GEBELİKTE TARAMA VE ÖNGÖRÜ

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

İstanbul Tıp Kitabevleri

©İstanbul Medikal Yayıncılık BİLİMSEL ESERLER dizisi
Gebelikte Tarama ve Öngörü
Editör: Prof. Dr. Rıza Madazlı

1. Baskı 2017

ISBN - 978-605-9528-19-1

Yasalar uyarınca, bu yapıtın yayın hakları
istanbul medikal sağlık ve yayıncılık hiz. tic. ltd. şti.'ye aittir.
Yazılı izin alınmadan ve kaynak olarak gösterilmeden,
elektronik, mekanik ve diğer yöntemlerle
kısmen veya tamamen kopya edilemez;
fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

2017 İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.
34104, Çapa-İstanbul-Türkiye
www.istanbultip.com.tr
e-mail: info@istanbultip.com.tr

MAĞAZALARIMIZ

ÇAPA/MERKEZ
Turgut Özal Cad. No: 4/A
Çapa-İST.
Tel: 0212.584 20 58 (pbx)
587 94 43 Faks: 0212.587 94 45

KADIKÖY
Rasimpaşa Mah. Teyyareci
Sami Sok. No: 13 Dükkan 11-12
Kadıköy-İST
Tel: 0216.336 20 60

KONYA
İhsaniye Mah. Tacülvezir Sk.
No: 1/A Selçuklu-KONYA
Tel: 0332.351 32 53

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan her ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama ekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

Yayına hazırlayan İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.
Yayıncı sertifika no 12643
İmy adına grafiker Mesut Arslan
Editör Prof. Dr. Rıza Madazlı
Kapak İmy Tasarım
Baskı ve cilt **Gezegen Basım San. ve Tic. Ltd. Şti.**
100. Yıl Mah. Matbaacılar Sitesi
2. Cad. No:202/A, Bağcılar-İST
Tel: 0212 325 71 25

Online Alışveriş
istanbultip.com.tr
Satış Hattı
0506 866 97 01

Bahar, Emre ve Ege Madazlı'ya...

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1
Antenatal Tarama **1**
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 2
Demir Eksikliği Anemisi Taraması **7**
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 3
Kan Grubu ve Antikor Taraması - Fetus ve Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı **21**
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 4
Asemptomatik Bakteriuri Taraması **35**
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 5
Maternal Enfeksiyon Taraması **45**
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 6
Gebelikte Tiroid Hastalıkları ve Taraması **69**
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 7
Trombofili Taraması **85**
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 8
Gestasyonel Diyabet ve Taraması 103
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 9
Erken Doğum ve Öngörüsü 115
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 10
Fetal Aneuploidi Taraması 137
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 11
Fetal Yapısal Anomali Taraması 159
Prof. Dr. Ali Ergün
Liv Hastanesi, Ankara

Bölüm 12
Fetal Kalp Taraması 185
Prof. Dr. Funda Öztunç
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji, İstanbul

Bölüm 13
Preeklampsi Taraması ve Öngörüsü 197
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 14
Antenatal Fetal İyilik Hali Testleri ve Fetal Hipoksinin Öngörüsü 217
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 15
Plasenta Kaynaklı Fetal Gelişim Kısıtlılığı Öngörüsü ve Yönetimi 229
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 16
İntrapartum Fetal Hipoksi Öngörüsü ve Fetal İyilik Hali Takibi 245
Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 17
Omuz Distosisi ve Konjenital Brakial Pleksus Paralizisi Öngörüsü 255
Prof. Dr. Özlem Pata
Acıbadem Üniversitesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Bölüm 18
Plasenta Yerleşim ve İnvazyon Anomalileri Öngörü ve Yönetimi 263
Uzm. Dr. Ebru Alıcı Davutoğlu, Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm 19
Gebelikte D Vitamini 277
Doç. Dr. Mehmet Aytaç Yüksel
İstanbul SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH,
Perinatoloji Bölümü, İstanbul

Bölüm 20
Gebelik ve Aşılar 283
Doç. Dr. Mehmet Aytaç Yüksel
İstanbul SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH,
Perinatoloji Bölümü, İstanbul

Bölüm 21
Doğum Öncesi Bakım Kılavuzları 299
Uzm. Dr. Ayşegül Özel, Uzm. Dr. Ebru Alıcı Davutoğlu, Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bölüm

1

ANTENATAL TARAMA

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Tıp teknolojisindeki gelişmeler 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren pek çok tarama testi ve metodunun ortaya çıkmasına neden oldu. Medikal tarama, sağlıklı gözüken asemptomatik bireylere uygulanan test veya araştırmalar ile belirli bir hastalık veya sağlık durumu açısından yüksek riske sahip olanların belirlenmesi anlamına gelmektedir (UKNSC, 2011). Yüksek riskli veya başka bir deyiş ile "tarama pozitif" olgulara uygulanacak tanı koydurucu test, öneri veya tedaviler ile de hastalığa bağlı risk ve/veya komplikasyonların azaltılması veya önlenmesi amaçlanmaktadır. İlk olarak Wilson ve Junger (1968) tarafından ideal tarama testlerinin özellikleri ortaya konuldu. Bu kriterler hastalığın, uygulanan testin ve taranacak topluluğun özelliklerini belirtmektedir.

- Hastalığın özellikleri
  - Klinik olarak önemli, net olarak tanımlanmış ve toplum sağlığı üzerine etkili bir hastalık,
  - Kişinin yaşam süresi ve kalitesi üzerine etkili bir hastalık,
  - Doğal seyri bilinen ve tanı konulabilecek asemptomatik veya latent periodu olan bir hastalık,
  - Asemptomatik dönemde belirlenmesinin yararının gösterildiği bir hastalık olmalıdır.
- Testin özellikleri
  - İyi tanımlanmış, güvenli ve kabul edilmiş bir test,
  - Hastalığı etkin olarak belirleyebilecek sensitivite ve spesifiteye sahip,
  - Fayda-maliyet oranı uygun olmalıdır.
- Taranacak popülasyonun özellikleri
  - Hastalığın prevelansı yeterince yüksek,
  - Tarama yöntemi toplum tarafından kabul görmüş,
  - Tarama sonrası uygulanacak tanı koydurucu test veya tedavi yöntemi biliniyor ve kabul edilmiş olmalıdır.

Kabaca, hastalık önemli bir sağlık sorunu olmalıdır, asemptomatik latent periodu olmalıdır, bu dönemde belirlenmesinin yararı kanıtlanmış olmalıdır, uygulanacak testler de iyi tanımlanmış, zararsız, kabul gören ve etkinlikleri gösterilmiş testler olmalıdır (Temming ve Macones, 2016).

Tarama testleri tanı koydurucu testler değildir. Doğaları gereği yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar içerirler. Yanlış negatif sonuç, kişinin yanlış olarak sağlıklı grupta, yanlış pozitif sonuç ise riskli grupta yer almasına yol açar. Tarama testleri iki ucu keskin bıçak gibidir, yararları olduğu kadar olumsuz yönleri de söz konusu olabilir. Gereksiz endişe, kaygı ve invaziv işlemlere neden olabilirler. Tarama, tüm topluma (üniversal) veya önceden belirlenmiş yüksek riskli gruba (selektif, seçilmiş) uygulanmaktadır. Her tarama metodunun kendine özgü bir maliyeti vardır ve bu maliyet de bireyler veya devletler tarafından karşılanmaktadır. Tarama metodlarının fayda-maliyet hesapları mutlaka değerlendirilmelidir. Devletler de, topluma önerecekleri tarama metodlarını değerlendiren kurumlar oluşturmuşlardır. Tarama aynı zamanda sosyal bir konudur ve kendine özgü etiği mevcuttur.

Antenatal taramada ana amaç, perinatal ve maternal mortalite ve morbiditeyi mümkün olan en düşük seviyeye indirebilmektir. Gebelik özel bir dönemdir, anne adayları pek çok kaygılara sahiptir. Tarama testleri de bu kaygıları arttırmamalıdır. Uygulanacak olan tarama metodu, amacı ve sonuçları bütün detayı ile gebeye anlatılmalıdır. Antenatal tarama testlerinin çoğu zorunluluğu olan testler değildir, gerekli danışma verildikten sonra uygulanması kararı gebeye aittir. Tarama testlerinin tanı koydurucu testler olmadığı da özellikle belirtilmelidir. Tarama sonrası uygulanacak tanı koydurucu test prenatal invaziv işlemlerde olduğu gibi fetal kayıp riski içeriyorsa, tarama testinin yanlış pozitiflik oranı %5 dolayında tutulmaya çalışılır ki gereksiz yere invaziv girişim uygulanmasın.

Tarama Testlerinin Etkinliğinin Değerlendirildiği İstatistiki Kavramlar

Test ile hastalık ilişkisi 2x2 tablo ile özetlenebilir (Tablo 1). Tabloda a; hasta olup, testte de hasta çıkanlar (gerçek pozitif, TP), b; hasta olmamalarına karşın testte hasta çıkanlar (yanlış pozitif, FP), c; hasta olmalarına karşın testte sağlıklı çıkanlar (yanlış negatif, FN), d; sağlıklı olup testte de sağlıklı çıkanlar (gerçek negatif, TN) olarak ifade edilir.

Sensitivite veya Detection rate (DR); Testin hasta olanları belirleyebilme yeteneği veya gücü olarak tanımlanır. Formül olarak, a (TP) /a+c (tüm hastalar) dır. Başka bir ifade ile tüm hastalar içinde test ile belirlenebilen hasta oranıdır.

Spesifisite; Testin sağlıklı olanları belirleyebilme yeteneği veya gücü olarak tanımlanır. Formül olarak, d (TN) /b+d (tüm sağlıklılar) dır. Başka bir ifade ile tüm sağlıklılar içinde test ile belirlenebilen sağlıklı oranıdır.

Sensitivite ve spesifisite birbirleri ile bağımlı özelliklerdir. Bu ilişki receiver operating characteristic (ROC) eğrisi ile ortaya konabilir (Şekil 1). ROC eğrisi, Y aksını sensitivite, X aksını ise yanlış pozitiflik oranının (1-spesifisite) tanımladığı bir X-Y grafiğidir.

Tablo 1 **Test ile hastalık ilişkisi (2x2 tablo) ve istatistiki tanımlamaların formülleri**

		Hastalık		
		Pozitif	**Negatif**	
Test	Pozitif	a (Gerçek pozitif) (TP)	b (Yanlış pozitif) (FP)	a+b (Test pozitifler)
	Negatif	c (Yanlış negatif) (FN)	d (Gerçek negatif) (TN)	c+d (Test negatifler)
		a+c (Hastalar)	b+d (Sağlıklılar)	

Sensitivite = a/ a+c (TP/Hastalar) Spesifisite = d/b+d (TN/Sağlıklılar)
PPV= a/a+b (TP/Test pozitifler) NPV = d/c+d (TN/Test negatifler)
+LHR=Sensitivite/1-Spesifisite -LHR=1-Sensitivite/Spesifisite
RR=a/(a+c) / b/(b + d) OR=(a/b) / (c/d)

Örnek;

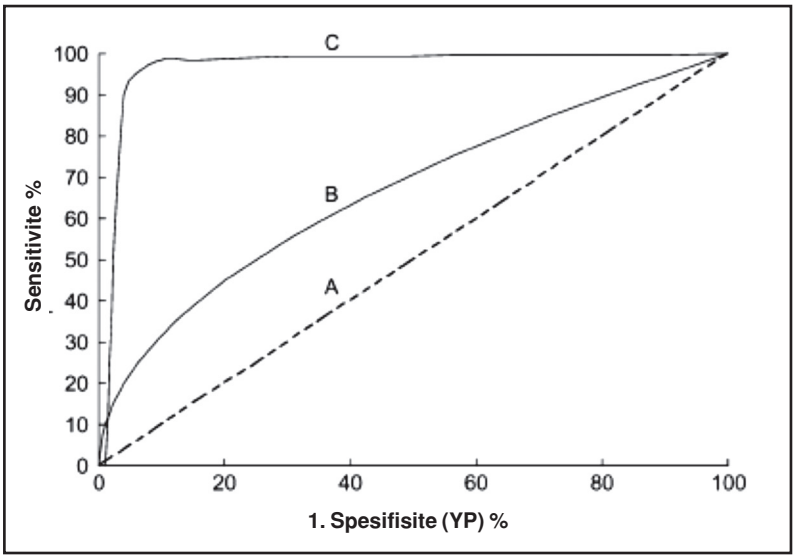
		Hastalık		
		Pozitif	**Negatif**	**Total**
Test	Pozitif	80	100	180
	Negatif	20	800	820
	Total	100	900	1000

Sensitivite = 80/100=0.80=%80 Spesivisite=800/900=0.88=%88
PPV=80/180=0.44=%44 NPV=800/820=0.98=%98
+LHR=0.80/1-0.88=6.6 -LHR=1-0.80/0.88=0.22
RR: 0.80 /0.11= 7.27 OR:0.80/0.11=7.27

Dolayısıyla değişik yanlış pozitiflik oranlarında testin sensitivitesinin dağılımını gösterir. Eğri ne kadar Y aksına veya sola yakınsa test o kadar etkilidir. ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan (AUC, area under curve) da, testin etkinliğini belirler. AUC 1'e yaklaştıkça testin etkinliği artar (0.5 anlamsız, 1 mükemmel bir tarama testi). ROC eğrisi ile farklı testlerin etkinlikleri de birbirleri ile kıyaslanabilir.

Pozitif Belirleyici Değer (Positive Predictive Value, PPV); Testin hasta olanları ne oranda belirleyebildiğinin göstergesidir. Formül olarak, a (TP) / a+b (test pozitifler) dır. Başka bir ifade ile testin pozitif olduğu olguların ne kadarının gerçekten hasta olduğunun göstergesidir.

Negatif Belirleyici Değer (Negative Predictive Value, NPV); Testin sağlıklı olanları ne oranda belirleyebildiğinin göstergesidir. Formül olarak, d (TN) /c+d (test negatifler)

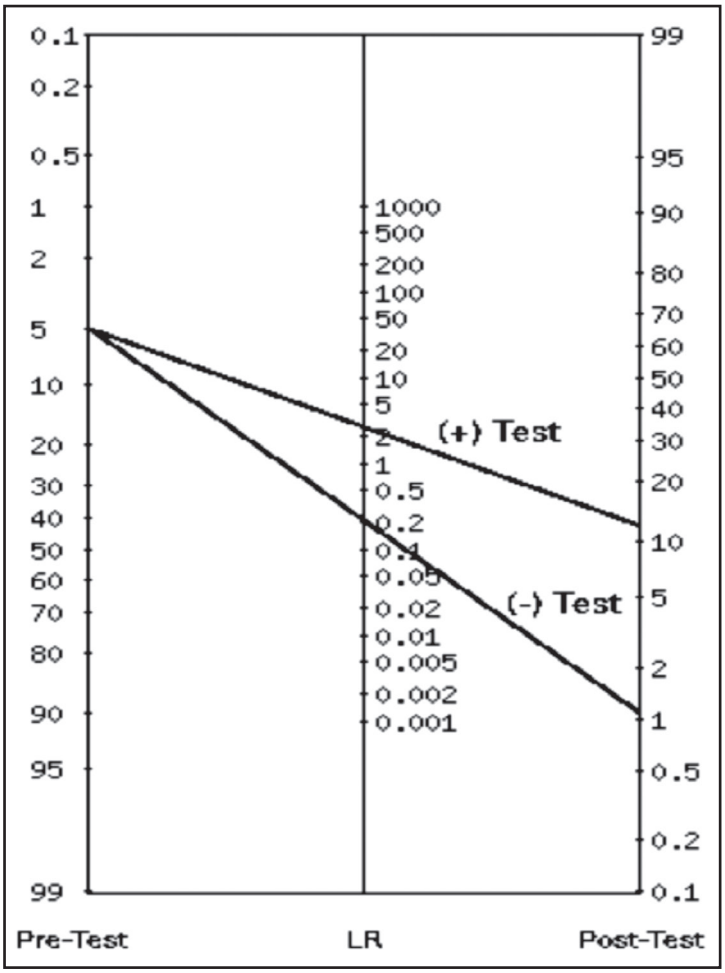


Şekil 1. Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi. En etkili test "C" testi (AUC en yüksek olan)

dır. Başka bir ifade ile testin negatif olduğu olguların ne kadarının gerçekten sağlıklı olduğunun göstergesidir.

Sensitivite ve PPV hasta olanı belirlemeye, spesifisite ve NPV ise sağlıklı olanı belirlemeye yönelik etkinliğin göstergeleridir. Test ile belirlenmeye çalışılan hastalık veya koşulun prevelansı (grup veya toplum içindeki yaygınlığı) testin sensitivitesi ve spesifisitesi üzerine etkili değildir ancak pozitif ve negatif belirleyici değerleri üzerine etki eder. Çalışılan gruptaki hastalık veya koşulun prevelansı arttıkça aynı sensitiviteye sahip olan testin pozitif belirleyici değeri artar, negatif belirleyici değeri ise azalır.

