geldiği bildirilmiştir. Behr ve ark.^[10] blastosist transferi ile ilgili olarak MZ çoğul gebelikler için muhtemel bir açıklamanın kültür medyumuna uzun süre maruz kalma sonrasında zona pellusidanın hasarlanması neticesinde olabileceğini iddia etmişlerdir. Steinman ve ark.,^[11] uzamış kültür medyumlarındaki düşük kalsiyum konsantrasyonlarının iç hücre kütlelerinde hücreler arası bağlantıyı zayıflatıldığını ve embriyoda bölünmeye sebep olduğunu ifade etmişlerdir. Bu iddia ile uyumlu olarak burada sunulan olgu blast embriyo transferi sonrası oluşmuştur.



Şekil 1. Beşinci gün transfer edilen blast embriyo.



Şekil 2. (a-d) 84/7 hafta gebeliğin transvaginal ultrasonografisi: Gebelik kesesinde dört fetüs (monokoryonik kuadramniyotik dördüzler; dördü aynı karede görülememektedir).

Aslında, erken aşamada MZ çoğul gebeliklerin tanısını doğru koymak YÜT bağlamında yararlı olabilir. Bu olguda ilk görüntüleme 55/7 haftada uygulandı. Tek ge-

belik kesesi içerisinde dört adet fetüs gözlemlendi ve olgu kontrole yaklaşık üç hafta sonra geldi. Retrospektif çalışmalarda artan gonadotropin dozu ile anöploid embriyo

Tablo 1. Bugüne kadar YÜT sonrası literatürde bildirilen monokoryonik kuadramniyotik gebelikler.

Yayın	Zona pellusida hasarı			Embriyonik evre	Embriyo transferi sayısı	Gebelikler	Yaklaşım	Sonuç
	ICSI	Asiste hatching	Embriyo biyopsisi					
Liu ve ark., 2010	Hayır	Hayır	Hayır	Klivaj	2	MKKA	-	Düşük
Saravelos ve ark., 2015	Evet	Hayır	Evet	4. gün	1	MKKA	Redüksiyon	MKDA
Karataş ve ark., 2016	Evet	Hayır	Hayır	Blastosist	1	MKKA	Terminasyon	35 ^{6/7} hafta C/S

ICSI: Intratoplazmik sperm enjeksiyonu, MKDA: Monokoryonik diamniyotik, MKKA: Monokoryonik kuadramniyotik

sayısının da arttığı ifade edilmektedir. Rubio ve ark.^[12] tarafından yapılan standart ve düşük doz gonadotropin rejimlerini karşılaştıran prospektif bir çalışmada; düşük doz ile oosit sayısında azalma olmasına rağmen, fertilizasyon oranı ve kromozomal olarak normal blastosist sayısının anlamlı olarak arttığı, gebelik ve canlı doğum oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir. Literatürde YÜT sonrası oluşan az sayıda MZ üçüz ve sadece üç olguda dördüz gebelikler bildirildiğinden; meydana gelmesine sebep olan spesifik YÜT yöntemlerini tespit etmek zordur. Yine de çiftler YÜT siklusu esnasında MZ çoğul gebelik olabileceği konusunda bilgilendirilmelidirler. Ayrıca, özellikle belirsiz durumlarda, olguların sık kontrol edilmesi daha uygun olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, YÜT gebeliklerinde perinatal sonuçları etkileyen prognostik belirteçleri belirlemek için ultrasonografi ile erken tanı ve prenatal danışma oldukça önemlidir. Sık takip ile en erken dönemde bu tür olgular elektif redüksiyon işlemine hazırlanabilirlerse de monozigotluk nedeni ile embriyoner-fetal kayıp olasılığı yüksek olabilir. Bildiğimiz kadarıyla, bu olgu YÜT sonrası tek embriyo transferi ile dünyada bildirilen üçüncü MZ dördüz gebelik olgusudur.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Yovich JL, Stanger JD, Graaug A, Barter RA, Lunay G, Dawkins RL, et al. Monozygotic twins from in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984;41:833-7.
2. Milki AA, Jun SH, Hinckley MD, Behr B, Giudice LC, Westphal LM. Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer. *Fertil Steril* 2003;79:503-6.
3. Tarlatzis BC, Qublan HS, Sanopoulou T, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Increase in the monozygotic twinning rate after intracytoplasmic sperm injection and blastocyst stage embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77:196-8.
4. Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol* 1994;84:101-6.
5. Steinman G. Spontaneous monozygotic quadruplet pregnancy: an obstetric rarity. *Obstet Gynecol* 1998;91(Suppl 5 Pt 2):866.
6. Liu FH, He L, Long XL, Sun XF, Zhang WH, Zeng XX, et al. Monozygotic quadruplets after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2010;94:2301-2.
7. Saravlos SH, Zhang T, Chung JP, Sun LM, Sun Y, Li TC, et al. Monochorionic quadramniotic and triamniotic pregnancies following single embryo transfers: two case reports and a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:27-32.
8. Lee SF, Chapman M, Bowyer L. Monozygotic triplets after single blastocyst transfer: case report and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:583-6.
9. Jain JK, Boostanfar R, Slater CC, Francis MM, Paulson RJ. Monozygotic twins and triplets in association with blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:103-7.
10. Behr B, Fisch JD, Racowsky C, Miller K, Poole R, Milki AA. Blastocyst-ET and monozygotic twinning. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:349-51.
11. Steinman G, Valderrama E. Mechanisms of twinning. III. Placentation, calcium reduction and modified compaction. *J Reprod Med* 2001;46:995-1002.
12. Rubio C, Mercader A, Alamá P, Lizán C, Rodrigo L, Labarta E, et al. Prospective cohort study in high responder oocyte donors using two hormonal stimulation protocols: impact on embryo aneuploidy and development. *Hum Reprod* 2010;25:2290-7.

Masif hematürili gebede plasenta perkreta: Olgu sunumu

Hacer Uyanıkoğlu¹, Kenan Gençç¹, Güler Çakmak¹, Halil Çiftçi²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Özet

Amaç: Masif hematüri ile başvuran 21 haftalık gebede plasenta perkreta olgusunu literatür eşliğinde paylaşmak.

Olgu: Otuz iki yaşında, 5. gebeliği olan hasta hematüri şikayeti ile kliniğimize yönlendirildi. Özgeçmişinde 4 tane sezaryen ile doğum dışında bir özellik yoktu. Ultrasonografisinde plasenta alt segmente yerleşik ve 21 hafta ile uyumlu canlı bir gebelik saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme ve sistoskopi planlandı fakat hastanın genel durumunda kötüleşme olması nedeniyle acil operasyona geçildi. Operasyonda mesane uterusu yapışık izlendi. Uterus fundusundan vertikal kesi ile canlı bir kız bebek doğurtuldu. Mesaneye invaziv damarların kanaması nedeniyle parsiyel sistektomi yapıldı. Uterus alt segmente parsiyel rezeksiyon uygulandı. Postoperatif 4. günde hastada mesane globu ve batına idrar kaçığı olması nedeniyle daha büyük numaralı sonda takılarak idrar drenajı sağlandı. Postoperatif 15. günde hasta taburcu edildi.

Sonuç: Plasenta perkretanın preoperatif tanısı ve multidisipliner yaklaşım, komplikasyonların başarılı bir şekilde yönetilmesi açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Hematüri, plasenta perkreta, gebe.

Abstract: Placenta percreta in pregnant woman with massive hematuria: a case report

Objective: To present a placenta percreta case in a pregnant woman with massive hematuria who admitted at 21 weeks of gestation.