Likelihood ratio (LHR); Hasta ve sağlıklı olgularda testin pozitif olma olasılığının oranıdır (LHR = Hasta olgularda + test oranı/ Sağlıklı olgularda + test oranı). Pozitif likelihood ratio (+LHR), test pozitif olan kişinin, ne oranda daha fazla hasta olacağının, negatif likelihood ratio (-LHR) ise, test negatif olan kişinin, ne oranda daha fazla sağlıklı olacağının değerlendirilmesidir. Formül olarak, + LHR = Sensitivite /1-Spesifisite, -LHR = 1-Sensitivite/Spesifisite olarak hesaplanır. Pozitif LHR 10 ve üzeri ile negatif LHR 0.1 ve altı olan testler klinik kullanımda etkili testler anlamına gelir. LHR'ları "pozitif" 5-10 ve "negatif" 0.1-0.2 arasında olan tarama testleri "orta derecede", 5'in altı ve 0.2'nin üzerinde olanlar ise "zayıf derecede" etkili tarama veya öngörü testleri olarak değerlendirilmektedir. Bayes teoremi, test öncesi hatalık olasılığı "pre-test probilite veya olasılık" kullanılarak test sonrası hastalık olasılığı "post-test probilite veya olasılık" nın hesaplanmasına olanak sağlar. Fagan nomogramı yardımı ile tarama veya öngörü testinin LHR'su kullanılarak + ve – tarama testi sonrası hastalık olasılıkları be-



Şekil 2. Fagan nomogramı, test öncesi hastalık olasılığı %5 olan bir olguda, +LHR'su 2, -LHR'su ise 0.2 olan bir tarama testi sonrası, pozitif sonuçta hastalık gelişme olasılığı %12'ye çıkar, negatif sonuçta ise % 1'e iner.

lirlenebilir (Fagan, 1975). Örneğin, test öncesi hastalık olasılığı %5 olan bir olguda, + LHR'su 2 ve -LHR'su ise 0.2 olan bir tarama testi sonrası, sonuç pozitif ise hastalık gelişme olasılığı %12'ye çıkar, negatif ise % 1'e iner (Şekil 2).

Relatif Risk (RR); Etkilenen gruptaki (tedavi veya belirli bir etkene maruz kalmak) hastalık sıklığı ile etkilenmeyen gruptaki hastalık sıklığının oranı olarak ifade edilmektedir. Formülü, [a/(a + c] / [b/(b + d)] dir. Relatif risk, cohort çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile hesaplanır. RR = 1 etkisi yok, RR = 1.5 riski %50 arttırır, RR=5 ise riski 5 kat arttırır anlamlarına gelir.

Odds ratio (OR); Hasta olan gruptaki risk faktörü oranının, hasta olmayan gruptaki risk faktörü oranına bölünmesidir. Formülü, (a/b) / (c/d) = (axd) /(bxc) dir. Olgu – kontrol çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile hesaplanır.

Kaynaklar

Fagan TJ (1975) Letter: Nomogram for Bayes theorem. New Engl J Med, 293:257.

Temming A ve Macones GA (2016) What is prenatal screening and why to do it? Semin Perinat, 40:3-11

UK National Screening Committee (UKNSC) (2011) UK screening portal. Available from: http://www.screening. nhs.uk

Wilson JMG ve Jungner G. (1968) Principles and practice of screening for disease. Public health paper No. 34. Geneva: World Health Organisation. Available from: http://www.who.int/bulletin/ volumes/86/4/07-050112BP.pdf

Bölüm

2

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TARAMASI

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Gebelikte Fizyolojik Değişiklikler

Gebelikte gelişen fetoplasental unitenin gereksinimlerini karşılamak amacıyla vücudun bütün organ ve sistemlerinde önemli değişiklikler oluşur. Hematolojik sistemde meydana gelen başlıca değişiklikler; fizyolojik anemi, lökositoz, hafif trombositopeni, prokuagulant faktörlerde artış ve fibrinoliz'de azalmadır (Ramsay, 2010). Maternal hematolojik parametrelerin gebelik haftalarına göre referans değerleri (2.5- 97.5 persantilleri) Tablo 1'de gösterildi (Abbassi-Ghanavati ve ark., 2009).

Maternal Plasma Hacmi

Maternal plasma hacmi gebeliğin ilk 6 haftası içinde hafifçe azalır, 6. gebelik haftasından sonra artmaya başlar ve 30 - 34. gebelik haftalarında gebelik öncesi düzeyinin yaklaşık %50 üzerine çıkar (Lee ve Okam, 2011). Miadında bir gebelikte total plasma hacmi ortalama 1100 – 1600 ml artar (Kaur ve ark., 2014). Plasma hacmi doğum sonrası kısa süreli bir azalışı takiben postpartum 2 ile 5 gün arasında tekrar hafifçe yükselir ve daha sonra düşüşe geçerek yaklaşık postpartum 6. haftada doğum öncesi seviyelerine döner (Kaur ve ark.,2014).

Hematolojik Parametreler

Eritrosit miktarı (RBC) gebeliğin 8 ile 10. haftalarında artmaya başlar ve gebeliğin sonuna doğru gebelik öncesi düzeylerinin yaklaşık %20 -30 üzerine çıkar (Lee ve Okam, 2011). Eritrositlerin yaşam süreleri hafifçe azalır, 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) düzeyleri ise yükselir (Ramsay, 2010). Yüksek 2,3 DPG seviyesi, eritrositlerin oksijen afinitesinde azalmaya neden olur. Gebelikteki ventilasyon artışına bağlı olarak maternal kan pCO_2 düzeylerindeki azalma ve eritrositlerin O_2 afinitesindeki artış, anneden fetusa plasenta yoluyla oksijen transferinin kolaylaşmasını sağlar (Ramsay, 2010). Gebelikte eritrosit miktarındaki artış, plasma hacmindeki artışa kıyasla nisbeten daha az olduğundan hemoglobin düzeylerinde düşüş gözlenir, ki buna gebeliğin fizyolojik anemisi adı verilir. Amerika Birleşik Devletlerinde sağlıklı gebelerin gebelik haftalarına göre hemoglobin ve hematokrit seviyelerinin alt 5. persantil değerleri; 12. gebelik haftasında 11.0 g/dl

Tablo 1 **Maternal hematolojik parametrelerin gebelik haftalarına göre referans değerleri (2.5- 97.5 persantilleri) (Abbassi-Ghanavati ve ark., 2009)**

	Gebe Değil	Birinci Trimestir	İkinci Trimestir	Üçüncü Trimestir
Hemoglobin (g/dL)	12–15.8	11.6–13.9	9.7–14.8	9.5–15.0
Hematokrit (%)	35.4–44.4	31.0–41.0	30.0–39.0	28.0–40.0
Mean corpuscular hemoglobin (pg/hücre)	27–32	30–32	30–33	29–32
Mean corpuscular volume (μm^3)	79–93	81–96	82–97	81–99
Eritrosit sayısı ($x10^6/mm^3$)	4.00–5.20	3.42–4.55	2.81–4.49	2.71–4.43
Red cell distribution width (%)	<14.5	12.5–14.1	13.4–13.6	12.7–15.3
Eritropoetin (U/L)	4–27	12–25	8–67	14–222
Ferritin (ng/mL)	10–150	6–130	2–230	0–116
Transferrin (mg/dL)	200–400	254–344	220–441	288–530
Transferrin, saturasyonu (%)	22–46		10–44	5–37
Demir, serum (g/dL)	41–141	72–143	44–178	30–193
Demir bağlama kapasitesi (µg/dL)	251–406	278–403		359–609
Folat, serum (ng/mL)	5.4–18.0	2.6–15.0	0.8–24.0	1.4–20.7
Trombosit ($x10^9/L$)	165–415	174–391	155–409	146–429
Ortalama tombosit hacmi (μm^3)	6.4–11.0	7.7–10.3	7.8–10.2	8.2–10.4
Beyaz küre sayıs ($x10^3/mm^3$)	3.5–9.1	5.7–13.6	5.6–14.8	5.9–16.9
Nötrofil ($x10^3/mm^3$)	1.4–4.6	3.6–10.1	3.8–12.3	3.9–13.1
Lenfosit ($x10^3/mm^3$)	0.7–4.6	1.1–3.6	0.9–3.9	1.0–3.6
Monosit ($x10^3/mm^3$)	0.1–0.7	0.1–1.1	0.1–1.1	0.1–1.4
Eosinofil ($x10^3/mm^3$)	0–0.6	0–0.6	0–0.6	0–0.6
Bazofil ($x10^3/mm^3$)	0–0.2	0–0.1	0–0.1	0–0.1

ve %33, 16. gebelik haftasında 10.6 g/dl ve %32, 20. gebelik haftasında 10.5 g/dl ve %32, 24. gebelik haftasında 10.5 g/dl ve %32, 28. gebelik haftasında 10.7 g/dl ve %32, 32. gebelik haftasında 11.0 g/dl ve %33, 36. gebelik haftasında 11.4 g/dl ve %34, ve 40. gebelik haftasında 11.9 g/dl ve%36 olarak bildirilmiştir (CDC, 1989). Gebelikte eritrosit parametrelerinden mean korpusküler volum (MCV) hafifçe azalır, mean korpusküler hemoglobin (MCH) ve mean korpusküler hemoglobin konsontrasyonu (MCHC) ise değişmez (Ramsay, 2010).

Gebelikte lokosit (WBC) sayısında artış gözlenir. Beyaz kürelerdeki artışın başlıca nedeni nötrofil miktarındaki artıştır (Kaur ve ark., 2014). Nötrofil miktarı gebeliğin 2. ayından itibaren artmaya başlar ve 3. trimestirde en üst, yaklaşık 9,000 - 15,000/microL düzeylerine ulaşır (Kaur ve ark., 2014). Lökosit sayısı antepartum dönemde 16 000,

erken postpartum dönemde ise 25,000'nin üzerinde ise patolojik olarak kabul edilir (Ramsay, 2010). Lökosit seviyeleri doğum sonrası 6. gün dolaylarında gebelik öncesi düzeylerine döner (Ramsay, 2010). Gebelikte lenfosit ve monosit miktarlarında anlamlı değişiklikler olmaz, bazofil sayısı hafifçe azalır ve eosinofil miktarı ise hafifçe artar (Ramsay, 2010).

Trombosit sayısı gebeliklerin çoğunda anlamlı olarak değişmez ancak bazı gebeliklerde hafif bir düşüş gözlenebilir (gestasyonel tombositopeni) (Kaur ve ark., 2014). Gebelikte trombosit miktarı alt sınırı olarak 115,000/microL bildirilmiştir, ancak sağlıklı gebeliklerin yaklaşık %1'inde bu değer herhangi bir sorun yaratmadan 70 000 ile 100,000 seviyeleri arasına da inebilir (Townsley, 2013). Trombosit seviyeleri doğum sonrası 3 ile 4 hafta içinde doğum öncesi düzeylerine yükselir (Ramsay, 2010).

Demir

Eritrosit yapımı üzerine etkili olan mineral ve vitaminlere hematinik faktörler adı verilir. Demir (Fe), bakır, kobalt, Vitamin A, B_{12}, B_{6}, C, E, folik asit, riboflovin ve nikotinik asit hematinik faktörlerdir (Ramsay, 2010). Bunların içinde Fe, folik asit ve B_{12} en önemli olanlarıdır.

Erişkin bir kadın vücudunda yaklaşık 3500-4000 mg Fe mevcuttur. Bunun %75'i eritrositlerde, %5'i kas ve enzimlerde,%20'si ise karaciğer, dalak ve kemik iliğinde ferritin olarak depo halde bulunur (Pavord ve ark., 2012). Demir, eritrositlerde hemoglobin, kas hücrelerinde ise miyoglobulin yapımında kullanılır. Ayrıca vücudun hemen her hücresinde önemli işlevler gören Fe-bağımlı enzimelerin fonksiyonları için de demire ihtiyaç vardır (Kozuma, 2009). Dolayısıyla vücudun Fe dengesi sağlık açısından son derece önemlidir. Vücudun demir kaynağı diyet ile alınan ve eritrosit yıkımından elde edilen demirdir. Diyet ile alınan Fe duedenum ve jejenumdan emilir. Normal bir diyet günde 15 mg Fe içerir ve bunun %10'u barsaklardan aborbe edilebilir (Lee ve Okam, 2011). Gebelikte barsaklardan demir emilimi yaklaşık 3 kat artar (Goonewardene ve ark., 2012). İki değerlikli ferros demir, üç değerlikli ferrik demirden daha iyi aborbe edilir ve C vitamini Fe emilimini artırır (Lee ve Okam, 2011). Gebelikte Fe gereksinimi, 1. trimestirde 0.8 mg/gün'den, 3. trimestirde 7.5 mg/gün'e kadar yükselir (Milman, 2008). Eritrosit miktarındaki artış, fetoplasental ünitenin kendisi ve metabolik ihtiyacın artmasına bağlı olarak, gebelikte demir gereksinimini artar. Gebelik süresince ortalama demir gereksinimi 4.4 mg/gün düzeyindedir (Bothwell, 2000). Tüm gebelik boyunca ortalama demir gereksinimi 1240 mg'dır ve her bir gebelik yaklaşık 630 mg demir kaybına neden olur (Milman, 2008).

Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi gebelikte en sık rastlanılan medikal sorundur. Gebe populasyonda dünyadaki ortalama prevalansı %38.2 olarak bildirilmiştir (WHO, 2015). Az

gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran %52, gelişmiş ülkelerde ise % 20 dolaylarındadır (WHO, 2011). Hindistanda %88, Afrikada %50, Latin Amerikada %40, Avrupada % 19, Amerika Birleşik Devletlerinde %6 oranlarında gebe populasyonda demir eksikliği anemisi mevcuttur (WHO, 2011). Gebelik haftası ilerledikçe demir eksikliği anemisi oranları da artmaktadır; ABD'de yapılan çalışmada, birinci trimestirde %8, ikinci trimestirde %12 ve üçüncü trimestirde %34 oranlarında demir eksikliği anemisi bildirilmiştir (Mei ve ark., 2011). Dolayısıyla demir eksikliği anemisi gebe populasyon için önemli ve yaygın bir sorundur.

Demir eksikliği anemisi, asemptomatik demir eksiliğinden, semptomatik anemiye kadar bir spektrum oluşturur. Demir eksikliği, demir eksikliği anemisinden 2.5 kat daha sıktır ve anemi olmadan da doku gelişiminde sorunlara yol açabilir (Goonewardene ve ark., 2012). Demir eksikliğinde depo demir (serum ferritin düzeyi ile ölçülür) miktarı azalır, dolaşımdaki (serum transferin düzeyi ile ölçülür) ve fonksiyonel demir miktarları ise normal seviyelerdedir ve anemi yoktur. Demir eksikliği olan olgular vücudun ilave demir ihtiyacını karşılayacak depo demire sahip değildir. Depo demir düzeyleri azalmış kişilerde, Fe ihtiyacı artarsa dolaşımdaki demir de (transferin) azalmaya başlar ve eritrositlerde protoporfirin miktarı artar. Demir eksiliği anemisinde, depo (ferritin ↓), dolaşımdaki (transferin ↓) ve fonksiyonel demir miktarları azalır ve hemoglobin düzeyleri de düşerek, anemi ortaya çıkar (Pavord ve ark., 2012). Yeterli demir depolarına sahip olmayan kadınlarda gebelik, artan demir gereksinimi nedeniyle anemiye yol açar.

Tanı

Dünya Sağlık Örgütü, gebelikte anemi tanısı için gebeliğin herhangi bir döneminde hemoglobin değerinin 11 g/dl, hematokrit değerinin ise %33'ün altında olmasını kabul etmektedir (WHO,2001). Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 1989) ise tanı için, 1. ve 2. trimestirde hemoglobinin 11 gr/dl, hematokritin %33; 2. trimestir için ise hemoglobinin 10.5 gr/dl, hematokritin %32'nin altında olmasını önermektedir. Hemoglobin değerleri 10-10.9/dl hafif; 7-9.9 gr/dl orta; 4-6.9 gr/dl ağır; <4 gr/dl çok ağır anemi olarak tanımlanır (Galloway, 2003). Gebelikte saptanılan anemi % 80-95 oranında demir eksiliğine bağlıdır (Kozuma, 2009). Gebelikte anemi, demir eksikliği bulgularıyla (serum ferritin <15 μg/L, serum transferin resöptör ↓) birlikte ise demir eksikliği anemisi tanısı konulur (WHO, 2011).