Case: Thirty-two-year-old with hematuria who was pregnant for the fifth time referred to our clinic. There was no significant condition on her medical history except cesarean section for 4 times. In the ultrasonographic examination, the pregnancy consistent with 21 weeks where live placenta located on lower segment was identified. We planned magnetic resonance imaging and cystoscopy, but carried out emergency operation due to the worsening in the general condition of the patient. During the operation, we observed that bladder was attached to uterus. A living female baby was delivered through a vertical incision from fundus of uterus. We performed partial cystectomy due to the hemorrhage of invasive vessels. We also applied partial resection on the lower segment of uterus. On postoperative 4th day, we attached a bigger catheter for urinal drainage since the patient had bladder glob and urine leakage into abdomen. The patient was discharged on postoperative 15th day.

Conclusion: Preoperative diagnosis of placenta percreta and multidisciplinary approach are significant in terms of the successful management of complications.

Keywords: Hematuria, placenta percreta, pregnant woman.

Giriş

Plasenta perkreta (PP) plasenta previanın bir komplikasyonu olup invazyon anomalilerinin en ileri formudur.^[1] En önemli komplikasyonu doğum öncesi ve doğum sonrası olabilen ciddi vajinal kanamalardır. Bunun sonucunda gelişebilen komplikasyonlar dissemine in-

travasküler koagülasyon, erişkin respiratuar distress sendromu, böbrek yetmezliği, acil cerrahi girişim ve ölümdür.^[2] Derin anemiye neden olacak kadar masif hematüri gebelikte oldukça nadir olmakla birlikte %9.5 maternal morbidite ve %24 perinatal mortalite oranları ile potansiyel olarak hayatı tehdit edebilmektedir.^[3,4]

Yazışma adresi: Dr. Hacer Uyanıkoğlu, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa. e-posta: huoglu@hotmail.com

Geliş tarihi: 03 Ağustos 2016; **Kabul tarihi:** 29 Eylül 2016

Bu yazının atfı künyesi: Uyanıkoğlu H, Gençç K, Çakmak G, Çiftçi H.

Placenta percreta in pregnant woman with massive hematuria: a case report.

Perinatal Journal 2016;24(3):170-173.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20160243004

doi:10.2399/prn.16.0243004

Karekod (Quick Response) Code:



deomed.

Bu yazıda, erken gebelik haftasında vajinal kanaması olmaksızın ileri derecede mesane invazyonu nedeniyle masif hematüri saptanan bir PP olgusunu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Otuz iki yaşında, geçirilmiş 4 sezaryen ile doğumu olan bir hasta beşinci gebeliğinde idrarından kan gelmesi şikayeti ile acil servisten kliniğimize refere edildi. Özgeçmişinde geçirilmiş 4 sezaryen dışında bir özelliği bulunmayan hastanın son adet tarihine göre 21 haftalık gebeliği vardı. Ultrasonografisinde (USG) 21 hafta ile uyumlu canlı bir gebelik saptandı. Bebekle ilgili bir anomali saptanmadı. USG'de plasenta alt segmente yerleşik ve Doppler ile mesane hattı boyunca damarlanma artışı izlendi (**Şekil 1**). USG'de mesane tabanında hematomla uyumlu görüntü izlendi. Hastanın geliş hemoglobini (Hgb) 7.6 g/dL, hematokriti (Hct) %22.5, trombositleri (Plt) 118.000/mcL, lökositleri ise 11.000/mcL idi. Hasta kliniğe başvurmamadan önce bir hafta boyunca farklı hastanelerin üroloji kliniklerinde idrar yolu enfeksiyonu için tedavi almış ve son 2 gündür idrar yolundan aşırı kanaması olması üzerine kliniğimize sevk edilmişti. İdrar yolu dışında hastada vajinal kanama yoktu. USG ile servikal uzunluk 39 mm ölçüldü. Hastaya mesane sondası takıldı ve tek seferde 1300 cc hematürik idrar boşaltıldı. Perioperatif üroloji konsültasyonu istendi. Hastaya manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve üroloji tarafından sistoskopi planlandı. Fakat hastanın genel durumunda kötüleşme olması üzerine (nabız: 125/dk, kan basıncı: 90/50 mmHg, Hgb: 5.6 g/dL, Hct: %19, Plt: 84.000/mcL) acil operasyon endikasyonu verildi. Hasta ve yakınlarına detaylı bilgi verilip yazılı onamları alındı. Kan transfüzyonu eşliğinde hasta operasyona alındı. Genel anestezi altında

Pfannenstiel insizyonla batına girildi. Gözlemlenilen mesane uterus ön duvarına fiksiz izlendi (**Şekil 2**). Uterus fundustan vertikal kesi ile APGAR'ı 0-2 olan 400 g ağırlığında canlı bir kız bebek doğurtuldu. Plasenta çıkarılmadan mesane disseke edilmeye çalışıldı. Uterustan mesaneye invaze olan ve kanayan damarlar tutulup bağlandı. Plasenta uterus ön duvardan aktif kanamaya başladı. İntraoperatif üroloji konsültasyonu istendi. Plasenta çıkarıldı ve ürolog ile birlikte mesane arka duvarı uterusdan vajene kadar disseke edildi. Mesane arka yüze insizyon yapılarak mesane lümenindeki hematoma boşaltıldı, üreter orifisleri bulundu. Mesane arka yüzdeki büyük invaziv damarların aktif kanaması nedeniyle parsiyel sistektomi yapıldı (**Şekil 3**). Uterus alt segmente parsiyel rezeksiyon yapılarak kare sütürler atıldı. Uterus fundusu zet sütürlerle kapatıldı. Douglas boşluğuna dren yerleştirilerek operasyonu son verildi ve hasta yoğun bakım ünitesine alındı.

Hastaya perioperatif dönemde toplam 12 Ü eritrosit süspansiyonu ve 4 tane taze donmuş plazma verildi. Postoperatif 3. günde hasta yoğun bakımdan servise alındı. Dördüncü günde hastada CRP yüksekliği ile birlikte mesane globu ve batin içine idrar kaçağı olduğu saptandı (drenden alınan örnekte üre: 268 mg/dL, kreatinin: 18.3 mg/dL idi). Hastanın sondası daha büyük numaralı (20 Fr) foley sonda ile değiştirilerek ve mesane irrigasyonu yapılarak yeniden idrar drenajı sağlandı. Hastaya geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Postoperatif 7. günde drenden gelen seröz sıvıda üre ve kreatinin düzeyleri normal çıktı. Operasyon sonrası 15. günde çekilen sistogram sonucunda, mesane konturlarının düzenli olması ve mesaneden ekstrasvazasyon olmaması üzerine hastanın sondası çekildi ve hasta taburcu edildi.

Tartışma

Plasenta yapışma anomalileri miyometriyal invazyonun derinliğine göre sınıflandırılmaktadır. Plasenta akreta ve inkretada villuslar miyometriuma kısmen invaze iken perkretada villuslar uterin serozaya kadar penetre olmuştur.^[5] PP'nın genel insidansı oldukça düşük olmasına rağmen, son yıllarda sezaryen ile doğum oranlarının artmasına paralel olarak önümüzdeki yıllarda insidansının artacağı tahmin edilmektedir.^[6]

Plasenta perkretanın tanısında USG, MR ve sistoskopi önemli yer tutmaktadır.^[7] Plasenta yapışma anomalilerinin prenatal tanısı USG muayenesindeki karakteristik bulguların varlığı; plasental laküner boşluklar, mesane ve miyometrium arasındaki sınırdaki düzensizlik ve desidua



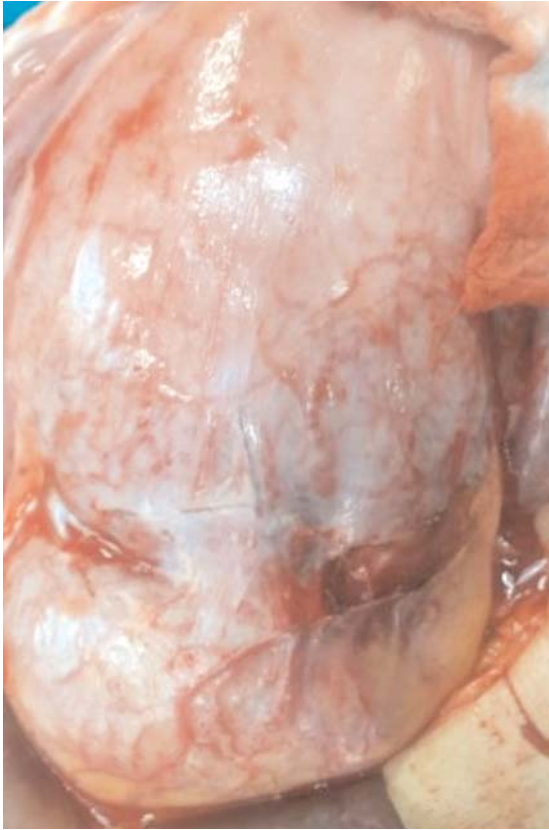
Şekil 1. Doppler USG'de invazyon bölgesinin izlenmesi.

tabakasının kaybı ile konur. Doppler USG'de plasentadan çevre dokulara uzanan türbülant kan akımları gözlemlenebilmektedir. USG'nin tanıdaki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %80 ve %95'tir.^[7,8] Ultrason bulguları kesin olmadığında MR görüntüleme faydalı olabilir. MR görüntülemesinde plasenta ile miyometrium arasındaki desidua tabakasının kaybı saptanabilmektedir.^[7] Biz bu olgumuzda mesane invazyonunu daha iyi değerlendirmek için MR planladık fakat hastanın genel durumundaki kötüleşme nedeni ile yaptıramadık.

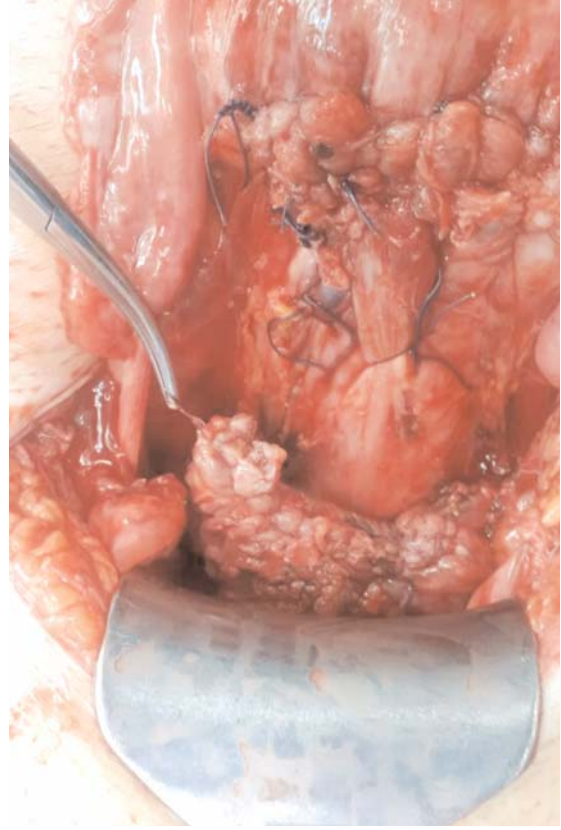
Mesane invazyonu ile beraber görülen PP çoğunlukla doğum esnasında fark edilmektedir. Makroskopik hematüri, mesane invazyonu görülen olguların sadece %25'inde rastlanan bir bulgudur.^[3] Sistoskopik muayenede genellikle mesane arka duvardan lümeneye doğru uzanan lezyon görülebilmektedir. Hematüri varlığında sistoskopi yapılması önerilmekle birlikte, bir literatür derlemesinde sistoskopi yapılan mesane invazyonlu 54 PP olgusunun 12 tanesinde tanı konulamadığı belirtilmiştir. Bunun ya-

nısına cerrahi esnasında sistotomi yapılmasının mesane veya üreteral tutulumun derecesini belirlemede yardımcı olabileceği bildirilmiştir.^[9] Biz yaptığımız obstetrik USG sonucunda hematürinin PP'ye bağlı olduğunu düşünüp mesane invazyonunu değerlendirmek amaçlı üroloji tarafından sistoskopi yapılmasını planladık fakat hastanın genel durumundaki kötüleşme nedeni ile uygulayamadık. Bununla beraber ameliyat esnasında sistotomi yaparak üreteral tutulumun olmadığını gördük. Mesane kubbesi ve arka yüzdeki derin invazyon alanlarını saptayıp sistektomi yaptık. Postoperatif 4. günde batına idrar kaçağı olmasının, düşük numaralı sondanın tıkanmasının yol açtığı mesane globuna bağlı olduğunu düşündük. Daha büyük numaralı (20 Fr) Foley sonda uygulayarak ve mesane irriye edilerek idrar drenajını tekrar sağladık.

Plasenta yapışma anomalileri peripartum histerektomilerin sık nedeni olduğundan preoperatif dönemde tanı konulması hastaya yeterli bilgi vermek ve klinik tablo ile ilişkili olabilecek masif kanama, morbidite ve



Şekil 2. Uterus ön duvarına fiks mesanenin görünümü.



Şekil 3. Mesane arka yüzünde parsiyel sistektomi yapılan bölge.

mortaliteyi azaltacak gerekli önlemleri almak açısından önemlidir.^[2] Literatürde masif hematüri ile gelen ve tanısı atlanan PP olgusu bildirilmiştir. Tanısı atlanan PP nedeniyle hastaya histerektomi ve parsiyel sistektomi uygulanmış ve hastada postoperatif dönemde hipovolemik şok (buna bağlı masif kan transfüzyonu gereksinimi) ve konvülsiyon atakları gözlenmiştir.^[10]

Plasenta perkreta olgularında masif kan transfüzyonu, enfeksiyon, perinatal ölüm, maternal ölüm, üreteral ligasyon veya fistül formasyonu ve spontan uterin ruptür gibi komplikasyonların görülme olasılığı oldukça yüksektir.^[10,11] Bu nedenle PP takibi kadın doğum, anesteziyoloji ve yoğun bakım, radyoloji, üroloji ve hematoloji bölümlerinin katıldığı bir ekip tarafından multidisipliner olarak yürütülmelidir.^[4,12]

Bizim olgumuzda operasyon öncesi PP tanısı konulması ve kadın doğum, üroloji, anestezi-yoğun bakım ve hematoloji birimleri ile birlikte hareket edilmesi histerektominin ve diğer majör komplikasyonların önlenmesinde etkili olmuştur.

Sonuç

Plasenta perkretanın preoperatif tanısı ve multidisipliner yaklaşım, perkretaya bağlı operasyon öncesi, esnası ve sonrasındaki komplikasyonları başarılı bir şekilde yönetme açısından oldukça önemlidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Wehrum MJ, Buhimschi IA, Salafia C, Thung S, Bahtiyar MO, Werner EF, et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular

endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:411.e1-411.e11.

2. Glaze S, Ekwilanga P, Roberts G, Lange I, Birch C, Rosengarten A, et al. Peripartum hysterectomy: 1999 to 2006. *Obstet Gynecol* 2008;111:732-8.
3. Takai N, Eto M, Sato F, Mimata H, Miyakawa I. Placenta percreta invading the urinary bladder. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:274-5.
4. Hunter T, Kleiman S, Swenerton JE, Peter EA, Campbell DC. Anaesthesia for caesarean hysterectomy in a patient with a pre-operative diagnosis of placenta percreta with invasion of the urinary bladder. *Can J Anaesth* 1996;43:246-52.
5. Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta* 2008;29:639-45.
6. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1458-61.
7. Yang JJ, Lim YK, Kim HS, Chang KH, Lee JP, Ryu HS. Sonographic findings of placental lacunae and the prediction of adherent placenta in women with placenta previa totalis and prior Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:178-82.
8. Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, Benirschke K, Saenz CC, Kelly TF, et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010;115:65-9.
9. Bakri YN, Sundin T. Cystotomy for placenta previa percreta with bladder invasion. *Urology* 1992;40:580.
10. Kuzgunbay B, Tarım E, Akın S, Erkanlı S, Güvel S. Placenta percreta with bladder invasion: a rare cause of hematuria in pregnancy. [Article in Turkish] *Turk J Urol* 2011;37:372-4.
11. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1632-8.
12. Parva M, Chamchad D, Keegan J, Gerson A, Horrow J. Placenta percreta with invasion of the bladder wall: management with a multi-disciplinary approach. *J Clin Anesth* 2010;22:209-12.