Serum ferritin konsantrasyonu depo demir seviyesinin bir göstergesidir. Gebelikte yeterli demir alınımı olanlarda bile serum ferritin düzeyinlerinde düşüş söz konusudur (Pena-Rosas ve ark, 2015a). Gebelerde serum ferin düzeyinin 15 μg/L altında olması depo demir seviyelerinin azaldığının ve demir eksikliğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (WHO, 2011). Serum soluble transferin resöptör (sTfR) konsantrasyonu, vücudun total demir miktarıyla ters orantılıdır ve Fe eksikliği durumlarında azalır (Pena-Rosas ve ark, 2015a). Ancak sTfR ölçümünün teknik olarak zorluğu ve gebelikteki

standartlarının netleşmemiş olması nedeniyle demir eksikliği tanısında kullanımı sınırlıdır (WHO, 2014). Demir eksikliği tanısında, serum demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesi ölçümleri, diürnal değişimler göstermeleri, günlük diyet ve enfeksiyon gibi dış etkenlerden etkilenmeleri nedeniyle yeterince güvenilir değildir (Pavord ve ark., 2012). Hemoglobin ve serum ferritin düzeyleri demir takviyesi alan gebelerde tedavinin etkinliğini belirlemede kullanılan en etkili belirteçler olarak kabul edilemektedir (WHO/CDS, 2005). Demir eksikliği anemisinde, eritrosit parametrelerinden MCV < 80 fl (mikrositoz), MCHC <%30 ve MCH < 30 mg/L (hipokrom) dır (WHO, 2001). Demir eksikliğine bağlı anemilerde, 6 haftalık oral demir takviyesi sonrası Hb değerinde 1 gr/dl veya hematokrit miktarında ise %3 artışa neden olmalıdır (Goonewardene ve ark., 2012). Bu bulgu anemi nedeninin demir eksikliği olduğunu teyid için de kullanılabilir.

Olumsuz Etki ve Sonuçları

Demir eksikliği ile ilişkilendirilebilecek maternal ve obstetrik sonuçlar Tablo 2 de belirtildi (Rukuni ve ark.,2015). Demir eksikliği anemisi annede enfeksiyonlara karşı direncin düşmesi ve enfeksiyon riskinin artması (Ekiz ve ark.,2005), iş kapasitesi ve performansın düşmesi (Hass ve ark.,2001) ve postpartum duygulanım bozuklukları ve psiklojik sorunların artması (Beard ve ark.,2005) gibi maternal morbiditilere neden olabilir. Ayrıca özellikle az gelişmiş ülkelerde obstetrik kanama ve infeksiyonlara eşlik ederek maternal mortalitede de artışa yol açabilir (Khan ve ark., 2006).

Maternal aneminin erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişim kısıtlılığı gibi olumsuz obstetrik sonuçlar ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (Zhou ve ark., 1998; Levy ve ark.,2005; Ren ve ark.,2007), belirgin bir ilişkinin olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (Little ve ark.,2005; Zhang ve ark., 2009). Xiong ve ark'nın (2000) yaptıkları meta analizde, maternal aneminin erken doğum riskinde artışa neden olduğu, ancak düşük doğum ağırlığı ve small for gestational age (SGA) açısından anlamlı bir risk oluşturmadığı gösterildi. Sukrat ve ark. (2013) 20 çalışmayı değerlendirmeye aldıkları meta analizlerinde, birinci trimestirde maternal hemoglobin değerinin 11 gramın altında olmasının erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişim kısıtlılığı risklerini sırasıyla, 1.10 (%95 CI: 1.02–1.19), 1.17 (%95 CI: 1.03–1.32), ve 1.14 (%95 CI: 1.05–1.24) kat arttırdığını bildirdiler. Aynı meta analizde Hb değerinin 9 gramın altında olduğu olgularda erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişim kısıtlılığı risklerinin sırasıyla, 1.72 (%95 CI: 1.30–2.26), 2.14 (%95 CI: 1.57–2.91), ve 1.37 (%95 CI: 0.73–2.56) kat arttığı gösterildi. Maternal anemi ve SGA ilişkisinin değerlendirildiği diğer bir meta analizde, hafif ve orta derecede aneminin (Hb değeri 10-9 gram) SGA riskinde anlamı değişiklik oluşturmadığı ancak, maternal Hb değeri 9 gramın altında olan olgularda SGA riskinin %53 oranında arttığı (OR 1.53, CI:1-24-1.87) saptandı (Kozuki ve ark., 2012).

Anemik annelerden doğan bebeklerde yenidoğan ve çocukluk dönemlerinde demir eksikliği anemisi riskinde artış bildirilmiştir (Colomer ve ark., 1990). Ayrıca anemik annelerden doğan bebeklerin çocukluk dönemlerinde kognigtif, emasyonel gelişim bo-

Tablo 2 **Demir Eksikliği Anemisi ile Maternal ve Obstetrik Sonuçların İlişkisi**

Maternal Sonuçlar	Obsterik Sonuçlar
• Yüksek ilişkili Yok	Yüksek ilişkili Yok
• Orta derecede ilişkili Postpartum enfeksiyon Erken doğum (<37 hafta)	Orta Derecede İlişkili Düşük doğum ağırlığı
• Zayıf ilişkili Gebelikte enfeksiyon	Zayıf ilişkili İnfant Noromotor gelişim bozukluğu Neonatal mortalite Erken doğum (<34 hafta)
• Çok zayıf ilişki Kognigtif beceri azalma PROM Emasyonel bozukluk Postpartum depresyon Süt gelmemesi	Çok zayıf ilişki Ölü doğum

zuklukluklarına ve öğrenme zorluklukla rına uğradıklarına yönelik yayınlar da mevcuttur (Lozoff ve ark., 2006; Lukowski ve ark.,2010).

Proflaksi

Gebe kadınların büyük çoğunluğunda gebelikte artan demir gereksinimini karşılayacak reserv yoktur (Scholl, 2005). Danimarkada yapılan bir çalışmada, gebelerin ancak %14-20'sinin demir reservlerinin gebelikte ortaya çıkan ilave demir ihtiyacını karşılayabilecek düzeyde, 500 mg veya üzerinde olduğu saptanmıştır (Milman ve ark.,2000). Pena-Rosas ve ark. (2015a) Cochrane analizlerinde, gebelikte demir proflaksisi uygulamasının maternal anemi sıklığını %70 (RR:0.30; %95 CI 0.19- 0.46), demir eksikliğini ise %57 (RR 0.43; %9 CI 0.27 to 0.66) oranlarında azalttığı bildirildi. Aynı meta analizde, düşük doğum ağırlığı (RR 0.84; %95 CI 0.69 to 1.03) ve erken doğum (RR 0.93; %95 CI 0.84 to 1.03) oranlarının demir proflaksisi olan grupta daha az olduğu ancak bunun istatistiki anlamlılık kazanmadığı, neonatal ölüm ve konjenital anomali oranları arasında ise anlamlı farklar olmadığı bildirildi (Pena-Rosas ve ark., 2015a). Aralıklı oral demir proflaksisi (haftada 1 ile 3 kez) ile günlük alım arasında maternal ve fetal sonuçlar açı-

sından anlamlı fark olmadığı ve ancak aralıklı kullanımın yan etkilerinin daha az olduğu da bildirilmektedir (Pena-Rosas ve ark., 2015b).

WHO (2012) gebelere, demir eksikliği sıklığının %40'ın altında olduğu bölgelerde günde 30 mg; %40'ın üzerinde olduğu yüksek riskli populasyonlarda ise günde 60-100 mg oral demir takviyesini önermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde, Centers for Disease Contol (CDS,1989) 30mg/günde oral demir proflaksisi önermektedir. Avrupa Birliği Komiyon raporu (1993) gebelere demir takviyesi yapılmasını önermiştir. Avustralya, İsveç ve Danimarka'da gebelere demir proflaksisi önerilmektedir (Milman, 2008). İngiltere ve Norveçte gebelere rutin demir proflaksisi önerilmemekte, diyete yönelik önerilerde bulunulmaktadır (Milman, 2008). The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (2015) yılında yaptığı değerlendirmede, gebelikte rutin demir proflaksisinin maternal hematolojik parametrelerde iyileşmeye neden olduğunu ancak maternal ve gebelik sonuçları üzerine anlamlı etkisinin gösterilemediğini ve dolayısıyla gebelikte rutin demir proflaksisi uygulamasının yararının kanıtlanamadığını bildirmiştir.

Diyet; Besinler iki formda "heme" ve "nonheme" demir içerir. Heme demir, kırmız et, balık ve tavuk etinde bulunur. Nonheme demir ise sebze, meyva, tahıl ve süt ürünlerinde mevcuttur . Heme demir nonheme demire kıyasla daha yüksek oranda absorbe edilir (%15-35 vs %2-5)(Bothwell, 2010). Dolayısıyla et ürünlerinden elde edilen demir daha etkilidir ve vegeteryanlar demir eksikliği açısından riskli gruptur. Ayrıca demir takviyesi yapılmış ekmek ve tahıl ürünleri de demir için önemli kaynaktır. C vitamini özellikle nonheme demir emilimini arttırır (Ryan ve ark., 2010). Kahve, çay, gastrik asititenin azalması, kalsiyum ve fosfat demir emilimini azaltır (Ryan ve ark., 2010). Gebelere diyet kosunda bilgi verilmesi, demir içeriği zengin ürünler ve kullanımına yönelik tavsiyelerde bulunulması önerilmektedir (Pavord ve ark., 2012).

Tedavi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde kullanılan seçenekler; oral veya paranteral demir tedavisi, rekombinant eritropoetin kullanımı ile eritropoezin uyarılması ve kan transfüzyonudur (Breymann, 2015).

Demir eksikliği anemisinin tedavisinde ilk seçenek oral demir kullanımıdır. Oral demir kullanımında en önemli sorun %32'lere varan oranlarda gözlenen gastrointestinal yan etkileridir (Moore ve ark.,2011). Kabızlık, mide yanması, bulantı, dışkının koyulaşması gibi yan etkiler %30-40 oranlarında ilaç kullanımının bırakılmasına neden olabilmektedir (Breymann, 2015). Ortaya çıkan yan etkiler doz bağımlıdır ve genellikle 200 mg/gunde dozlardan daha yüksek dozlarda ortaya çıkar (Hidalgoa ve ark., 2013). Yan etkilerin oluştuğu durumlarda, doz azaltılmalı veya başka bir oral demir prepatına geçilmelidir. Gebelikte oral demir tedavisinde alışıla gelmiş uygulama her gün demir alınımı yönündedir. Ancak son yıllarda aralıklı (haftada 1 ile 3 gün) oral demir tedavisi yöntemi de uygulanmaktadır (Goonewardene ve ark.,2012). Barsak epitelindeki mukozal hücrelerin turnoverı 5 ile 6 gündür ve haftalık oral demir tedavisi ile hücreler

yenilendikten sonra demirin absorbsiyonu artmaktadır. Dolayısıyla aralıklı kullanım, her gün Fe alınımına benzer etkinliğe sahip olmakta, buna karşılık yan etkiler azalarak ilaç kullanımının etkinliği ise artmaktadır (Pena- Rosas ve ark., 2009).

Oral yol ile kullanılan demir tuzları Tablo 3'de gösterildi. Oral demir (II) tuzları, demir (II) sulfat, fumarat, suksinat ve glukonat formlarındadır. Bu formlar arasında etki ve yan etkiler açısından çok anlamlı farklar yoktur (Breymann, 2015). Tablet veya solusyon formlarında bulunurlar. Demir (III) tuzları oral yoldan etkili olmadıkları için kullanılmazlar. Demir (III)'ün düşük salınımlı polimaltoz kompleksi oral yoldan etkili nadir demir (III) preparatıdır. Bu formun demir (II) tuzlarına kıyasla daha az gastrointestinal yan etkisinin olduğu ve yemeklerle birlikte de alınabileceği bildirilmektedir (Ortiz ve ark., 2011). Demir eksikliği tedavisinde önerilen doz 100-200 mg /günde elementel demirdir (Pavord ve ark., 2012). Tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra hemoglobin miktarı en az 1 gr artmalıdır.

Paranteral demir uygulanımı, ağır anemi, hızlı tedavi gereksiniminin olduğu durumlar, oral tedavinin etkisiz kaldığı veya yan etkilerinden dolayı kullanılamadığı koşullar veya eritropoetin uyarıcı ajanlar ile birlikte kullanımın (rhEPO gibi) gerektiği olgularda tercih edilir (Breymann ve ark., 2010). Paranteral demir preperatları Tablo 3'de belirtilmiştir. Başlıca altı formda parenteral demir bulunur; demir sukroz, ferrik glukonat, ferrik karboksimaltoz, demir izomaltosid-1000, ferumoxytol, ve demir dextran (düşük moleküler ağırlıklı form). Paranteral demir formlarında, ortada demir tuzu içeren bir çekirdek karbonhidrat bir kılıf ile sarılıdır, bu kompleks yapı retiküloendotelyal sistem tarafından işlenerek demir açığa çıkarılır ve dolaşıma verilir. Paranteral

Tablo 3 **Oral ve Paranteral Demir Preparatları**

Form	Doz tablet	Elementel demir
Oral		
Ferros fumarat	200 mg	65 mg
Ferros glukonat	300 mg	35 mg
Ferros sulfat ($7H_2O$)	300 mg	60 mg
Ferros sulfat ($1H_2O$)	200 mg	60 mg
Paranteral		
Sodyum ferric glukonat		12.5 mg/ml
Demir dextran (LMW)		50 mg/ml
Demir sucrose		20 mg/ml
Ferumoxytol		30 mg/ml
Demir carboxymaltose		50 mg/ml
Demir polymaltose		100 mg/ml

kullanım barsaktan emilim ve protein bağlanımını bypass ettiği için dolaşımda serbest demir miktarının artmasına neden olur. Serbest demir toksik bir ajandır, oksidatif bir maddedir ve doku hasarına yol açan serbest radikallerin oluşmasına neden olur (Breymann, 2015). Dolayısıyla paranteral uygulanım öncesi kişinin demir durumu mutlaka bilinmeli ve aşırı yükleme yapılmamalıdır. Formlar arasında etki açısından anlamlı farklar gösterilmemiştir (Breymann, 2015). Paranteral demir uygulmaları, oral tedaviye kıyasla demir eksikliğinin tedavisinde daha etkilidir (Van Wyck ve ark., 2007; Breymann, 2015).

Tarama

Organizasyonların gebelikte demir eksikliği anemisi taraması ile ilgili önerileri Tablo 4'de gösterildi. Genel anlamda anemi taraması önerilmektedir. Gebelikte demir eksikliği prensip olarak belirlenebilir, tedavi edilebilir ve proflaksi ile önlenebilir bir sorundur. Ancak toplum sağlığı açısından sistematik tarama ve tedavinin maternal ve obsterik yararları kanıta dayalı tıp açısından özellikle son yıllarda tartışılmaktadır. Pena-Rosas ve ark. (2015) yaptığı Cochrane analizinde, maternal ve obstetrik klinik sonuçlar açısından demir eksikliği proflaksisinin anlamlı yararlar sağladığı kanıtlanamamıştır. USPSTF,

Tablo 4 Organizasyonların Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi Taraması ile İlgili Önerileri

Organizasyon	Tarama	Proflaksi
CDC, 1998	1.,2.,3. trimestir	Önerilir
WHO, 2001	1. ve 3. trimestir	Önerilir
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2007	1. vizit ve 28. hafta	Önerilmez
National Institute for Health and Care Excellence Clinical, 2008	1. vizit ve 28. hafta	Önerilmez
RANZCOG, 2009	1. ve 3. trimestir	Önerilir
The Institute of Medicine, 2011	1. ve 3. trimestir	Önerilir
Committee for Standards in Haematology, 2012	1. visit ve 28 hafta	Önerilmez
American Academy of Family Physicians, 2015	Öneri yok, yetersiz kanıt	Öneri yok
USPSTF, 2015	Öneri yok, yetersiz kanıt	Öneri yok

(2015) yaptığı meta analizde, gebelikte rutin demir proflaksisinin maternal ve gebelik sonuçları üzerine anlamlı etkisinin gösterilemediğini bildirmiştir. Dolayısıyla tarama ve sonrasında uygulanacak tedavi veya proflaksinin yararları kesin olarak ortaya konamamıştır. Buradan hareketle USPTF gebelikte rutin anemi taraması konusunda yorumda bulunmamaktadır (U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement, 2015). Ancak demir eksikliğinin gebelikte yaygın bir sorun olduğu, gebeliğin demir gereksinimini arttırdığı ve tarama metodunun basit, zarasız ve rutin uygulanan bir test olması, ayrıca uygulanacak tedavinin de yararları olabileceğine yönelik çalışmaların da bulunması nedenleriyle genel yaklaşım gebelikte demir eksikliğinin taranması yönündedir (CDS, 1998; WHO, 2001; RCOG, 2007; RANZCOG, 2009; IUM, 2011).