Vajinal doğum sonrası gelişen spontan pnömomediastinum ve pnömotoraks

Ersin Çintesun¹, Feyza Nur İncesu Çintesun²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya

²Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya

Özet

Amaç: Vajinal doğum sonrası meydana gelen spontan pnömotoraks ve pnömomediastinum olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu: Primigravid 40 haftalık gebeliği olan 18 yaşındaki hastada vajinal doğumdan iki saat sonra nefes darlığı ve göğüs ağrısı izlendi. Pulmoner emboli şüphesi ile hasta tetkik edildi. Kan gazı alınması, akciğer grafisi ve akciğer tomografisi çekilmesi sonucunda hastada hipokarbi, mediastende ve sağ plevrada hava izlendi. Hastaya spontan pnömotoraks ve pnömomediastinum tanısı kondu. İstirahat, oksijen tedavisi ve antibiyoterapi gibi destek tedavileriyle iki gün takip edildikten sonra şifa ile taburcu edildi.

Sonuç: Doğum sonrası spontan pnömomediastinum ve pnömotoraks ender görülen, çoğunlukla selim seyirli ancak yine de ölümcül potansiyeli olan bir komplikasyondur. Nefes darlığı, göğüs ağrısı, cilt altı amfizem gibi durumlar da ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Pnömotoraks, pnömomediastinum, doğum.

Abstract: Spontaneous pneumomediastinum and pneumothorax developing after vaginal delivery

Objective: We aimed to present spontaneous pneumomediastinum and pneumothorax developing after vaginal delivery.

Case: Dyspnea and chest pain were observed in 18-year-old primigravida patient with 40 weeks of gestation 2 hours after vaginal delivery. She was examined with the suspicion of pulmonary embolism. After blood gas analysis, chest radiography and pulmonary CT scan, hypocarbia and air in mediastinum and pleura of the patient. The patient was established with the diagnosis of spontaneous pneumomediastinum and pneumothorax. She was monitored for two days with supportive care such as resting, oxygen treatment and antibiotherapy, and discharged with full recovery.

Conclusion: Spontaneous pneumomediastinum and pneumothorax after delivery are rare complications with mostly benign progress yet with fatal potential. Cases such as dyspnea, chest pain and subcutaneous emphysema should also be considered in differential diagnosis.

Keywords: Pneumothorax, pneumomediastinum, delivery.

Giriş

Spontan pnömomediastinum ve pnömotoraks doğum esnasında görülen nadir bir göğüs ağrısı ve nefes darlığı sebebidir. Cilt altı amfizem de eşlik edebilir.^[1] İlk olarak 1945 yılında Louis Hamman tarafından tanımlanmıştır.^[2] Bu yüzden Hamman sendromu da denilmektedir. Oldukça ender görülmektedir. Dünya çapında ise yaklaşık 200 olgu bildirilmiştir ve tahmini insidansı 100 binde birdir.^[3,4] Korkutucu klinik bulguları olmasına rağmen çoğunlukla selim seyirli ve kendini sınırlayıcıdır.^[3,5]

En sık semptomu göğüs ağrısıdır. Ek semptomları ise dispne, öksürük ve palpasyondur. Kesin tanı radyolojik olarak konulmaktadır. Hastalığın seyri çoğunlukla selim olmasına rağmen, daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahip pulmoner emboli, amnion mayi embolisi, miyokard infarktüsü ve aort disseksiyonu gibi ciddi hastalıklarla karışabilir. Bu olgu sunumunda, 18 yaşında 40 haftalık primigravid bir gebede vajinal doğum sonrası meydana gelen spontan pnömomediastinum ve pnömotoraks olgusunu ve bu olguların tanı ve tedavi yöntemlerini tartışmayı amaçladık.

Yazışma adresi: Dr. Ersin Çintesun, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya. e-posta: ersincintesun@gmail.com

Geliş tarihi: 09 Kasım 2016; **Kabul tarihi:** 12 Aralık 2016

Bu yazının atfı künyesi: Çintesun E, İncesu Çintesun FN. Spontaneous pneumomediastinum and pneumothorax developing after vaginal delivery. Perinatal Journal 2016;24(3):174-177.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20160243006

doi:10.2399/prn.16.0243006

Karekod (Quick Response) Code:



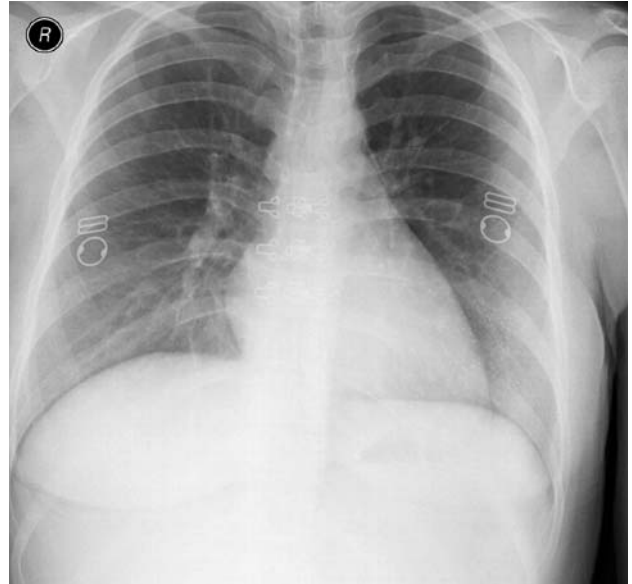
deomed.

Olgu Sunumu

Primigravid 40 haftalık gebeliği olan 18 yaşındaki hasta sancı şikayeti olması üzerine hastaneye yatırıldı. Vajinal muayenesinde servikal açıklığın 2 cm, efasının cüzi olduğu değerlendirildi. Kontraksiyonların saptanması üzerine travay takibine alındı. Ultrasonografide bebek vertex prezentasyon olarak izlendi. Hastanın sistematik muayenesinde anormal bulgu yoktu. Sigara kullanımı öyküsü ve bilinen bir akciğer hastalığı bulunmamaktaydı. Herhangi bir ek hastalığı ve cerrahi öyküsü yoktu. Anamnezinden gebelik takiplerini düzenli yaptırdığı ve takiplerinin normal olduğu öğrenildi. Travay takibiyle 6 saat sonra mediolateral epizyotomi ile 3550 g canlı kız bebek doğurdu. Doğum esnasında Kristaller manevrası uygulanmadı. Doğum sonrası takiplerinde problem tespit edilmeyen hastada postpartum ikinci saatte nefes darlığı ve göğüs ağrısı olduğu gözlemlendi. Göğüs ve boyun muayenesinde amfizem bulgusuna rastlanmadı. Her iki akciğer solunuma eşit katılıyordu ve akciğer ve kalp sesleri normaldi. Hasta başında bakılan batin ultrasonografisinde batında mayi, hematoma izlenmedi. Her iki bacağına şişlik, ısı artışı, kızarıklık izlenmedi. Hastadan arteriyel kan gazı alındı ve akciğer grafisi çekildi (**Şekil 1**). Oksijen saturasyonu 90, kan basıncı 110/70 mm/Hg ve nabızı dakikada 95 olarak ölçüldü. Hastanın takipneik olduğu ve solunum sayısının dakikada 28 olarak izlendi. Oksijen tedavisi dakikada 4 lt olacak şekilde verilmeye başlandı. Oksijen saturasyonu %95, pO₂: 86 mmHg, PCO₂: 20 mmHg olarak tespit edildi. Hastaya elektrokardiyografi (EKG) çekildi. EKG’de herhangi bir patolojik bulgu izlenmedi. Pulmoner emboli şüphesi ile Göğüs Hastalıkları konsültasyonu istendi. Akciğer grafisinde belirgin patolojik bulgu olmaması ve oksijen tedavisine rağmen hastanın şikâyetlerinin devam etmesi üzerine Göğüs Hastalıkları uzmanının önerisiyle toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Pnömomediastinum ve sağ pnömotoraks saptandı (**Şekil 2**). Hastaya %100 oksijen tedavisi ve 1. kuşak sefalosporinle profilaktik antibiyotik tedavisi başlandı. Takiplerinde semptomları gerileyen hasta Göğüs Cerrahisi servisinde günlük akciğer grafisi ile takip edildi ve 2 gün sonra şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Pnömomediastinum, mediastinum boşluğunda hava olması iken, pnömotoraks ise plevral yapraklar arasında hava olması olarak tanımlanır. Travmaya, cerrahi müda-