- Tarama metodu; Serum hemoglobin ölçümü taramada kullanılması önerilen ilk hematolojik parametredir (Pavord ve ark., 2012). Gebeliğin herhangi bir döneminde hemoglobin değerinin 11 g/dl, hematokrit değerinin ise %33'ün altında olması demir eksikliği anemisi olarak kabul etmektedir (WHO,2001). Birinci ve üçüncü trimestirde hemoglobinin 11 gr/dl, hematokritin %33; ikinci trimestir için ise hemoglobinin 10.5 gr/dl, hematokritin %32'nin altında olmasını önerenler de vardır (CDS,1989). Serum ferritin düzeyinin 15 μg/L altında olması demir depolarının azaldığını gösterir (Pavord ve ark., 2012). Gebelikte serum ferrintin düzeylerinde değişiklikler olması nedeniyle, birincil olarak taramada kullanılması önerilmemektedir (Pavord ve ark., 2012). Serum ferritin düzeylerine bakılma endikasyonları Tablo 5'de belirtildi. İlk gebelik muayenesi ve 28. hafta dolaylarında bir kere daha hemoglobin ölçümünün tekrarlanması yönünde tarama önerilmektedir (Pavord ve ark., 2012). Demir eksikliği anemisi tanısı alarak demir tedavisi başlanılan olgularda 2 ile 3 hafta sonra tedavinin etkinliğini göstermek amacıyla kan sayımının tekrarı önerillir (Pavord ve ark., 2012).

Tablo 5 Serum Ferritin Düzeylerine Bakılma Endikasyonları

Anemik gebelerde
Bilinen hemolobinopati
Paranteral demir tedavisi öncesi
Anemik olmayan gebeler
Anemi öyküsü
Multiparite (>3)
1 yıldan kısa süreli gebelik öykü
Ergen gebelik
Vejeteryan
Kanama riski yüksek gebelik

- Taramanın Olumsuz Etkileri: Yalnış-pozitif sonuçlar, anksiyete ve maliyet başlıca olumsuz etkileri olabilir. Demir tedavisinin ise başlıca gastrointestinal sistemi ilgilendiren yan etkileri mevcuttur. Ancak genel anlamda taramanın ciddi önemli bir olumsuz etkisi mevcut değildir (Rukuni ve ark., 2015).

Kaynaklar

Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG (2009) Pregnancy and Laboratory Studies A Reference Table for Clinicians. Obstet Gynecol, 114:1326–31.

American Academy of Family Physicians. (2015) Clinical preventive service recommendation: iron deficiency anemia. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians; 2015

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2008) ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. Obstet Gynecol, 112:201-7

Beard JL, Hendricks MK, Perez EM ve ark. (2005) Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. J Nutr, 135, 267-272.

Bothwell TH (2000) Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr, 72:257S–264S

Breymann C (2015) Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Semin Hematol, 52:339–347

Breymann C, Honegger C, Holzgreve W ve ark. (2010) Diagnosis and treatment of iron deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. Arch Gynecol Obstet, 282:577-80.

Centers for Disease Control (CDC) (1989) criteria for anemia in children and childbearing-aged women. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 38:400–404.

Commission of the European Communities (1993) Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food. Directorate General Industry 31st series 180-1

Ekiz E, Agaoglu L, Karakas Z ve ark. (2005) The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. The Hematology Journal, 5: 579–583.

Galloway R (2003) Anemia prevention and control: what works. USAID, World Bank, PAHO/WHO, Micronutrient Initiative, FAO, and UNICEF;2003.

Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. (2012) Anaemia in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 26: 3–24

Haas, JD, Brownlie T (2001) Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. J Nutr, 131: 676S-690S.

Hidalgoa M, Castelo-Branco C, Palacios ve ark. (2013) Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Curr Med Res Opin, 29:291-303.

Institute of Medicine. (2011) Clinical Preventive Services for Women: Closing the Gaps. Washington, DC: National Academies Pr

Kaur S, Khanz S, Nigam A. (2014) Hematological profile and pregnancy: a review. Int J Adv Med, 1:68-70

Khan KS, Wojdyla D, Say L ve ark. (2006) WHO analysis of causes of maternal deaths: a systematic review. Lancet, 367: 1066–1074

Kozuki N, Lee AC, Katz J. (2012) Moderate to Severe, but Not Mild, Maternal Anemia Is Associated with Increased Risk of Small-for-Gestational-Age Outcomes. J Nutr, 142: 358–362

Kozuma S (2009). Approaches to Anemia in Pregnancy JMAJ, 52: 214–218

Lee A ve Okam M. (2011) Anemia in pregnancy. Hematol Oncol Clin N Am, 25:241-59.

Levy A, Fraser D, Katz M ve ark. (2005) Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 122:182– 186

Little MP, Brocard P, Elliott P ve ark (2005) Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: a Londonbased cohort study, Am J Obstet Gynecol, 193: 220–226

Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC ve ark. (2015) Iron deficiency anaemia. www.the lancet.com Published online August 25, 2015 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0

Lozoff B, Beard J, Connor J ve ark. (2006) Long –lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr Rev, 64: S 34–S 43.

Lukowski AF, Koss M, Burden MJ ve ark. (2010) Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long – term deficits in executive function and recognition memory. Nutr Neurosci, 13: 54–70.

Mei Z, Cogswell ME, Looker AC ve ark. (2011) Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. Am J Clin Nutr, 93:1312–20

Milman N (2008) Prepartum anaemia: prevention and treatment Ann Hematol, 87:949–959

Milman N, Byg KE, Ovesen L (2000) Iron status in Danes updated 1994. II. Prevalence of iron deficiency and iron overload on 1319 women aged 40–70 years. Influence of blood donation, alcohol intake, and iron supplementation. Ann Hematol, 79:612– 621

Moore RA, Gaskell H, Rose P ve ark. (2011) Meta-analysis of effi cacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. BMC Blood Disord, 11: 4.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2008) Clinical Guideline 62, Antenatal Care: routine care for the healthy pregnant woman.National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press. 2008. ISBN-13: 978-1-904752-46-2.

Ortiz R,Toblli J,Romero J, ve ark. (2011) Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia:a multicenter, randomized, controlled study. Matern Fetal Neonat Med, 24:1-6.

Pavord S, Myers B, Robinson S ve ark. (2012) UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol, 156:588–600

Pena-Rosas JP ve Viteri FE. (2009) Effects and safety of preventive oral iron or ironş folic acid supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, Issue 4

Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN ve ark.(2015a) Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database of Syst Rev, Issue 7.

Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H ve ark (2015b) Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database of Syst Rev, Issue 10.

Ramsay M. (2010) Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium. In: Sue Pavord, Beverley Hunt, eds. Obstetric Hematology Manual. London: Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust and King's College; 3-12.

Ren A, Wang J, R. Ye RW ve ark. (2007) Low firsttrimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. Int J Obstet Gynecol, 98:124–128

Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)(2009) College Statement: Pre-pregnancy Counselling and Routine Antenatal Assessment in the Absence of Pregnancy Complications (C-Obs-3) In. Edited by Gynaecologists TRAaNZCoOa. Melbourne, Australia

Royal College of Obstericians and Gynaecologists (RCOG) (2007) Blood Transfusions in Obstetrics Green-top 47.

Rukuni R, Knight M, Murphy MF ve ark. (2015) Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. BMC Pregnancy and Childbirth 15:269

Ryan K, Bain B, Worthington D (2010) Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. Br J Hematol, 149: 35–49.

Scholl TO.(2005) Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. Am J Clin Nutr. 81:1218S-1222S

Sukrat B, Wilasrusmee C, Siribumrungwong B ve ark. (2013) Hemoglobin Concentration and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. BioMed Research International Article ID 769057, 9 pages

Townsley DM.(2013) Hematologic Complications of Pregnancy. Semin Hematol, 50: 222–231.

U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (2015). Screening for Iron Deficiency Anemia and Iron Supplementation in Pregnant Women to Improve Maternal Health and Birth Outcomes. Ann Intern Med.163:529-536.

Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH ve ark. (2007) Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 110: 267–78.

WHO. (2001) Iron deficiency anaemia. Assessment prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.

WHO (2011) World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System April 29

WHO (2012) World Health Organization. Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva

WHO (2014) World Health Organization. Serum transferrin receptor levels for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System

WHO (2015) World Health Organization. Global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization

WHO/CDC (2005) World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the iron status of populations. Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. Geneva, Switzerland: World Health Organization and Centers for Disease Control and Prevention, 1–30.

Xiong X, Buekens P, Alexander S ve ark. (2000) Anemia during pregnancy and birth outcome: ametaanalysis, Am J Perinat, 17:137–146

Zhang Q, Ananth CV, Li Z ve ark (2009) Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study. Int J Epidemol, 38:1380–1389

Zhou LM,Yang WW, Hua ZJ ve ark.(1998) Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to pretermbirth and lowbirthweight in Shanghai, China. Am J Epidemol, 148:998–1006

Bölüm

3

KAN GRUBU VE ANTİKOR TARAMASI - FETUS VE YENİDOĞANIN HEMOLİTİK HASTALIĞI

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Kan Grupları - Antijen ve Antikorları

Kan grupları, eritrosit membranında bulunan kan grubu antijenlerine göre belirlenir. Bu antijenler protein, karbonhidrat, glikoprotein veya glikolipid yapısındadır. Kan gruplarını oluşturan antijenik yapılar eritrosit fonksiyonlarında rol alan membran taşıyıcıları, resöptörler, enzimler ve eritrosit iskeletini oluşturan proteinler olarak işlev görmektedir (Klein ve Anstee, 2014a). Kan grubu antijenlerinin önemli bir kısmı eritrosit dışı hücrelerde ve dokularda da bulunur. Tek bir gen lokusu veya iki veya daha fazla yakın ilişkili homolog gen tarafından kodlanan antijenler bir araya getirilerek kan grubu sistemleri oluşturulmuştur (Logdberg ve ark.,2011). Eritrositlerde 300 den fazla kan grubu antijeni vardır ve bunlar 33 farklı kan grubu sistemini oluşturur (Tablo 1) (Westhoff ve ark.,2013). Kan grubu antijenlerinin çoğunun genetik lokalizasyonları bilinmekte ve günümüzde DNA analizi ile belirlenebilmektedir (Logdberg ve ark.,2011).

ABO kan grubu sistemi; Kan transfüzyonu ve organ transplantasyonunda en etkili kan grubu sistemidir (Stussi ve ark.,2006). ABO uyumsuz kan transfüzyonu akut intravasküler hemoliz, böbrek yetmezliği ve ölüme; doku veya organ transplantasyonu ise organ reddine yol açar. ABO kan grubu belirlenmesi ve uyumu kan transfüzyonu için olmazsa olmaz bir koşuldur. Bu sistemde eritrosit yüzeyinde A veya B antijeninin varlığına bağlı olarak 4 temel kan grubu vardır; A,B,AB ve O. A ve B antijenlerine karşı oluşan antikorlar (anti-A ve anti-B) bahsi geçen antijenleri içermeyen bireylerin serumlarında mevcuttur. Örneğin A antijeni içermeyen kişilerin serumunda (B veya O kan grubunda olan) anti-A antikoru bulunur. Bu antikorlar doğum sonrası üretilmeye başlanır, 5-10 yaşlarında tepe yapar ve 50 yaş sonrasında da azalır (Klein ve Anstee, 2014a). Dolayısla kişiler doğuştan itibaren kendilerinde bulunmayan A ve B antijenine karşı antikora sahiptir. Antikorlar çoğunlukla Ig M yapısındadır ve kompleman aktivasyonuna yol açar (Quinley, 2012). ABO kan grubu uyumsuz anne ve fetus söz konusu olduğunda ABO antikorları fetus ve yenidoğanda anlamlı bir hemolize (Fetus ve Yenido-

Tablo 1 Eritrositlerde Kan Grubu Sistemleri ve Antijenleri

Sistem İsmi	Sembol	Gen adı	Kromozom
ABO	ABO	ABO	9q34.2
MNS	MNS	GYPA, GYPB, GYPE	4q31.21
P1PK	P1PK	A4GALT	22q13.2
Rh	RH	RHD, RHCE	1p36.11
Lutheran	LU	LU	19q13.32
Kell	KEL	KEL	7q34
Lewis	LE	FUT3	19p13.3
Duffy	FY	DARC	1q23.2
Kidd	JK	SLC14A1	18q12.3
Diego	DI	SLC4A1	17q21.31
Yt	YT	ACHE	7q22.1
Xg	XG	XG, MIC2	Xp22.33
Scianna	SC	ERAMP	1p34.2
Dombrock	Do	ART4	12p12.3
Colton	CO	AQP1	7p14.3
Landsteiner–Wiener	LW	ICAM4	19p13.2
Chido/Rodgers	CH/RG	C4A, C4B	6p21.3
H	H	FUT1	19q13.33
Kx	XK	XK	Xp21.1
Gerbich	GE	GYPC	2q14.3
Cromer	CROM	CD55	1q32.2
Knops	KN	CR1	1q32.2
Indian	IN	CD44	11p13
Ok	OK	GSG 1	9p13.3
Raph	RAPH	CD151	11p15.5
John Milton Hagen	JMH	SEMA7A	15q24.1
I	I	GCNT2	6p24.2
Globoside	GLOB	B3GALT3	3q26.1
Gill	GIL	AQP3	9p13.3
Rh-associated glycoprotein	RHAG	RHAG	6p21-qter
FORS	FORS	GBGT1	9q34.13
JR	JR	ABCG2	4q22
LAN	LAN	ABCB6	2q36

ğanın Hemolitik Hastalığı (FYHH)) neden olmaz. Bunun nedenleri; antikorların büyük bir çoğunluğun IgM yapısında olup, plasentadan geçmemesi, fetal eritrositlerde ABO antijenitesinin yeterince gelişmemiş olması ve eritrosit dışındaki fetal dokularda bulunan ABO antijenik yapıların da antikorların hedefi olmasıdır (Klein ve Anstee, 2014a).

Rh kan grubu sistemi; Rh kan grubu sistemi eritrosit yüzeyinde bulunan 50 farklı antijenik yapıdan oluşan kompleks ve ileri derecede immünojenik bir oluşumdur (Westhoff ve ark.,2013). Başlıca antijenler D,C,c,E ve e dir. D içlerinde açık ara en immünojenik olan antijendir ve bu nedenle çoğunlukla Rh negatiflik, RhD negatiflik anlamında kullanılmaktadır. Antijenik yapılar birinci kromozomda bulunan yakın ilişkili iki gen (RHD ve RHCE genleri) tarafından kodlanmaktadır. RHD, D antijenini, RHCE ise C ve E antijenlerini (cc, Ce, CE) kodlar. RhD antijeni otozomal dominant özellik taşır, homozigot veya heterozigot RhD-pozitif olunabilir. RhD-negatiflik ise homozigot olmayı gerektirir ve sıklığı beyaz ırkta %15-17, siyah ırkta %3-5 ve sarı ırkta %1'den daha azdır (Westhoff ve ark.,2013). D antijeni ileri derecede immünojenik bir protein olduğundan, RhD negatif bir kişi RhD pozitif eritrositler ile karşılaşırsa çok yüksek oranda (%90 üzeri) Rh D antikorların (anti-D) oluşmasına neden olur (de Haas ve ark.,2015). Rh D negatif bir anne, fetomaternal transfüzyon nedeniyle RhD pozitif eritrositler ile karşılaşırsa 6 da 1 oranında immünize olur (de Haas ve ark.,2015). Anti-D, FYHH'nın en önde gelen nedenidir.

Kan Grubu Antikorları: "Doğal antikorlar" eritrositler ile karşılaşma sonrası değil, çeşitli mikroorganizmalar ile özelikle gastrointestinal kanal veya diğer mukozal yüzeylerden temas sonrası ortaya çıkan antikorlardır (anti-A, -B,-M, -P, -Pk, -P1, -Lea, -Leb, -I, -IH) (Westhoff ve ark.,2013). Bu antikorlar doğumdan itibaren doğal olarak kişilerin serumlarında mevcuttur. Çoğunlukla Ig M tipi olan bu antikorlar 37° C'de direk olarak eritrositlerin aglütinasyonuna yol açabilirler. Buna karşılık eritrositler ile karşılaşma sonrası ortaya çıkan ve Rh, Kell, Kidd ve Duffy gibi kan grubu sistemleri antijenlerine karşı oluşan antikorlar ise Ig G yapısındadır. Anti-D anikoru, antijen ile karşılaşma sonrası yaklaşık 5 ile 15 hafta sonra maternal serumda saptanır düzeye gelmektedir (Gunson ve ark.,1976). Ig G yapısında olan kan grubu antikorlarının tamamı plasentadan geçme yeteneğine sahip olduğundan potansiyel olarak FYHH oluşturma riskine sahiptir. Anti-D, -c, -E, -e, -C, -K , -k ve -Fya antikorları FYHH yol açabilen başlıca eritrosit antikorlarıdır (de Haas ve ark.,2015).