Şekil 1. Akciğer grafisi.

haleye, akciğer hastalıklarına bağlı oluşabileceği gibi ve spontan da meydana gelebilir.

Spontan pnömomediastinum normal vajinal doğumun ender görülen bir komplikasyonudur. Hastalık çoğunlukla genç, sağlıklı, primigravid gebelerde doğumun ikinci evresinde ortaya çıkmaktadır. Ancak bizim olgumuzda doğum sonrası ikinci saatte bulgu vermiştir.

Spontan pnömomediastinum sebepleri birkaç teori ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan en kabul edileni ise, doğumun ikinci evresinde güçlü ve tekrarlayan Valsalva manevrası, kusma, bağırma gibi sebeplerden dolayı artmış alveolar basınca bağlı marjinal alveolar rüptürdür.^[6] Ayrıca artmış alveolar basınca uyum sağlayamayan vasküler yapıların kılıfının disseke olması da mediastene bir hava akımı oluşturur ve mediastene dolan hava fasyal planlar boyunca subkutan ve retroperitoneal alanlara hareket eder. Hava akımının visseral ve plevral periton arasına yerleşmesinden dolayı pnömotoraks da eşlik edebilir.^[7,8]

Göğüs ağrısı en sık görülen semptomdur diğer semptomlar ise; öksürük, nefes darlığı, palpasyon, disfaji, boğazda takılma hissi ve ses kısıklığıdır. Hastanın boyun bölgesinde elle muayenede çırtırtı hissedilmesi de patognomoniktir. Tipik fizik muayene bulgusu ise Hamman belirtisi olarak bilinen, oskültasyon sırasında göğüs ön yüzünde kalp tepe atımıyla eş zamanlı çırtırtı sesinin duyul-

masıdır.^[6,7,9] Olgumuzda göğüs ağrısı ve nefes darlığı semptomları mevcuttu. Cilt altı amfizemi gözlenmemiştir.

Spontan pnömomediastinum spesifik yönetim gerektiren pnömotoraks, interstisyel amfizem ve pnömoperikardiyum ile karıştırılmamalıdır. Spontan pnömomediastinum tanısı olabildiğince hızlı konmalı, hasta için hayati tehdit oluşturabilecek tansiyon pnömotoraks, özofagus rüptürü, miyokard infarktüsü, amnion sıvı embolisi, pulmoner emboli ve aort diseksiyonu ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.^[10,11] Olgumuzda pulmoner emboli ön planda düşünülerek araştırılmıştır.

Spontan pnömomediastinum ve pnömotoraksta ilk basamak tanı aracı direk akciğer grafisidir. Akciğer grafisinin yetersiz olduğu veya diğer klinik tanıları kesinleştirmek için BT kullanılmalıdır. BT hem mediastinumdaki az miktardaki havayı gösterir hem de cilt altı amfizemin yaygınlığını gösterir.^[12] Olgumuzda akciğer grafisinde

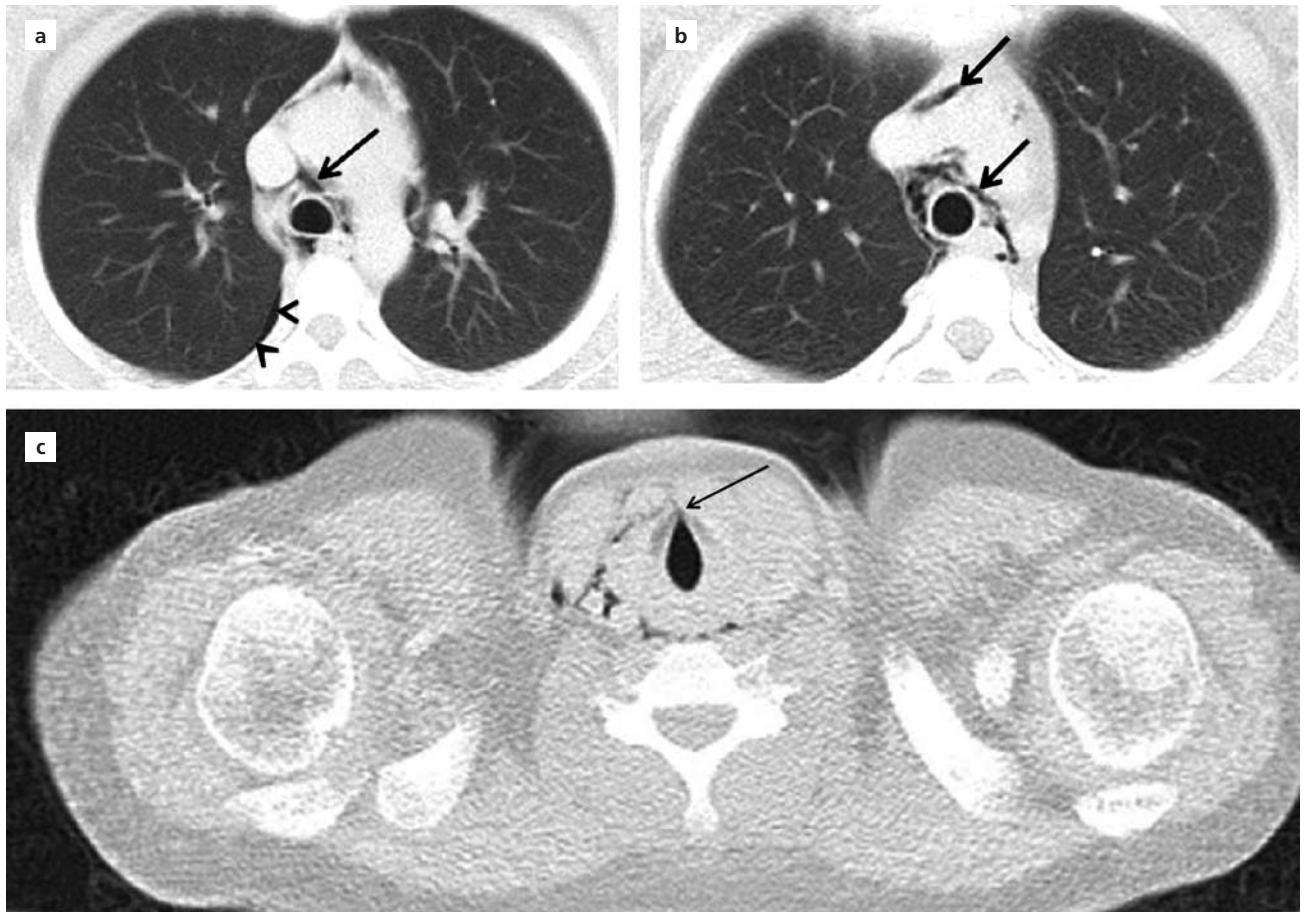
herhangi bir patoloji izlenmedi ve kesin tanı BT ile konuldu.