Fetus ve Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı (FYHH)

FYHH tedavi edilmez ise ciddi perinatal mortalite ve morbidite ve uzun dönemde sekellere neden olabilecek bir sorundur (Klein ve Anstee, 2014b). Eritrosit antijenlerine karşı IgG grubundan maternal alloantikorların plasentadan geçerek fetal eritrositleri yıkıma uğratması sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. FYHH neden olabilen kan

grubu antijenleri Tablo 2'de belirtildi. RhD antijenine karşı gelişen alloimmünizasyon ağır FYHH yol açan en önde gelen nedendir (Klein ve Anstee, 2014b). Yaygın anti-D immunglobulin (Ig) kullanımına rağmen 1000 RhD negatif gebenin 1-3'ünde FYHH oluşmaktadır (Avent, 2014). RhD dışında diğer eritrosit antijenlerine karşı ortaya çıkan alloimmünizasyon sonucu FYHH görülme sıklığı ise yaklaşık 500 gebelikte 1 olarak bildirilmektedir ve fakat bu olguların çoğunda ağır hastalık gelişme riski düşüktür (de Haas ve ark.,2015). İsveçte yapılan ve 1 milyondan fazla gebenin ulusal veri değerlendirilmesinde, anti-D anikoru sıklığı 14.1/10 000, anti-D dışındaki antikorların sıklığı ise 76.8/ 10 000 gebe olarak bildirilmiştir (Lee ve ark., 2011).

Tablo 2 Yenidoğan ve Fetusun Hemolitik Hastalığına Neden Olabilen Kan Grubu Antijenleri

Kan Grubu	Risk	Ağırlık	Antijen + (%)
ABO	Düşük	Hafif	
Rh			
D	Yüksek	Ağır, Orta	85
c	Yüksek	Ağır, Orta	80
E	Orta	Nadir ağır, Çoğunlukla Orta	29
Diğer Rh Ag	Orta	Nadir ağır, Çoğunlukla orta	
Kell			
K	Yüksek	Ağır, Orta	9
Diğer K Ag	Orta	Nadir ağır, Çoğunlukla hafif	
Duffy			
Fya/Fyb	Orta	Hafif	66/83
Kidd			
Jka/Jkb	Düşük	Hafif	77/74
MNS			
M, N, S, s	Düşük	Hafif, Çok nadir ağır	78/70/52/89
Diego			
D1, Di	Düşük	Hafif, Çok nadir ağır	
I, Le, P1, Lu, Yt	Risk yok	Fetal eritrositlerde ekspresyon çok düşük	
Diğer Antijenler	Çok düşük	Hafif, Çok nadiren ağır	

Ağır; Intrauterin transfüzyon gereksinimi,
Hafif, Orta: Doğum sonrası tedavi, çounlukla fototerapi yeterli
Yüksek risk: >%50, orta risk: >%10–50, düşük risk: %1–10, çok düşük: <%1

Fetal hidropsa yol açan, intrauterin transfüzyon gereksinimi gösteren ağır FYHH gelişme riski alloantikorun sınıfına, etkinliğine ve sözkonusu kan grubu antijeninin fetal eritrositlerde ve diğer fetal dokularda bulunma oranına bağlıdır (Dajak ve ark.,2011). Anti- RhD fetal mortalite ve morbidite riski en yüksek olan antikordur (de Haas ve ark.,2015). Anti-RhD dışında diğer antikorlarda ağır hastalık oluşturabilir. Hollanda'da 298 000 gebenin değerlendirildiği çalışmada, antijen-pozitif fetusa sahip olup immünize olan gebelerden, anti-K'sı pozitif olanların %26'sı, anti-Rhc'si pozitif olanların %10'u ve anti-RhE'si pozitif olanların %2'sinde ağır FYHH yol açtığı bildirilmiştir (Koelewijn ve ark.,2008). Literatürde olgu bildirimleri olarak farklı eritrosit antijenlerinin neden olduğu ağır FYHH'lıkları bildirilmiştir, ancak bunların genel populasyondaki önemleri çok sınırlıdır (de Haas ve ark.,2015).

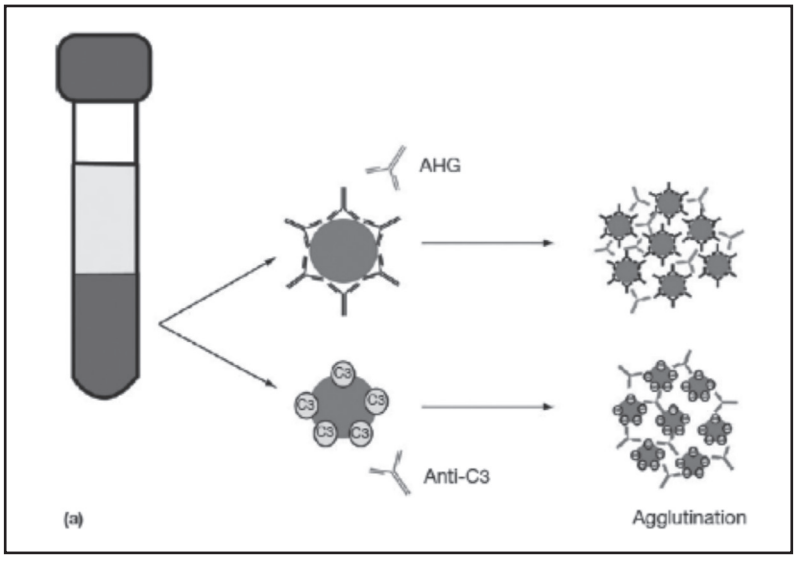
Fizyopatoloji: Anne kendinde mevcut olmayan eritrosit antijeni ile uyumsuz kan transfüzyonu veya mevcut veya önceki gebeliklerindeki fetomaternal kanama (FMH) sonucu fetal eritrositlerin maternal dolaşıma geçmesi yoluyla karşılaşır. FMH miktarı gebeliklerin %75-80'ninde 0.1ml'den az, %1'inde 2.5ml'den, %0.25'inde ise 30 ml'den fazladır (Liley ve ark.,2015). Gebelerin 1., 2. ve 3. trimestirde sırasıyla %7, %16 ve %29'unda fetomaternal kanama saptanmıştır (Filbey ve ark.,1996). Annenin yabancı antijene karşı antikor oluşturmasına alloimmünizasyon denir. Anne dolaşımında alloantikor varlığı immünize olduğunu gösterir. RhD negatif gebelerin yaklaşık %16'sı RhD-pozitif bir bebek doğumu sonrası immünize olur (Liley ve ark.,2015). Spontan abortus sonrası %3.5, dış gebelik sonrası ise %1 oranında immünizasyon riski vardır (Castro ve Hobel, 2016). İmmünize olan gebelerin yaklaşık yarısının serumunda doğum sonrası 6 ay içinde anti-D Ig saptanır hale gelir ve ikinci gebelikte antijen ile tekrar karşılaşmaya bağlı hızlı antikor artışı (sekonder cevap) gözlenir (Woodrow, 1970). RhD negatif bir gebenin ikinci gebeliğinde 28. gebelik haftasından önce anti-D saptanması çok büyük olasılıkla ilk gebelik sonrası immünize olduğunun belirtisidir (Qureshi ve ark.,2014). RhD negatif gebelerin %25-30'u immünize olmazlar (nonresponder) (Liley ve ark., 2015).

Fetus immünize olunan antijen açısından pozitif ise, anne dolaşımında bulunan Ig G sınıfı antikorlar plasentadan fetusa geçerek fetal eritrositlerde yıkıma ve anemiye neden olur. Ig G tipi antikorlar inkomplet antikorlar olduğundan fetal eritrositleri direk yıkıma uğratamaz ancak işaretlerler. İşaretlenmiş eritrositler de fetusun retikuloendotelyel sisteminden, özellikle de dalaktan geçerken sekestre edilir ve hemolize olurlar. Dolayısıyla ortaya çıkan hemoliz ektravasküler hemolizdir. Bunun klinik anlamı da hemolizin oluşabilmesi için fetal dalağın olgunlaşmasının gerekliliği ve dolayısıyla fetal aneminin en erken 16-18 gebelik haftasından önce oluşmamasıdır (Castro ve Hobel, 2016). Ancak, Kell ve MNSs sistemi antijenlerine karşı oluşan alloantikorlar fetal eritrositler dışında eritroid kök hücrelerinde de yıkıma neden olduklarından daha erken ve eritroblastosis oluşmadan fetal anemi oluşturabilir (Moise, 2014). Fetus, anemiye cevap olarak eritrosit yapımını artırır ve dolaşımı hızlandırır (hiperdinamik dolaşım). Karaciğer eritroid organ haline döner, sinüsoidler eritroid hücreler ile tıkanır, fetal asit

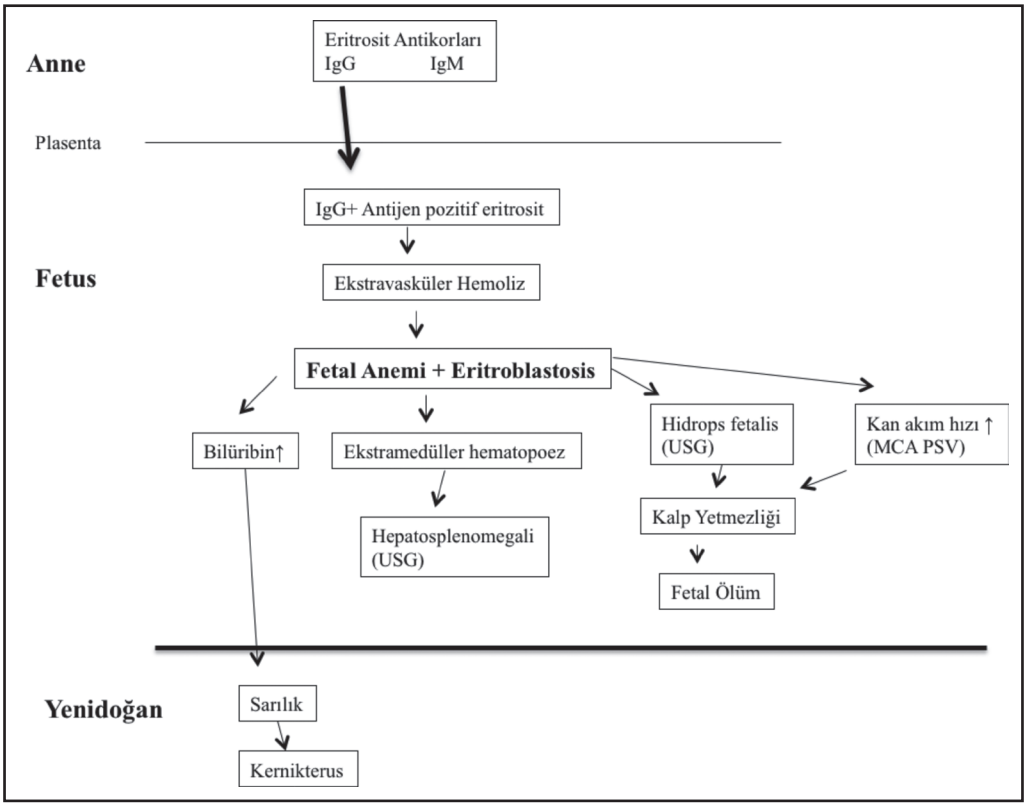
gelişir. Hiperdinamik dolaşım fetal kalp yetmezliği ve fetal hidrops gelişimine neden olur. Fetal eritrositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan bilürübin intrauterin yaşamda anne tarafından temizlenir. Ancak doğum sonrası annenin hemadiyaliz etkisi ortadan kalkınca yenidoğan bilüribini temizleyemez ve ortaya çıkan hiperbilüribinemi, Kern ikterus tablosununun ortaya çıkmasına neden olabilir (Şekil 1). FYHH olgularının yaklaşık yarısında tablo hafiftir, direk Coombs testi müsbettir, yenidoğanda anemi tablosu yoktur. Olguların %25'inde orta derecede hastalık tablosu vardır; yenidoğan anemiktir, hiperbilüribinemi vardır, yenidoğanda fototerapi veya ekschange transfüzyon gereksinimi ortaya çıkabilir. Olguların %25'inde ortaya çıkan ağır hastalık tablosunda ise fetal hidrops gelişir ve intrauterin tedavi edilmezler ise fetus kaybedilir (Moise, 2014). Hidrops gelişen olguların yaklaşık yarısında, 18 ile 34 gebelik haftaları arasında fetal hidrops bulguları ortaya çıkar (Castro ve Hobel,2016).

Alloimmünize Gebeliklerin Labaratuar Değerlendirmesi

- *Antikor Tespiti:* Doğal olarak mevcut anti-A ve anti-B antikorları dışındaki eritrosit antijenlerine karşı oluşan antikorların tamamına "beklenmeyen (unexpected) antikorlar" adı verilir. Bir gebenin eritrosit antikorlarına sahip olması alloimünize olduğunun göstergesidir. RhD dışında anti-Rh (C), anti-Rh (c), anti- Rh (E), anti-Rh (e) anti-Kell, anti-Duffy ve anti-Kidd antikorları da FYHH yol açabilir (Moise, 2014). Genel populasyonda beklenmeyen antikor sıklığı %0.3-2 arasında değişmektedir (Shin,2013). Gebe populasyonda eritrosit antikorlarının saptanmasına yönelik araş-



Şekil 1. Indirek Coombs testi (indirek aglütinasyon test (IAT) testi.
AHG: Antihuman globulin (anti-IgG)



Şekil 2. Yenidoğan ve Fetusun Hemolitik Hastalığı.

tırmaya "antenatal antikor taranması" adı verilir. Indirek Coombs testi (indirek aglütinasyon test (IAT)) gebe serumunda eritrosit antikorlarının varlığını tepit etmek için kullanılır (Sekil 2). Indirek Coombs testi bir agglütinasyon testidir. Antijen olarak O kan grubundan ve önemli eritrosit antijenlerini içeren tarama hücre süspansiyonları kullanılır. Tarama hücre örneklerinden en az birinde D, C, E, c, e, M N, S, s, P, Le^a, Le^b, K, k, Fy^a, Fy^b ve Jk^b eritrosit antijenleri mevcuttur. Tarama hücreleri anne serumu ile karıştırılır. Anne serumu eritrosit antikoru içeriyorsa, tarama hücresi yüzeyindeki kendisine karşılık gelen eritrosit antijeni ile birleşir. Ig G tipi antikorlar komplet antikorlar olduğundan, eritrositlerde kendi başlarına aglütasyona neden olamazlar. Ortama antihumanglobulin (anti-IgG, Coombs reagantı) eklenir, anti Ig-G eritrosit yüzeylerindeki alloantikorlar (Ig-G'ler) arasında köprü kurarak agglütasyona yol açar. Dolayısıyla agglütünasyon olması annenin eritrosit antikorlarına sahip olduğunu (immunize olduğunu) gösterir. Test pozitif ise, spesifik antikorun tipi farklı antijenleri içiren eritrosit reagentları (genellikle 10 adet) kullanılarak belirlenebilir. IgG antikorları 37 °C'de en etkindir ve negatif elektrik potansiyeline sahiptir (Nance, 2015). Ortama eklenen ve eritrosit membranının negatif potansiyelini azaltan low io-

nic strength solution (LISS), albumin polyethylene glycol (PEG) ve proteolitik enzimler agglütinasyonu artırarak testin etkinliğini artırır (Nance, 2015). Indirek Coombs testi manuel, agglütinasyonun gözle tespiti ve serumu dilüe ederek antikor titrasyonu yaparak veya otoanalizer ile yapılabilir. Genel olarak obstetrik öykü iyi ise manuel olarak titrayonun ≤ 1:16 - 1:32 veya otoanalizer ile <15 IU/mL olması ağır hemolitik hastalığı dışlar (Nicolaides ve Rodeck, 1992; Moise ve Argoti, 2012; Zwingerman ve ark.,2015). D dışı alloantikorlar için sınır değer 1:32 olarak kabul edilmekte ancak anti-K için 1:8 titrasyon önerilmektedir (Moise, 2005; de Haas ve ark.,2015). Otoanalizer ile antikor düzeyi 4-6 IU/ml üzerinde olan immünize gebeliklerin perinatoloji uzmanlarınca takibi önerilmektedir (Gooch ve ark.,2007;Walsh ve ark.,2014).

- *Cell free fetal DNA (cffDNA)*; Maternal kanda cffDNA teknolojisindeki gelişmeler fetal kan grubununun nonivaziv olarak belirlenmesine olanak sağladı (Ferrari ve ark.,2015). Bu yöntem ile fetal RhD pozitif veya negatifliği %99.5-99.8 sensitivite ve %94.0-99.5 spesivite ile belirlenebilmektedir (Legler ve ark.,2007). Maternal kandan RhD dışında C,c,E,e,K gibi diğer fetal eritrosit antijenleri de çok yüksek etkinlikle (%100'e yaklaşan) belirlenmektedir (Everett ve Chıtty, 2015). Moleküler fetal kan grubu tespiti, FYHH yönetiminde önemli olanaklar sağladı. RhD-negatif gebelere uygulanan antenatal (28 gebelik haftası) anti-D proflaksisinde, RhD negatif fetusları saptayarak gereksiz anti-D kullanımını önledi (Clausen ve ark.,2012). İmmünize RhD negatif gebelerde, 1. trimestirde fetal RhD durumu belirlenerek, RhD-negatif fetusa sahip gebeliklerin rutin gebelik takibine olanak sağlandı. RhD dşındaki eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyonu önlemeye yönelik proflaksi mevcut değildir. Ancak, alloimmünizasyonun gerçekleştiği olgularda (maternal antikor müsbet, IAT+) fetal eritrositlerin moleküler genetik yöntemeler ile antijenik durumunun saptanarak, YFFH risklerinin belirlenmesi mümkündür (Clausen, 2014).