Hamman sendromu çoğunlukla selim seyirlidir. Spontan pnömomediastinumda sıklıkla tedavi analjezi, oksijen desteği ve sedasyondur. Destek tedavisi ile çoğunlukla klinik tablo iki hafta içerisinde kendiliğinden geriler. Olgumuzun klinik seyri selim seyretti ve girişimsel bir işleme ihtiyaç kalmadı.

Hastalık genelde tekrar etmez ve takip edilmesine gerek olmadığı bildirilmiştir.^[13] Ancak nadir de olsa tekrarlayan olgular da bildirilmiştir.^[14]

Sonuç

Spontan pnömomediastinum ve pnömotoraks, olgumuzda kendini sınırlamış olsa da ölüm potansiyeli olan durumlardır. Doğum sonrası nefes darlığı, retrosternal



Şekil 2. (a) Ok başları: Pnömotoraks, ok: Pnömomediastinum; (a-c) Oklar: Pnömomediastinum.

ağrı gibi semptomlarda pnömotoraks ve pnömomediastinum da ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Revicky V, Simpson P, Fraser D. Postpartum pneumomediastinum: an uncommon cause for chest pain. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:956142.
2. Hamman L. Mediastinal emphysema: the Frank Billings lecture. *JAMA* 1945;128:1–6.
3. Seidl JJ, Brotzman GL. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema following vaginal delivery: case report and review of the literature. *J Fam Pract* 1994;39:178–80.
4. Heffner J, Sahn S. Pleural disease in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13:667–78.
5. Scala R, Madioni C, Manta C, Maggiorelli C, Maccari U, Ciarleglio G. Spontaneous pneumomediastinum in pregnancy: a case report. *Rev Port Pneumol* (2006) 2016;22:129–31.
6. Mahboob A, Eckford SD. Hamman's syndrome: an atypical cause of postpartum chest pain. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:652–3.
7. Bonin MM. Hamman's syndrome (spontaneous pneumomediastinum) in a parturient: a case report. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:128–31.
8. Tytherleigh MG, Connolly AA, Handa JL. Spontaneous pneumomediastinum. *J Accid Emerg Med* 1997;14:333–4.
9. Khurram D, Patel B, Farra MW. Hamman's syndrome: a rare cause of chest pain in a postpartum patient. *Case Rep Pulmonol* 2015;2015:201051.
10. Kandiah S, Iswariah H, Elgey S. Postpartum pneumomediastinum and subcutaneous emphysema: two case reports. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:735154.
11. Sutherland FW, Ho SY, Campanella C. Pneumomediastinum during spontaneous vaginal delivery. *Ann Thorac Surg* 2002;73:314–5.
12. Kelly S, Hughes S, Nixon S, Paterson-Brown S. Spontaneous pneumomediastinum (Hamman's syndrome). *Surgeon* 2010;8:63–6.
13. Abolnik I, Lossos IS, Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum: a report of 25 cases. *Chest* 1991;100:93–5.
14. Mohamed Faisal AH, Hazwani A, Soo CI, Andrea Ban YL. Recurrent spontaneous pneumothorax during pregnancy managed conservatively: a case report. *Med J Malaysia* 2016;71:93–5.

Konu Dizini

(Cilt 24, 2016)

Akardiyak ikiz gebelikte intrafetal lazer tedavisi: Olgu sunumu. Resul Arisoy, Oya Pekin, Kaan Pakay, Emre Erdoğan, Oya Demirci, Murat Muhçu. **2016;24(2):106-109** [Olgu Sunumu]

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum Ünitesi'nde 2010-2014 sezaryen oranları ve endikasyonları. Gökçe Naz Küçükbaş, Özlem Moraloğlu, Şule Özel, Salim Erkaya, Yasemin Taşcı, Rahime Bedir Fındık. **2016;24(2):61-65** [Özgün Araştırma]

Erken doğum tehdidi olan gebelerde ACTH, fibronektin, pentraksin 3 düzeyleri ve servikal uzunluk ölçümlerinin değerlendirilmesi. Filiz Aktenk, Burcu Artunç Ülkümen, Yeşim Güvenç, Halil Gürsoy Pala, Arzu Oran. **2016;24(2):77-82** [Özgün Araştırma]

Fetal merkezi sinir sistemi anomalili 101 olgunun değerlendirilmesi. İlknur Gümüş, Atalay Ekin, Ceren Gölbaşı, Ezgi Hürçan, Cüneyt Eftal Taner. **2016;24(3):136-141** [Özgün Araştırma]

Fetüste görüntülenemeyen safra kesesi: Ne yapmalı? Murat Yayla, Rahime Nida Ergin Bayık. 2016;24(1):11-19 [Özgün Araştırma]

Gebelerde hepatit B seropozitifliği ve Türk literatürüne bir bakış. Rabia Zehra Bakar, Banu Dane. **2016;24(2):83-88.** [Özgün Araştırma]

Gebeliği komplike eden serebral tutulumlu nörofibromatozis tip 1 olgusu. Emre Zafer, Sündüz Özlem Altunkaya, Sümeysa Nergiz Avcioğlu, Yasemin Durum, Mehmet Turgut. **2016;24(1):41-46** [Olgu Sunumu]

Gebelikte diyabet: Tanı ve tedavi. Türk Perinatoloji Derneği Uygulama Rehberi. Cihat Şen, Murat Yayla, Oluş Api, Elif Gül Yapar Eyi, Burcu Artunç Ülkümen; Türk Perinatoloji Derneği Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu. **2016;24(2):110-127** [Klinik Uygulama Kılavuzu]

Gebelikte prematür membran rüptürünü taklit eden double J stent migrasyonu. Engin Korkmaz, İsmail Özdemir, Neşe Solak. **2016;24(1): 51-53** [Olgu Sunumu]

Gestasyonel diyabet taraması preeklampsiyi öngörebilir mi? Gonca Batmaz, Fulya Molla, Nilay Karaca, Ayşe Filiz Gökmen Karasu, Banu Dane. 2016;24(1):6-10 [Özgün Araştırma]

Hiperemesis gravidarumlu olguların ilk trimester uterin arter Doppler parametrelerinin normal gebelerle karşılaştırılması. İsmail Bıyık, Gökhan Ocakoğlu, Emin Üstünyurt, Fatih Yılmaz, Fatih Keskin. **2016; 24(2):66-71** [Özgün Araştırma]

İzole proteinürlü gebelerde maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi. Melda Kuyucu, Sevcen Arzu Arıkan, Dilşad Herkiloğlu, Murat Muhçu. **2016;24(3):129-135** [Özgün Araştırma]

Kadın-Doğum'da tıbbi bilirkışilik. Elif Gül Yapar Eyi. **2016;24(1): 32-40** [Derleme]

Kuersetin, streptozotosin uyarımlı diyabetik sıçanlarda metabolik devreleri ve plasenta morfolojisini iyileştirmektedir. Aynur Erşahin, Meryem Hocaoglu, Selin Demirel, Ferhat Cengiz. **2016; 24(3):147-155** [Özgün Araştırma]

Masif hematürlü gebelerde plasenta perkreta: Olgu sunumu. Hacer Uyanıkoğlu, Kenan Gengeç, Güler Çakmak, Halil Çiftçi. **2016;24(3):170-173** [Olgu Sunumu]