Alloimmünize Gebeliklerin Yönetim ve Tedavisi

İmmünize gebeliklerin antenatal takibinde ana amaç, intrauterin kan transfüzyonu gereksinimi olan fetusların belirlenerek intrauterin tedavilerinin yapılmasını sağlamaktır. Başka bir deyiş ile ağır fetal aneminin intrauterin saptanmasıdır. Antikor titrasyonları 28 gebelik haftasına kadar 4 hafta, sonrasında da 2 haftada bir tekrarlanmalıdır (RCOG, 2014). Fetus ultrasonografi ile haftada bir değerlendirilmeli, hidrops bulgularına bakılmalı ve Doppler ile middle serebral arter pik sistolik velosity (MCA-PSV) değerlendirilmelidir (RCOG, 2014). Fetal hidrops bulgusu ağır fetal aneminin göstergesidir ve intrauterin kan transfüzyonu için bir gerekçedir (Moise, 2005). Mari ve ark (2000) Doppler ile middle serebral arter pik sistolik velosity (MCA-PSV) değerlendirmesinin fetal aneminin belirlenmesinde en etkili yöntem olduğunu gösterdiler (Tablo 3). MCA-PSV değerinin gebelik haftasına göre 1.5 MoM üzerinde (kabaca gebelik haftasının 2 katı) saptanması ağır fetal anemi bulgusudur ve günümüzde fetal kan örneklemesi ile fetal aneminin ve gerektiğinde intrauterin kan taransfüzyonu uygulanacak olguların belirlenmesinde kullanılan birincil öncelikteki nonivaziv metoddur (Opekes ve

Tablo 3 Gebelik Haftasına Göre MCA PSV Referans Değerleri

	MCA PSV			
Gebelik Haftası	**1 MoM**	**1.5 MoM**	**1.7 MoM**	**2.0 MoM**
15	20	30	34	40
16	21	32	36	42
17	22	33	37	44
18	23	35	39	46
19	24	36	41	48
20	25	38	43	50
21	26	39	44	52
22	28	42	48	56
23	29	44	49	58
24	30	45	51	60
25	32	48	54	64
26	33	50	56	66
27	35	53	60	70
28	37	56	63	74
28	38	57	65	76
30	40	60	68	80
31	42	63	71	84
32	44	66	75	88
33	46	69	78	92
34	48	72	82	96
35	50	75	85	100
36	53	80	90	106
37	55	83	94	110
38	58	87	99	116
39	61	92	104	122
40	63	95	107	126

ark.,2006;Bettelheim ve ark.,2010). Intrauterin kan transfüzyonu oldukça etkili bir fetal tedavi yöntemidir ve %90-95 dolaylarında perinatal survive oranları bildirilmektedir (Weisz ve ark.,2009; Sainio ve ark.,2015).

Anti-D Proflaksi

RhD antijenine karşı immünizasyonu önlemeye yönelik postpartum anti-D proflaksisi 1960'lardan itibaren yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir ve bu sayede RhD alloimüni-

zasyonu %15'den %1.6'ya düşürülmüştür (Crowther ve Middleton, 2000). Antenatal anti-D proflaksisinin eklenmesiyle bu oran % 0.1-0.5 oranlarına kadar indirilmiştir (Haas ve ark., 2014). Proflaktik olarak uygulanan antikorun aktif immünüzasyonu önleme mekanizması tam olarak bilinmemek ve açıklanamamakla birlikte; maternal dolaşıma geçen RhD-pozitif fetal eritrositleri yıkıma uğratması, antijenik sunum ve B lenfosit aktivasyonunu modifiye etmesi gibi mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (Brinc ve Lazarus,2009).

İmmünize olmuş RhD negatif gebeliklerde anti-D proflaksisinin yeri yoktur (AGOC, 2006). İmmünize olmamış RhD negatif gebelere immünizasyona neden olabilecek koşullar sonrası 72 saat içinde anti-D proflaksisi uygulanmalıdır (Qureshi ve ark.,2014). Dış gebelik, molar gebelik, 12 gebelik haftası öncesi uygulanan küretaj ve düşük tehtidi olup tekrarlayan veya ağır vaginal kanaması olan RhD negatif gebelere 250 IU anti-D proflaksisi uygulanmalıdır (RCOG,2011;Qureshi ve ark.,2014). Yirminci gebelik haftasından önce immünizasyona neden olabilecek amniyosentez, koryonvillus biyopsisi, intrauterin girişimler, düşük tehtidi olgularında 250 IU, 20. gebelik haftası sonrasında ise 500 IU anti-D proflaksisi yapılmalıdır (Qureshi ve ark.,2014). RhD pozitif bebek doğumu sonrası veya intrauterin fetal ölüm sonrası da 500 IU anti-D verilmelidir (Qureshi ve ark.,2014). 500 IU anti-D maternal dolaşıma geçen 4 ml'ye kadar fetal eritrositleri nötralize etmek için yeterli kabul edilen dozdur (WHO,1971). Fetomaternal kanamanın fazla olduğu durumlarda uygulanabilecek ilave doz 125 IU/ml fetal hücre olarak hesaplanır (Qureshi ve ark.,2014). Anti-D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 3 haftadır; dolayısıyla proflaktik anti-D uygulaması sonrası kişinin serumunda 8 ile 12 haftaya kadar IAT (İndirek Coombs testi) müspet olarak bulunabilir (Qureshi ve ark.,2014).

RhD negatif gebe, RhD pozitif fetusa sahip ise 28. gebelik haftası ile doğum arasında %1.3-2.8 oranlarında immünize olma riski vardır (Parant,2006). RhD negatif gebelerde antenatal anti-D proflaksisi uygulaması, antenatal immünizasyonu önlemeye yönelik bir uygulamadır. Antenatal proflaksi iki veya tek doz olarak yapılmaktadır. Tek doz uygulamada gebeliğin 28. haftasında bir kere 1500 IU anti-D; diğerinde ise 28 ve 34. gebelik haftalarında iki kere 500 IU anti-D proflaksisi yapılmaktadır (Qureshi ve ark.,2014). Günümüzde Avrupa, Küzey Amerika ve Avustralya'da pek çok ülkede antenatal anti-D proflaksisi önerilmektedir (SGOC,2003; AGOC,2006; RCOG,2011; RANZCOG, 2015). Son yıllarda fetusun kan grubunun cffDNA ile belirlenerek,RhD negatif fetuslara gereksiz anti-D kullanılmaması yönünde uygulamalar vardır (Clausen ve ark.,2012). Antenatal proflaksi yaygın olarak uygulanmakta ise de fayda-maliyet konusu tartışmalıdır ve ülkeler kendi özelliklerine göre önerilerde bulunmalıdır. McBain ve ark. (2015), yaptıkları Cohchrane derlemesinde, antenatal proflaksi uygulamasının RhD immünizasyonunu anlamlı olarak azaltmadığını bildirdiler (RR 0.42, %95CI 0.15-1.17). Yorumlarında, postpartum proflaksiye ilave olarak uygulalan antenatal proflaksinin immünizasyon riskinin %1'den %0.2'ye indirdiğini, bunun istatistisel olarak anlamlı olmadığını ve antenatal proflaksi konusunda ülkelerin kendi özeliklerine göre hareket etmeleri gerektiğini düşündüklerini bildirdiler (McBain ve ark.,2015).

Tarama

İlk gebelik muayenesinde ABO ve RhD kan grubu taraması rutin olarak yapılmakta ve önerilmektedir (Castro veHobel2016). Özellikle gelişmiş ülkelerde çiftlerin tamamına yakını kan grubu bilgilerine gebelik öncesi de sahiptir. RhD uyuşmazlığı olan (anne RhD-negatif, baba RhD-pozitif) çiftlerde Indırekt Coombs testi ile eritrosit antikor taraması rutin olarak uygulanılan ve önerilen bir tarama testidir (Castro veHobel2016). İlk gebelik muayenesinde Indırek Coombs testi negatif olan ve dolayısıyla immünize olmadığı belirlenen RhD-negatif kan gruplu gebeler, gebelikleri süresince bir (28. gebelik haftası) veya iki kere daha (28 ve 35. gebelik haftası) Indirek Coombs testi ile immünizasyon açısından taranmaktadır (de Haas ve ark.,2015). Tekrarlayan taramalardaki ana amaç,a-gebelik süresince oluşabilecek primer immünizasyonu tespit etmek ve b-gebelik öncesi immünize olmuş ancak 1.trimestir taramasında yeterli düzeyde antikoru bulunmayan fakat yeniden uyarılma ile oluşan sekonder cevap sonrası ortaya çıkan antikorları tespite yöneliktir.

RhD-pozitif gebelere de ilk muayenede antikor taranmasını öneren kılavuzlar vardır. Hollanda'da tüm gebelere ilk muayenelerinde antikor taraması ve RhD ve Rhc-negatif gebelere 27. gebelik haftasında ikinci tarama önerilmektedir (RIVM, 2014). İsveç'te tüm gebelere ilk muayenelerinde antikor taraması ve RhD-negatif gebelere 25 ve 35. gebelik haftalarında tekrar taramalar önerilmektedir (Lee ve ark.,2011). Avustralya'da tüm gebelere ilk muayenelerinde antikor taraması ve RhD negatif gebelere 28. gebelik haftasında ikinci tarama önerilmektedir (RANZCOG, 2015). SOGC (2003), ACOG (2006), RCOG (2014) tüm gebelere ilk muayenelerinde ve 28. gebelik haftasında tekrar antikor taraması önermektedir. Buradaki ana amaç, RhD dışındaki alloimmünizasyonu da tespit etmek ve anti-D dışı antikorlar ile oluşabilecek FYHH'nı önlemektir. D dışı antikorlar ile alloimmünizasyon riski değişik çalışmalarda %0.15 ile % 6.2 arasında değişmekte ve ağır FYHH oranları da 100 000 gebelikte 0 ile 18 arasında bildirilmektedir (de Haas ve ark.,2015). Dolayısıyla RhD pozitif gebeler de dahil olmak üzere tüm gebelere antikor taraması ülkelerin özellikleri ve fayda-maliyet hesabına göre belirlenmelidir.

Kaynaklar

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2006) Management of alloimmunization during pregnancy. Obstet Gynecol, 108:457–64.

Avent ND (2014) Prenatal testing for hemolytic disease of the newborn and fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia e current status. Expert Rev Hematol, 7:741e5.

Bettelheim D, Panzer S, Reesink HW ve ark. (2010).Monitoring and treatment of anti-D in pregnancy. Vox Sang, 99:177–192

Brinc D ve Lazarus AH (2009) Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. Hematology American Society of Hematology Education Program, 185–191

Castro LC ve Hobel CJ (2016) Rhesus Alloimmunization In Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology. Hacker NF, Gambone JC, Calvin J (eds). Elsevier, pp 194-200

Clausen FB (2014)Integration of noninvasive prenatal prediction of fetal blood group into clinical prenatal care. Prenatal Diagnosis 34:409–415

Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R ve ark.(2012) Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. Transfusion, 52: 752–758.

Crowther C ve Middleton P (2000) Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD000021

Dajak S, Stefanovic V, Capkun V (2011)Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening. Transfusion 51:1380–1388

de Haas M, Finning K, Massey E ve ark. (2014) Anti-D prophylaxis: past, present and future. Transfusion Medicine, 24:1–7

de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM ve ark.(2015) Haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sanguinis,109: 99–113

Everett TR ve Chitty LS (2015) Cell-free fetal DNA: the new tool in fetal Medicine.Ultrasound Obstet Gynecol,45: 499–507

Ferrari M, Carrera P, Lampasona S ve ark.(2015) New trend in non-invasive prenatal diagnosis. Clinica Chimica Acta 451: 9–13

Filbey D, Berseus O, Carlberg M. (1996) Occurrenceof anti-D in RhD-positive mothers and theoutcome of the newborns. Acta Obstet Gynecol Scand, 75:585–7.

Gooch A, Parker J, Wray J ve ark.(2007) Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. Transfus Med 2007; 17: 252–262.

Gunson HH, Stratton F, Philips PK. (1976) The primary Rho(D)immune response in male volunteers. Br JHaematol,32:317–29

Klein HG ve Anstee DJ (2014a) Immunology of red cells. In Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, Twelfth Edition. John Wiley & Sons, Ltd. pp53-117

Klein HG ve Anstee DJ (2014b) Haemolytic disease of the fetus and the newborn. In Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, Twelfth Edition. John Wiley & Sons, Ltd. pp 499-548

Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE ve ark.(2008) Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. Transfusion, 48:941–952

Lee BK, Ploner A, Zhang Z ve ark.(2011) Constructing a Population-Based Research Database from Routine Maternal Screening Records: A Resource for Studying Alloimmunization in Pregnant Women. PLoS ONE 6: e27619

Legler TJ, Muller SP, Haverkamp A ve ark.(2009) Prenatal RhD testing: a review of studies published from 2006 to 2008. Transfus Med Hemot, 36: 189–98.

Liley HG, Gardener G, Lopriore E, Smits-Wintjens V (2015).Immune Hemolytic Disease.InNathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE (eds) Elsevier Health Sciences, pp76-100.

Lögdberg L, Reid ME. ZelinskiT, 2011. Human blood group genes: chromosomal locations and cloning strategies revisited. Transfus. Med. Rev. 25, 36–46.

Mari G, Deter RL, Carpenter RL ve ark. (2000) Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med, 342:9–14

McBain RD, Crowther CA, Middleton P (2015) Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation (Review) The Cochrane Library,Issue 9

Moise KJ(2005) Red blood cell alloimmunization in pregnancy. Semin Hematol 2005; 42:169–178

Moise KJ (2014). Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn.In Creasy and Resnik›s Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, seventh Edition. Creasy RK, Resnik R, MD, Iams JD, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF (eds)Elsevier Saunders, pp 558-568

Moise KJ ve Argoti PS (2012) Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. ObstetGynecol 2012; 120: 1132–1139.

Nance ST (2015) Red cell antibody detection by serology. Science Series,10:1–4

Nicolaides KH ve Rodeck CH (1992) Maternal serum Anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. BMJ, 304: 1155–1156

Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP ve ark.(2006) Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. N Engl J Med, 355:156–164

Parant O (2006) Comparison of the efficacy of different methods for the prevention of anti-D allo-immunization during pregnancy: targeted strategy limited to risk situations or associated with systematic prevention in the 3rd trimester. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 35(1 Suppl):1S93–1S103.

Quinley (2012) ImmunohematologyPrincipals and Practice. Lippincott Williams &Wilkins, New York

Qureshi H, Massey E, Kirwan D ve ark. (2014)BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for theprevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. Transfusion Medicine,24: 8–20

RANZCOG (2015) Guidelines for the use of Rh(D) Immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics in Australia, November

RIVM National Institute Public Health and Environment (2014) Prenatal Screening of Infectious Diseases and Erythrocyte Antibodies. The Hague: RIVM National Institute Public Health and Environment; 2014

Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (RCOG)(2011)The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green Top Guideline No.22

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)(2014) The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy. Green-top Guideline No. 65

Sainio S, Nupponen I, Kuosmanen M ve ark.(2015) Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: a 10-year nationwide retrospective study. Acta Obstet Gynecol Scand, 94: 383–390.

Shin JW (2013)Unexpected red cell antibody detection by conditional combination of LISS/Coombs and NaCl/Enzyme gel tests at a tertiary care hospital in Korea: A 5-year study, Blood Res,48:217-21.

SOGC Clinic Practice Guideline (2003) Prevention of RH alloimmınization. J Obstet Gynaecol Can, 25:765–73.

Stussi G, Halter J, Schanz U ve ark. (2006) ABO-histo blood group incompatibility in hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. Transfus.Apher. Sci. 35: 59–69.

Walsh CA, Doyle B, Quinley J ve ark.(2014) Reassessing critical maternal antibody threshold in RhD alloimmunization: a 16-year retrospective cohort study.Ultrasound Obstet Gynecol,44: 669–673

Weisz B, Rosenbaum O, Chayen B ve ark. (2009)Outcome of severely anaemicfetuses treated by intrauterine transfusions.Arch Dis Child Fetal Neonatal, 94:F201–F204

Westhoff CM, Storry JR, Shaz BH (2013) Human Blood Group Antigens and Antibodies. Hoffman, Benz E J,Silberstein LE,Heslop H E, Weitz JI, Anastasi J, eds. Hematology: Basic Principles and Practice, 6ta ed. Philadelphia:Elsevier Saunders, p. 1628-41.

Woodrow J (1970) Rh immunization and its prevention. The immune response in the mother. In Jensen K, Killmann S, editors: Series Hematologica III, Copenhagen, 1970, Munksgaard, p 3.

World Health Organisation. (1971) TechnicalReport Series No. 468. Prevention of RhSensitisation. Report of a WHO ScientificGroup.

Zwingerman R, Jain V, Hannon IJ ve ark (2015) Alloimmune Red Blood Cell Antibodies: Prevalence and Pathogenicity in a Canadian Prenatal Population. J Obstet Gynaecol Can,37(9):784–790.

Bölüm

4

ASEMPTOMATİK BAKTERİURİ TARAMASI

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Bakteriüri, idrarda bakteri olması anlamına gelir. Normal koşullarda mesanenin içindeki idrar sterildir, bakteri içermez. Urethradan dışarı çıkan idrarda ise kontaminasyona bağlı olarak mikroorganizmalar bulunabilir. Miksiyon ile elde edilen orta idrarda belirli bir sayının üzerinde (>100 000 koloni/ml) bakteri üremesi bakteriürü olarak isimlendirilir (Ipe ve ark.,2013). Asemptomatik bakteriüri (ASB), üriner sistem enfeksiyonu semptomları olmaksızın, 2 ayrı orta idrar kültüründe,1 ml idrarda aynı mikroorganizmaya ait 100.000'in üzerinde koloni üremesi olarak tanımlanmaktadır (Williams ve Apuzzio, 2010). ASB sıklığı gebe ve gebe olmayan kadınlarda benzerdir, gebeliğin kendisi ASB sıklığında bir artışa neden olmaz (Hooton ve ark.,2000;Williams ve Apuzzio, 2010). Gebelikte ASB sıklığı %1.9 ile % 15 arasında değişmektedir (Ipe ve ark.,2013). Türkiyede %9.3 (Uncu ve ark.,2002) ve %8.5 (Ceren ve ark.,2011) oranlarında gebelikte ASB sıklığı bildirilmiştir. Daha önce geçirilmiş üriner sistem enfeksiyonu, diyabet, orak hücre anemisi, üriner sistemin anatomik malformasyonları ve düşük sosyoekonomik seviye gebelikte ASB sıklığını arttıran faktörlerdir (Pastore ve ark.,1999; Thurman ve ar., 2006; Lumbiganon ve ark.,2010). ASB'de tespit edilen bakterilerin çoğunluğu gastorintestinal sistem ve vaginal/perineal floradan köken alan mikroorganizmalardır ve kadınlarda urethranın kısa olması, anus ve perineye yakın olması nedenleriyle kolaylıkla yukarıya doğru çıkabilir ve üriner sistemde yerleşebilirler. (Williams ve Apuzzio, 2010).Olguların %65-85'ninde Escherichia coli üretilirken, diğer sıklıkla üretilen mikroorganizmalar, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis, group B streptococcus ve diğer gram-pozitif koklardır (Jamie ve ark.,2002; Sheiner ve ark.,2009;Matuszkiewicz-Rowinska ve ark.,2015).

Gebelikte Asemptomatik Bakteriürinin Sonuçları

Gebe olmayan kadınlarda asemptomatik bakteriüri ciddi bir sorun yaratmaz ve tedavisi de gerekmez (Nicolle, 2014). Ancak gebelikte ortaya çıkan anatomik ve fizyolojik değişiklikler, asemptomatik bakteriürisi olan kadınlarda komplikasyonların, özellikle

de semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarının gelişme riskini arttırır (Smaill ve Vazquez, 2015). Üriner toplayıcı sistemde progestron etkisiyle dilatasyon, büyüyen uterusun basısına bağlı staz, mesanenin yer değiştirmesi ve kapasitesindeki artış, idrarın pH, osmolarite, glikoz ve aminoasit miktarlarındaki artışla semptomatik üriner sistem enfeksiyonu gelişim riskini arttıran faktörlerdir (Glaser veSchaeffer, 2015).

Akut Pyelonefrit: Gebelikte ASB saptanan ve tedavi edilmeyen olgularda akut piyelonefrit gelişme riski %20-30 oranlarında bildirilmektedir (LeBlanc veMcGanity 1964;Kincaid-Smith ve Bullen 1965; Little, 1966; Savage ve ark., 1967;Condie ve ark.,1968; Elder ve ark., 1971). Ancak bu yüksek oranları bildiren çalışmalar eski yıllara ait çalışmalardır. Smaill ve Vazquez (2015) yaptıkları ve 14 çalışmanın dahil edildiği Cochrane analizlerinde, gebelikte ASB saptanan ve tedavi edilmeyen gebelerde akut piyelonefrit gelişme riskini bildiren çalışmalarda oranların, %2,5 ile %36 arasında geniş bir dağılım gösterdiğini ve ortalamasının da %21 olduğunu saptadılar. Kanzemier ve ark (2015) yılında Hollanda'da yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, ASB saptanan 208 gebenin 5'inde (%2.4), ASB olmayan 4035 gebenin ise 24'ünde (% 0.6) akut piyelonefrit geliştiğini bildirdiler. ASB gebelikte akut piyelonefrit gelişme riskini artıran bir faktördür, ancak bu oran eski yıllara ait çalışmalardaki kadar yüksek olmayabilir.

Erken doğum, Düşük doğum ağırlığı: Tedavi edilmeyen ASB ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Gebelikte ASB'nin erken doğum ve düşük doğum ağırlığı risklerini arttırdığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (Romero ve ark., 1989; Sheiner ve ark., 2009; Agger ve ark.,2014), riskler üzerine etkisi olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (Meis ve ark., 1995; Mann ve ark., 2009; Chen ve ark., 2010; Kanzemier ve ark.,2015).

Tanı Metodları

İdrar kültürü, mikroskopisi ve dipstick analizi (lokositesteraz ve nitrit testi) ASB tanısında kullanılan yöntemlerdir. Asemptomatik bakteriüri tanısında kullanılan "altın standart" metod ise idrar kültürüdür (Lumbiganon ve ark.,2010). IDSA (Infectious Disease Society of America) asemptomatik gebede 2 ayrı orta idrar kültüründe 1 ml idrarda aynı mikroorganizmaya ait 100.000'in üzerinde koloni üremesini ASB olarak tanımlanmaktadır (Nicolle ve ark., 2005). Tanımda, iki ayrı orta idrar kültürü gerekliliği ifade edilmektedir, ancak pratikte tek bir orta idrar kültürü tanı için yeterli kabul edilmektedir. İdrar kültürü ile bakterinin cinsi, koloni sayısı ve antibiyotik duyarlılığı belirlenir. Ancak idrar kültürü, nisbeten pahalı bir yöntemdir, uygun labratuar ve personele ihtiyaç vardır ve sonucun elde edilebilmesi için de 24-48 saat süre gerekir.

İdrar mikroskopisinde lokosit ve bakteri değerlendirilebilir. Orta idrar sedimentinde mikroskop ile yüksek büyütmede (HPF) 5-10 lökosit gözlenmesi piyüri olarak tanımlanır (Boscia ve ark., 1989).Piyüri nonspesik bir bulgudur ve ASB tanısında ve ta-

ramasında kullanılması önerilmemektedir (Lumbiganon ve ark.,2010). İdrar sedimentinde Gram veya metilen mavisi ile boyama sonrası mikroskop ile bakılan bir alanda en az 1 adet bakteri gözlenmesi 10^5/ml bakteri anlamına gelir ve idrar kültür ile tanının teyid edilmesi önerilmektedir(Glaser ve Schaeffer, 2015). İdrar mikroskopisinde lokosit ve bakteri varlığı subjektif değerlendirmelerdir. İncelemeyi yapan labarantın deneyimine bağlıdır ve dolayısıyla sonuçların objektif idrar kültürü ile teyid edilmesi gerekir.

İdrar dipstick analizi (çubuk testleri), idrarın nitrit ve lokosit esteraz değerlendirmeleridir. Mevcut striplerin idrara batırılması ve oluşan renk değişimlerinin değerlendirilmesi esasına dayanan, idrar kültürüne kıyasla ucuz ve anında sonuç alınan testlerdir. İdrarda normalde bulunan nitrat, bakteriyel enzimler ile nitrite dönüşür, dolayısıyla nitrit testi idrarda bakteri varlığının göstergesidir. Lokosit esteraz ise idrarda lokosit varlığını gösterir. Deville ve ark. (2004) yaptıkları meta-analizde, lokosit esteraz ve nitrit'in ASB tanısındaki sensitivitesini %68 (58-78), spesifitesini ise %87 (81-92) olarak saptadılar. Araştırmacılar, idrarda nitrit ve lökosit esteraz'ın negatif saptandığı durumlarda bakteriürinin yüksek oranda dışlandığını, pozitif olduğu olgularda ise kültür ile teyidinin gerektiğini önermekteler (Deville ve ark. 2004). Mignini ve ark. (2009) çok merkezli çalışmalarında, lokosit esteraz ve nitrit'in ASB tanısındaki sensitivitesini %53, spesifitesini ise %92 olarak tespit ettiler. Demilie ve ark. (2014) ASB tanısındaki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif belirleyici değerlerini sırasıyla lökosit esteraz için %50, %89.1, %29.8 ve %95.1; ve nitrit için ise %35.7, %98, %62.5 ve %94.3 olarak bildirdiler.

Tedavi

ASB'de antimikrobiyal tedavinin ana amacı bakteriüriyi ortadan kaldırmaktır. Cochrane analizinde, antibiyotik tedavisinin asemptomatik bakteriüriyi elemine etmekte (RR 0.25;%95 CI0.14–0.48), piyelonefrit gelişme riskini azaltmakta (RR 0.23, %95 CI 0.13–0.41) ve düşük doğum ağırlığı riskini (RR 0.66, %95 CI 0.49–0.89) azaltmakta etkili olduğu, ancak erken doğum riski üzerine anlamlı etkisinin bulunmadığı (RR 0.37; %95CI 0.10–1.36) gösterildi (Smaill ve Vazquez, 2007). ASB tedavisinde kullanılan antibiyotikler Tablo 1 de sunuldu. Ampisilin, amoksilin, trimethoprim, sulfonamide ve nitrofurantoin sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ajanlardır (Lumbiganon ve ark.,2010). Kültürde üretilen E.Colilerin yaklaşık %40'ının ampisilin ve sulfanomidlere karşı dirençli olduğu bilgisini akılda tutmakta yarar vardır (Gupta ve ark., 2001). Nitrofurantoine direnç çok daha düşüktür ancak glukoz-6-fosfataz eksikliği olan kişilerde hemolize neden olabileceği bilinmelidir (Lumbiganon ve ark.,2010). Birinci seçenek ilaçlara direnç olduğu durumlarda sefalosporinler kullanılabilir. Oral etkili sefalosporin olan olan cephalexin gebelikte sıklıkla kullanılmaktadır (Glaser ve Schaeffer, 2015). Fosfonik asid derivesi olan fosfomysin tek doz olarak ASB tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadır (Minassian ve ark., 1998). İlaçların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (Guinto ve ark., 2010). İdeal olan, antibiyogram ve duyarlılık sonuçlarına göre antibiyotik seçimini yapmaktır. Antibiyotik tedavisinin süresi konusunda da tartışma vardır; tek doz tedaviden, 7

Tablo 1 Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi

	Kategori	Doz	Süre
Amoksilin	B	500 mg her 8-12 saat	3-7 gün
Cephalexin	B	500 mh her 6-12 saat	3-7 gün
Amoxicillin/cluvalanic acid	B	500 mg her 12 saat	3-7 gün
Nitrofurantoin	B	50 mg her 6 saat	5-7 gün
Cefuroxime	B	250 mg her 12 saat	3-7 gün
Cefpodoxime	B	100 mg her 12 saat	3-7 gün
Trimethoprim + sulfamethoxazole	C	960 mg her 12 saat	5 gün
Fosfomycin	B	3 gr tek doz	tek doz

günlük tedaviye kadar seçenekler mevcuttur. Tek doz tedavi, ilacın özelliğinden dolayı alım sonrası 3 güne kadar idrarda yüksek konsantrasyonlarda bulunabilen fosfomysin kullanımına ait tedavilerdir. Cochrane derlemesinin sonucu, tek doz tedavinin 7 günük tedaviye kıyasla daha az etkili olduğu yönündedir (Guinto ve ark., 2010). IDSA (Nicolle ve ark., 2005) 3 ile 7 gün arasında süren tedaviyi önermektedir. ASB tedavisinden bir hafta sonra ve sonrasında da belirli aralıklar ile idrar kültürüyle takip önerilmektedir (Glaser ve Schaeffer, 2015).

Tarama

Gebelikte asemptomatik bakteriüri taramasının mantığı, tespit edilerek uygun tedavisi yapılırsa ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçların (öncelikle piyelonefrit, daha az belirgin olarak erken doğum ve düşük doğum ağırlığı) önlenebileceği düşüncesine dayanır. Cochrane analizi, gebelikte ASB tedavisinin piyelonefrit gelişme riskini (RR 0.23, %95 CI 0.13–0.41) ve düşük doğum ağırlığı riskini (RR 0.66, %95 CI 0.49–0.89)anlamlı olarak azalttığı göstermiştir (Smaill ve Vazquez, 2007). Bu bulgulara dayanarak gebelikte ASB taraması pek çok kılavuz tarafından önerilmektedir. ACOG (1998), IDSA (Nicolle ve ark., 2005), U.S. Preventive Services Task Force (USPTF) (2008), National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE) (2008), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2012), American Academy of Family Physicians (AAFP) (2015) gebelikte idrar kültürü ile ASB taramasını önermektedir. Kılavuzlarda idrar kültürü ile tarama ilk prenatal muayenede veya 12 ile 16. gebelik haftaları arasında önerilmektedir. Gebeliğin erken dönemindeki idrar kültürü ile yapılan taramada üreme saptanmadıysa, ilerleyen haftalarda taramanın tekrarlanması konusunda kılavuzlarda bir öneri bulunmamaktadır. İdrar kültüründe üreme saptanmayan gebeliklerde, ilerleyen

gebelik haftalarında piyelonefrit gelişme riski %1'den azdır ve tekrarlayan kültürlerin bu riski azalttığına yönelik veri de mevcut değildir (Glaser ve Schaeffer, 2015).

ASB taramasında önerilen metod idrar kültürüdür (ACOG 1998; Nicolle ve ark., 2005; NICE 2008). İdrar kültürü için uygun labaratuarlara gereksinim vardır ve maliyeti yüksektir. İdrar mikroskopisi, lökosit esteraz ve nitrit testlerinin sensitivite ve spesifitelerinin ASB tanısındaki sensitivite ve spesifitelerinin tarama testleri olarak önerilecek düzeyde olmadığı kabul edilmektedir (Glaser ve Schaeffer, 2015). Ancak kaynakların kısıtlı olduğu ülkelerde idrarada lokosit esteraz ve nitrit testleri ile de tarama yapılabilir (Demilie ve ark. 2014). İdrar mikroskopisimde lokosit ve bakteri bulunmaması, lokosit esteraz ve nitrit testlerinin negatif olması çok yüksek oranda ASB'yi dışlar (Deville ve ark. 2004). Dolayısıyla basit idrar analizi ile inceleme sonrası şüpheli olgularda idrar kültürü ile değerlendirme de kabul edilebilir bir yöntemdir. İdrar kültürü ile idrarda lokosit esteraz ve nitrit testleri ile taramanın kıyaslandığı fayda-maliyet çalışmasında, ASB prevelansının %9'un üzerinde olduğu populasyonlarda fayda-maliyet açısından idrar kültürü ile taramanın anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (Rouse ve ark.,1995).

Hollanda'da gebelikte rutin ASB taraması önerilmemektedir. Kanzemier ve ark (2015) yılında Hollanda'da gebelikte ASB taramasına yönelik çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma yayınladılar. Gebelikte asemptomatik bakteriürü taraması ve tedavisine yönelik önerilerin esasını oluşturan çalışmaların 30 yıldan daha eski çalışmalara dayandığı gerekçesi ile bu konuda günümüzdeki durumu tespiti amaçladılar. Çalışmada, 2011 ile 2013 yılları arasında gebeliklerinin 16-22 haftaları arasında 4283 gebe idrar kültürü ile ASB açısından tarandı ve 248'inde (%5.8) ASB belirlendi. ASB saptanan gebelerden 40'ı nitrofurantoin (100 mg günde 2 kere, 5 gün) ile tedavi edildi, 40'ına plasebo verildi ve 163 tanesine ilaç verilmeden takip yapıldı. ASB saptanan ve tedavi edilmeyen 208 gebenin 5'inde (%2.4), ASB olmayan 4035 gebenin ise 24'ünde (% 0.6) akut piyelonefrit geliştiği gözlendi (OR 3.9; %95CI 1.4-11.4). Erken doğum (<34 hafta) ve düşük doğum ağırlığı (<%10) oranları ASB saptanan ve tedavi edilmeyen ve ASB olmayan gebelerde sırasıyla %1.0 vs %1.3 ve %5.1 vs %8.6 olarak belirlendi (OR 0.7; %95CI 0.2- 2.8; OR 0.9; %95CI 0.5- 1.5). ASB saptanan ve tedavi edilen 40 gebe ile tedavi edilmeyen veya plasebo alan 208 gebenin kıyaslamasında piyelonefrit, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı oranları sırasıyla %0 vs %2.4; %1 vs %2.5;%2.5 vs %8.2(OR 2.4; %95CI 14.5-19.2; OR 1.5; %95CI 15.3-18.5;OR 5.7; %95CI 11.3- 22.5) olarak bildirildi. Yazarlar, ASB'nin erken doğum ile ilişkili olmadığı, piyelonefrit riskini arttırdığı, ancak piyelonefrit oranının (%2.4) düşük riskli gebeliklerde rutin ASB taramasını mutlaka önerecek düzeyde olmadığı yönünde yorumda bulunmaktalar.