Obstetrik bir acil durum: Vulvovajinal hematom - Dört yıllık sonuçlarımız. Özlem Yörük, Ayşegül Öksüzoglu, Elif Gül Yapar Eyi, Burcu Kısa Karakaya, Necati Hançerlioğlu. **2016;24(2):72-76** [Özgün Araştırma]

Perkütan minimal invaziv fetoskopik yöntem ile spina bifida aperta onarımı: Türkiye'nin ilk iki olgusu. İbrahim Alataş, Hüseyin Canaz, Kerem Özel, Ali Gedikbaşı, Thomas Kohl. **2016;24(1): 54-60** [Olgu Sunumu]

Posterior fossa anomalileri: İlişkili anomaliler ve gebeliklerin sonlanma şekilleri. Emine Aydın, Mert Turgal, Sema Can, Özgür Özyüncü. **2016;24(2):89-95** [Özgün Araştırma]

Preeklampsinin ağırlığı ile ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği ilişkisi. Semra Oruç Koltan, Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala. **2016;24(3):162-165** [Özgün Araştırma]

Preeklampitik gebelerde 24 saatlik idrarda protein miktarı ile spot idrarda protein/kreatinin oranının karşılaştırılması. Sevgi Gökdoğan, Berna Aslan Çetin, Pınar Yalçın Bahat, Alev Atış Aydın, Aysu Akça. **2016;24(3):142-146** [Özgün Araştırma]

Preterm eylemin önlenmesi amacıyla servikal serklaj uygulanan hastaların 4 yıllık tek merkezli sonuçları. Tayfun Çok, Halis Özdemir, Hakan Kalaycı, Selçuk Yetkinel, Pınar Çağlar Aytaç, Ebru Tarım. **2016;24(1):1-5** [Özgün Araştırma]

Renal transplantasyon sonrası gebelik: Beş olgu. Burak Giray, Ayşe Yasemin Karageyim Karşıdağ, Esra Esim Büyükbayrak, Ergün Parmaksız, Meral Meşe Özdiş, Zerrin Bicik Bahçebaş. **2016;24(1): 20-25** [Özgün Araştırma]

Servikal yetmezlikte modifiye transabdominal serviko-istmik serklaj: 16 olgunun analizi. Ebru Çelik Kavak, Salih Burçin Kavak, Yakup Baykuş, Hüsnü Çelik. **2016;24(2):96–99** [Özgün Araştırma]

Tek embriyo transferi sonrası monokoryonik kuadramniyotik dördüz gebelik. Ahmet Karataş, Yaprak Engin Üstün, Cavidan Gülerman, Yeşim Bardakçı, Nafiye Yılmaz. **2016;24(3):166–169** [Olgu Sunumu]

Umbilikal kord stenozu ve buna bağlı gelişen umbilikal kord torsiyonu: Olgu sunumu. Nilüfer Akgün, Nermin Köşüş, Aydın Köşüş, Fulya Yardımcı. **2016;24(1):47–50** [Olgu Sunumu]

Üç boyutlu ultrasonografi ile ölçülen plasenta hacminde cinsiyete bağlı değişim. Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala, Yıl-

dız Uyar, Faik Mümtaz Koyuncu, Yeşim Bülbül. **2016;24(3):156–161** [Özgün Araştırma]

Üçlü test sonuçlarının perinatal sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Özge Deniz Gündüz, Ahmet Eser, Ulaş Çoban, Sedat Tekeli. **2016;24(1):26–31** [Özgün Araştırma]

Üçüncü basamak bir merkezde 11–14. gestasyonel haftada yapılan fetal anomali taraması sonuçları. Tuğba Kınay, Metin Kaplan, Mehmet Metin Altay, Şafak Özdemirci, Sinan Karadeniz, Ahmet Okayar Erol. **2016;24(2):100–105** [Özgün Araştırma]

Vajinal doğum sonrası gelişen spontan pnömomediastinum ve pnömotoraks. Ersin Çintesun, Feyza Nur İncesu Çintesun. **2016;24(3):174–177** [Olgu Sunumu]

Yazar Dizini

(Cilt 24, 2016)

A

Akça A. 142
Akgün N. **47**
Aktenk F. 77
Alataş İ. **54**
Altay M.M, 100
Altunkaya S.Ö. 41
Api O. 110
Arısoy R. **106**
Arınkan S.A. 129
Artunç Ülkümen B. 77, 110, **156**, 162
Aslan Çetin B. 142
Atış Aydın A. 142
Avcıoğlu S.N. 41
Aydın E. **89**

B

Bakar R.Z. **83**
Bardakçı Y. 166
Batmaz G. **6**
Baykuş Y. 96
Bedir Fındık R. 61
Bıyık İ. **66**
Bicik Bahçebaşı Z. 20
Bülbül Y. 156
Büyükbayrak E.E. 20

C-Ç

Can S. 89
Canaz H. 54
Cengiz F. 147
Çağlar Aytaç P. 1

Çakmak G. 170
Çelik H. 96
Çelik Kavak E. **96**
Çiftçi H. 170
Çintesun E. **174**
Çoban U. 26
Çok T. **1**

D

Dane B. 6, 83
Demirci O. 106
Demirer S. 147
Durum Y. 41

E

Ekin A. 136
Engin Üstün Y. 166
Erdoğdu E. 106
Ergin Bayık R.N. 11
Erkaya S. 61
Erol A.O. 100
Erşahin A. **147**
Eser A. 26

G

Gedikbaşı A. 54
Gengeç K. 170
Giray B. **20**
Gökdoğan S. **142**
Gökmen Karasu A.F. 6
Gölbaşı C. 136
Gülerman C. 166

Gümüş İ. **136**
Gündüz Ö.D. **26**
Gürsoy Pala H. 77
Güvenç Y. 77

H

Haçerlioğlu N. 72
Herkiloğlu D. 129
Hocaoglu M. 147
Hürcan E. 136

İ

İncesu Çintesun FN. 174

K

Kalaycı H. 1
Kaplan M. 100
Karaca N. 6
Karadeniz S. 100
Karageyim Karşıdağ A.Y. 20
Karataş A. **166**
Kavak S.B. 96
Keskin F. 66
Kınay T. **100**
Kısa Karakaya B. 72
Kohl T. 54
Korkmazer E. **51**
Koyuncu F.M. 156
Köşüş A. 47
Köşüş N. 47
Kuyucu M. **129**
Küçükbaş G.N. **61**

M	P	U-Ü
Meşe Özdil M. 20	Pakay K. 106	Uyanıkoğlu H. 170
Molla F. 6	Pala H.G. 156, 162	Uyar Y. 156
Moraloğlu Ö. 61	Parmaksız E. 20	Üstünyurt E. 66
Muhçu M. 106	Pekin O. 106	
Muhcu M. 129		
O-Ö	S-Ş	Y
Ocakoglu G. 66	Solak N. 51	Yalçın Bahat P. 142
Oran A. 77	Şen C. 110	Yapar Eyi E.G. 32 , 72, 110
Oruç Koltan S. 162		Yardımcı F. 47
Öksüzoglu A. 72	T	Yayla M. 11 , 110
Özdemir H. 1	Taner C.E. 136	Yetkinel S. 1
Özdemir İ. 51	Tarım E. 1	Yılmaz F. 66
Özdemirci Ş. 100	Taşcı Y. 61	Yılmaz N. 166
Özel K. 54	Tekeli S. 26	Yörük Ö. 72
Özel Ş. 61	Turgal M. 89	
Özyüncü Ö. 89	Turgut M. 41	
	Türk Perinatoloji Derneği Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu 110	Z
		Zafer E. 41

Koyu basılı sayılar yazarın birinci isim olduğu makalelerin sayfalarını göstermektedir.



Bilimsel Hakemlerimize Teşekkür

(Cilt 24, 2016)

*Perinatoloji Dergisine gelen yazılara zamanını ve emeğini vererek derginin kalitesinin devamlılığını sağlayan aşağıdaki hakem arkadaşlarımıza çok teşekkür ederiz.**

Oluş Api

Alev Atış

Filiz Çayan

Ali Gedikbaşı

Fikret Gökhan Göynüner

Mertihan Kurtoğlu

Talat Umut Kutlu Dilek

Soner Recai Öner

Halil Gürsoy Pala

İbrahim Polat

Mekin Sezik

Turgay Şener

Ebru Tarım

Başar Tekin

Ahmet Yalınkaya

Elif Gül Yapar Eyi

Murat Yayla

Emre Zafer

**İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır.*



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

**Perinatal Tıp Vakfı, Türk Perinatoloji Derneği,
Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği yayın organıdır**

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

Perinatoloji Dergisi yayın etiğini en yüksek standartlarda uygulamayı ve Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi'nin aşağıdaki ilkelere uymayı taahhüt eder. Bu bildirme Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) adlı kuruluşların dergi editörleri için geliştirdikleri öneri ve kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır.

Yayınlanmak üzere dergiye gönderilen yazılar daha önce başka bir dergide yayınlanmamış (bilimsel toplantılarda sunulmuş ve tam metin yayımlanmış bildiriler dahil) veya yayınlanmak üzere eşzamanlı olarak herhangi bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Dergiye gönderilen yazılar, bir editör ve en az iki danışman (hakem) tarafından incelenmek suretiyle çift kör eş değerlendirme (*double-blind peer review*) sürecine alınır. Gönderilen yazıların herhangi bir aşamada, amaca yönelik yazılım aracılığıyla intihal açısından incelenebileceği hakkı saklıdır. Bu amaçla intihale yönelik izinsiz alıntı ya da düzmece veriler, sahtecilik (tablo şekil ya da araştırma verilerinin uydurma ya da manipüle edilmesi) ve araştırmada uygunsuz insan ya da hayvan materyali kullanımına yönelik incelemelerin söz konusu olduğu ve standartlara uygun olmayan yazılar dergide yayımlanmaz. Bu kural, standart ve uyumsuzluğunun yayın sonrası aşamada saptandığı durumda da geçerlidir ve yazının yayından geri çekilmesini gerektirir. Dergimiz, yayın etiği gereği, intihal ya da çifte yayın şüphesi durumlarını rapor edebilme sorumluluğunu hatırlatır.

Dergimiz, yayın etiğinin kötüye kullanımı ya da ihlali ile ilgili olası durumlarda COPE tarafından geliştirilen Yayın Etiği Akış Şemaları'nı temel alır.

Yazar Sorumlulukları

Yazarlar gönderdikleri yazıların özgünlüğünü teminat altına almalıdır. Yazının daha önce herhangi bir yerde, herhangi bir dilde yayımlanmadığı ya da yayımlanmak üzere değerlendirmeye alınmış olmadığını beyan etmelidirler. Geçerli telif hakkı sözleşme ve yasalarına uymalıdır. Dergimizde tablo, şekil ya da diğer katkı sunan alıntılar gibi telifli materyal ancak geçerli izin ve telif onayı ile yayımlanır ve bu sorumluluk yazarlara aittir. Yazarlar; başka yazarlara, katkı sağlayıcılara ya da kaynaklara uygun bir biçimde atıf yapmalı ve ilgili kaynakları belirtmelidir.

Araştırma türü yazıların (kısa raporlar dahil) yazar(lar); "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmış olmak ve bu durumu beyan etmek zorundadır.

Yazarlar, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken ve çalışmanın bulgularını ya da bilimsel sonucunu potansiyel olarak etkileyebilecek bir mali ilişkiyi ya da çıkar çatışması (*conflict of interest*) veya rekabet (*competing interest*) alanlarını açıklamakla yükümlüdür. Çalışmaya yapılan tüm mali katkıları, sponsorlukları ya da proje desteklerini açıklıkla bildirmelidirler.

Yazar yayımlanmış yazısında anlamlı bir bilimsel hata ya da uygunsuzluk saptadığında, yazıyı geri çekme ya da hatayı düzeltme amacıyla olabildiğince hızlı bir şekilde editör ile temasa geçme yükümlülüğünü taşır.

Yazarlık ve yazar sorumlulukları konusundaki ICMJE yönergelerine <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities> adresinden ulaşılabilir.

Hakem Sorumlulukları

Hakemler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Hakemler açısından; araştırma, yazarlar ya da destekleyiciler ile ilgili bir çıkar veya rekabet çatışması bulunmamalıdır. Hakem kararları nesnel olmalıdır.

Hakemler yazar tarafından atıf yapılmamış yayımlanmış ilintili yazıyı belirtmelidir. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin gizli tutulması ve yazar tarafından yapılan telif hakkı ihlali ve intihal durumlarının farkına vardığında editöre bildirilmesi ile yükümlüdürler.

Hakem, gönderilen bir yazının içeriğinin kendi bilimsel alanı ya da birikimi ile uyumsuz olduğunu düşündüğünde ya da hızlı bir değerlendirme yapamayacağı durumlarda editörü bilgilendirmeli ve değerlendirme sürecinden affını istemelidir.

Editör Sorumlulukları

Editörler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, cinsiyet tercihi, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Gönderilen yazıların yayımlanması için adil bir çift kör eş değerlendirme süreci sağlarlar. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin yayımlanana kadar gizli tutulmasını garanti altına alırlar.

Editörler yayının içeriği ve toplam kalitesinden sorumludur. Erratum sayfaları yoluyla gerektiğinde düzeltme yayımlarlar.

Editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında olabilecek herhangi bir çıkar veya rekabet çatışmasına olanak vermemelidir. Perinatal Dergisi'nde hakem atamasında sadece editör tam yetkiye sahip olup yazıların yayımlanması ile ilgili sonuç kararından da kendisi sorumludur.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Cilt 24 | Sayı 3 | Aralık 2016

İçindekiler

Özgün Araştırma

- İzole proteinürlü gebelerde maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi** 129
Melda Kuyucu, Sevcan Arzu Arinkan, Dilşad Herkiloğlu, Murat Muhcu
- Fetal merkezi sinir sistemi anomalili 101 olgunun değerlendirilmesi** 136
İlknur Gümüş, Atalay Ekin, Ceren Gölbaşı, Ezgi Hürkan, Cüneyt Eftal Taner
- Preeklampitik gebelerde 24 saatlik idrarda protein miktarı ile spot idrarda protein/kreatinin oranının karşılaştırılması** 142
Sevgi Gökdoğan, Berna Aslan Çetin, Pınar Yalçın Bahat, Alev Atış Aydın, Aysu Akça
- Kuersetin, streptozotosin uyarımlı diyabetik sıçanlarda metabolik devreleri ve plasenta morfolojisini iyileştirmektedir** 147
Aynur Erşahin, Meryem Hocaoğlu, Selin Demirer, Ferhat Cengiz
- Üç boyutlu ultrasonografi ile ölçülen plasenta hacminde cinsiyete bağlı değişim** 156
Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala, Yıldız Uyar, Faik Mümtaz Koyuncu, Yeşim Bülbül
- Preeklampsinin ağırlığı ile ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği ilişkisi** 162
Semra Oruç Koltan, Burcu Artunç Ülkümen, Halil Gürsoy Pala

Olgu Sunumu

- Tek embriyo transferi sonrası monokoryonik kuadramniyotik dördüz gebelik** 166
Ahmet Karataş, Yaprak Engin Üstün, Cavidan Gülerman, Yeşim Bardakçı, Nafiye Yılmaz
- Masif hematürlü gebede plasenta perkreta: Olgu sunumu** 170
Hacer Uyanıkoğlu, Kenan Gengeç, Güler Çakmak, Halil Çiftçi
- Vajinal doğum sonrası gelişen spontan pnömomediastinum ve pnömotoraks** 174
Ersin Çintesan, Feyza Nur İncesu Çintesan