Semptomatik Üriner Sistem Enfeksiyonları

Gebelikte semptomatik üriner sistem enfeksiyonları sisitit ve piyelonefritdir. Disüri, sık idrara çıkma, hematuri ve suprapubik hassasiyet sistit bulgularıdır. Sistit tanısı, semp-

tomlar ve idrar kültüründe 100.000 koloni/ml üzerinde bakteri üremesi ile konulur. Gebelikte sisitit sıklığı %1-2 dolayındadır (Glaser ve Schaeffer, 2015). Tedavisi ve takibi ASB'ninkine benzerdir. Tedavisinde önerilen antimikrobiyal ajanların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir ve 3-7 gün arasında tedavi önerilmektedir (Vazquez ve Abalos, 2011).

Piyelonefrit tanısı klinik olarak ateş, doküntü, kostavertebral hassasiyet, bulantı ve kusma şikayetleri ile konulur (Glaser ve Schaeffer, 2015). İdrar kültürü ile tanı teyid edilir. Akut piyelonefrit tanısı konulan gebelerin yaklaşık %20-30'unda kan kültürlerinde de üreme saptanır (Hill ve ark.,2005). Akut piyelonefrit tanısı alan gebelerderutin kan kültürü yapılması konusunda yeterli kanıtın olmadığı bildirilmektedir (Gomi ve ark., 2015). Gebelikte akut piyelonefrit sıklığı %1 dolayındadır (Glaser ve Schaeffer, 2015). Gebelikte ASB taraması akut piyelonefrit oranlarını azaltmıştır (Smaill ve Vazquez, 2007). ASB, genç yaş, nulliparite, diyabet, orak hücre anemisi, immünsupresyon ve daha önce piyelonefrit atakları geçirmiş olmak,gebelikte piyelonefrit gelişme riskini arttırır (Glaser ve Schaeffer, 2015). Piyelonefrit daha sıklıkla gebeliğin 2. ve 3. trimestirinde gözlenir (Hill ve ark.,2005). Akut piyelonefritin erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur, ancak bu konu tartışmalıdır (Wing ve ark., 2014; Agger ve ark. 2014; Chen ve ark., 2014). Gebede anemi, akut böbrek yetmezliği, sepsis, DIC ve akut respiratuar distres sendromu gibi önemli morbiditelere ve nadiren sepsis sonrası mortaliteye de neden olabilir (Hill ve ark., 2005; Archabald ve ark.,2009; Wing ve ark., 2014). Akut piyelonefrit tanısı konulan gebeler hospitalize edilerek ilk 48 saat paranteral ampisillin+aminoglikozid veya sefalosporin tedavisine başlanılır ve idrar kültür sonuçlarına göre de antibiyotik tedavileri düzenlenir (Glaser ve Schaeffer, 2015).Paranteral tedavi sonrası klinik bulgularda düzelmenin de gözlendiği olgularda 7-14 günü tamamlamak üzere oral antibiyotik tedavisi ile devam edilir (Glaser ve Schaeffer, 2015) (Tablo 2). Uygulanan antibiyotik tedavilerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir ve elde edilen kültür-antibiyogram sonuçlarına göre tedavi yönlendirilmelidir (Vazquez ve Abalos, 2011). Tedavi sonrası idrar kültürü yapılmalı ve belirli aralıklar ile de tekrarlanmalıdır. Gebeliğinde akut piyelonefrit atağı geçiren gebelerde, tekrarlama riskini önlemek amacıyla gebelik boyunca proflaktik antibiyotik tedavisi (örneğin, nitrofurantoin 50-100 mg yatmadan önce tek doz) önerisinde de bulunulmaktadır (Matuszkiewicz-Rowinska ve ark.,2015).

Tablo 2 Gebelikte Akut Piyelonefrit Tedavisi

Gentamisin 5 mg/kg iv 24 saate bir + Ampisilin (veya amoksilin) 1 gr iv 4-6 saate bir	2-3 gün
veya	
Cefazolin 1-2 gr iv 6 - 8 saate bir	2-3 gün
veya	
Ceftriaxone 1 gr iv 24 saate bir	2-3 gün
veya	
Cefotaxime 1 gr iv 8 saate bir	2-3 gün
veya	
Cefepime 1 gr iv 24 saate bir	2-3 gün
veya	
Aztreonam 1 gr iv 8-12 saate bir	2-3 gün
2. veya 3. gün sonrası Oral Tedavi	
Cephalexin 500 mg oral 6 saate bir	10 gün
veya	
Trimethoprim 300 mg oral günde tek doz	10 gün
Ağır piyelonefrit olgularında-İlk 2-3 günlük paranteral tedavi	
Ticarcillin + clavulanic acid 3.1 gr 6 saate bir	
veya	
Piperacillin + tazobactam 3.375 gr 6 saate bir	
veya	
Meropenem 0.5 gr 8 saate bir	
veya	
Ertapenem 1 gr 24 saate bir	
veya	
Doripenem 1 gr 8 saate bir	

Kaynaklar

Agger WA, Siddiqui D, Lovrich SD ve ark (2014) Epidemiologic factors and urogenital infections associated-with preterm birth in a midwestern U.S. population. Obstet Gynecol, 124:969–77.

American Academy of Family Physicians(AAFP)(2015). Summaryof recommendations for clinical preventati-veservices. AAFP Policy Action November 1996. Leawood(KS): American Academy of Family Physicians

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (1998). Antimicrobial therapy for obstetrics patients. Number 245, Int J Gynecol Obstet, 61:299–308

Archabald KL, Friedman A, Raker CA ve ark (2009) Impactof trimester on morbidity of acute pyelonephritis inpregnancy. Am J Obstet Gynecol, 201:406.e1–4.

Boscia JA, Abrutyn E, Levison ME ve ark (1989) Pyuria and asymptomatic bacteriuria in elderly ambulatory women. Ann Intern Med, 110:404-405.

Celen S, Oruç AS, Karayalcin R ve ark (2011) Asymptomatic bacteriuria and antibacterial susceptibility patterns in an obstetric population. ISRN Obstet Gynecol [Internet].721872. Available from: http://dx.doi.org/10.5402/2011/721872

Chen YK, Chen SF, Li HC, Lin HC (2010) No increased risk of adversepregnancy outcomes in women with urinary tractinfections: a nationwide population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 89: 882-8.

Condie AP, Williams JD, Reeves DS ve ark (1968) Complications of bacteriuriain pregnancy. In: O'Grady FW, Brumfi tt W, eds. Urinary tract infection.London: Oxford University Press: 148.

Demilie T, Beyene G, Melaku S ve ark (2014) Diagnostic accuracy of rapid urine dipstick test topredict urinary tract infection among pregnantwomen in Felege Hiwot Referral Hospital, BahirDar, North West Ethiopia. BMC Research Notes, 7:481

Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP ve ark (2004) The urine dipstick test useful torule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol, 4:4.

Elder HA, Santamarina BAG, Smith S ve ark (1971) The natural history ofasymptomatic bacteriuria during pregnancy: the eff ect of tetracycline onthe clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 111: 441–62.

Glaser AP ve Schaeffer AJ (2015) Urinary Tract Infectionand Bacteriuria inPregnancy. Urol Clin N Am, 42: 547–560

Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M ve ark (2015) Routineblood cultures in the management of pyelonephritisin pregnancy for improving outcomes. Cochrane Database Syst Rev:CD009216.

Guinto VT, De Guia B, Festin MR ve ark (2010) Differentantibiotic regimens for treating asymptomaticbacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev:CD007855.

Gupta K, Hooton TM, Stamm WE (2001) Increasing antimicrobial resistance and themanagement of noncomplicated community acquired urinary tract infection. Ann Intern Med, 135:41–50.

Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD ve ark (2005) Acutepyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol, 105:18–23.

HootonTM, ScholesD, StapletonAE ve ark (2000) Aprospective study of asymptomaticbacteriuria in sexually active young women. N Engl JMed, 343:992-7.

Ipe DS, Sundac L, Benjamin WH (2013) Asymptomatic bacteriuria: prevalence rates of causal microorganisms, etiology of infection in different patient populations, and recent advances in molecular detection. FEMS Microbiol Lett 346 1–10

Jamie WE, Edwards RK, Duff P (2002)Antimicrobial susceptibility of Gram negative uropathogens isolated from obstetric patients. Infect Dis ObstetGynecol, 10:123-6.

Kazemie rBM, Koningstein FN,Schneeberger C ve ark (2015) Maternal and neonatal consequences of treated anduntreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy:a prospective cohort study with an embedded randomisedcontrolled trial. Lancet Infect Dis, 15: 1324–33

Kincaid-Smith P ve Bullen M (1965) Bacteriuria in pregnancy. Lancet,1: 395–99.

LeBlanc AL veMcGanity WJ (1964) The impact of bacteriuria in pregnancy: a surveyof 1300 pregnant patients. Biol Med,22: 336–47.

Little PJ (1966) The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women.Lancet,2: 926–28.

Lumbiganona P, Laopaiboonb M, Thinkhamrop J (2010) Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 22:95–99

Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M (2015) Urinary tract infections in pregnancy: old and newunresolved diagnostic and therapeutic problems Arch Med Sci, 11, 1: 67–77

Mann JR, McDermott S, Gregg A ve ark (2009) Maternal genitourinary infection and small for gestational age. Am J Perinatol, 26:667–72.

Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ ve ark (1995)Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis.Am J Obstet Gynecol,173(2):590–6.

Mignini L, Carroli G, Abalos E ve ark(2009)Accuracy of Diagnostic Tests to DetectAsymptomatic Bacteriuria During Pregnancy. Obstet Gynecol,113:346–52

Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D ve ark (1998) A comparison betweensingle-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprimin the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents, 10:39–47.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. NICE clinical guidelines (2014). Antenatal care: routine care forthe healthy pregnant woman. March, 2008. http://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-recommendations

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R ve ark (2005) Infectious Diseases Society of Americaguidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis, 40:643–654.

Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM (1999) Predictors of urinary tract infectionat the first prenatal visit. Epidemiology, 10:282-7.

Romero R, Oyarzun E, Mazor M ve ark (1989) Metaanalysis ofthe relationship between asymptomatic bacteriuria andpreterm delivery/low birth weight. Obstet Gynecol, 73: 576-82.

Rouse DJ,AndrewsWW, Goldenberg RL ve ark (1995) Screening and treatmentof asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost effectiveness and cost-benefit analysis. Obstet Gynecol, 86:119-23.

Savage WE, Hajj SN, Kass EH (1967) Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. Medicine,46: 385–407.

Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P ve ark (2012) Interventions for preventing recurrent urinary tractinfection during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev:CD009279

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2012). Sign 88: Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Edinburgh: Available from URL: http://www.sign.ac.uk

Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A (2009) Asymptomatic bacteriuria during pregnancy.J Matern Fetal Neonatal Med, 22:423–427.

Smaill F ve Vazquez JC (2007) Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev; CD000490.

Smaill FM ve Vazquez JC (2015) Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, Issue 8.

Thurman AR, Steed LL, Hulsey T ve ark (2006) Bacteriuria in pregnantwomen with sickle cell trait. Am J Obstet Gynecol, 194:1366-70.

Uncu Y, Uncu G, Esmer A ve ark (2002) Should asymptomatic bacteriuria bescreened in pregnancy? Clin Exp Obstet Gynecol29: 281–85.

U.S. Preventive ServicesTask Force reaffirmation recommendation statement (2008) Screening for asymptomatic bacteriuria in adults. Ann Intern Med, 149:43–47.

Vazquez JC ve Abalos E (2011)Treatmentsforsymptomaticurinarytractinfectionsduringpregnancy. Cochrane-Database Syst Rev:CD002256.

Williams SF ve Apuzzio JJ (2010)Asymptomatic Bacteriuria in PregnancyPostgraduate Obstetrics & Gynecology, 30:1-4

Wing DA, Fassett MJ, Getahun D (2014) Acute pyelonephritisin pregnancy: an 18-year retrospective analysis. Am J Obstet Gynecol, 210:219.e1–6.

Bölüm

5

MATERNAL ENFEKSİYON TARAMASI

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Embriyo, daha sonra fetus ve doğduktan sonra da yenidoğan, kendini pek çok ve farklı mikroorganizmadan – bakteri, virus, mantar veya parazit, korumak zorundadır. Yaşamın, bu erken dönemlerinde karşılaşılabilecek mikroorganizmaların kaynağı, annenin kanı, doğum esnasında annenin genital ve rektal florası ve doğum sonrası da yenidoğanın yakın çevresi olabilir. İntrauterin enfeksiyonlar perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (Piso ve ark.,2014). Fetusda enfeksiyon, herhangi bir sorun oluşturmamaktan, abortusa, intrauterin ölüme, konjenital anomalilere, yenidoğan döneminde enfeksiyonlara ve daha ileri yaşlarda sağırlık ve siroz gibi problemlere kadar uzanan geniş bir spektrumda sorunlara neden olabilir (Piso ve ark.,2014). Fetusda enfeksiyonun oluşabilmesi için, enfeksiyona neden olacak mikroorganizmaların fetusa ulaşması gerekir. Anneden fetusa enfeksiyonların geçiş yollarını başlıca dört grupta toplayabiliriz: 1- Transplasenter, hematojen yol: Mikroorganizma fetusa plasenta yoluyla geçer. Bu geçişin gerçekleşebilmesi için mikroorganizmanın annenin kanında bulunması ve intervillöz mesafeye gelmesi gerekir. Anne kanında bulunan enfeksiyöz ajan, annede klinik (kızamıkçık gibi) veya asemptomatik (sitomegalovirus gibi) enfeksiyona neden olur yada anne taşıyıcıdır (hepatit B gibi). 2-Asendan yol: Bu yoldan geçişde vagina florasında bulunan mikroorganizmalar (potansiyel patojen) özellikle preterm erken membran rüptürü sonrası intraamniyotik enfeksiyona neden olarak fetusda enfeksiyon oluştururlar. 3-Direk geçiş, kontak yol: Bu yoldan geçiş, fetusun doğum kanalından geçerken enfeksiyöz ajan ile direk teması ile gerçekleşir (B grubu beta hemolitik streptekok, Herpes simpleks virus gibi) 4- İatrojenik: Çok nadiren intrauterin müdahaleler (amniyosentez vb.) nedeniyle fetusda enfeksiyon olabilir.

Fetus enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde ve bu gebeliklerin yönetiminde şu sistematiğe sahip olmalıyız. Öncelikle enfeksiyöz ajan annede bulunmalıdır, bu ajan annede enfeksiyona neden olabilir (semptomatik veya asemptomatik) veya anne taşıyıcı olabilir. İkinci aşamada annedeki mikroorganizma fetusa geçmelidir, fetusda mikroorganizmanın varlığı fetal enfeksiyonu gösterir. Üçüncü aşamada ise mikroorganizmanın fetusda oluşturacağı hasar ve hastalık tablosu söz konusudur, fetusda mikroorganizmanın mevcudiyeti mutlaka hastalık oluşturacağı veya ciddi sorunlar yaratacağı anlamına gelmez. Maternal enfeksiyonun tipi (primer, se-

konder veya tekrarlayan) ve geçirildiği gebelik haftası, enfeksiyonun fetusa bulaşma riski ve fetusda oluşturacağı hasarın derecesi açısından son derece önemlidir.

Klinik uygulamada bir gebede fetal enfeksiyon sorunu ve şüphesi başlıca üç şekilde ortaya çıkabilir.

1. Gebede semptomatik enfeksiyon varlığında: Gebede klinik olarak tanısı konan spesifik bir enfeksiyon mevcutsa, fetusunda enfekte olma riski söz konusudur. Burada gebede enfeksiyon semptomatiktir ve enfeksiyona ait şikayetler ile karşımıza gelir. Gebelikte geçirilen kızamıkçık, suçiçeği gibi enfeksiyonlar bu gruba örnektir.
2. Gebede antenatal tarama testleri ile saptanan asemptomatik enfeksiyon varlığında: Gebede herhangi bir şikayet oluşturmayan ve gebe açısından sorun yaratmayan ancak fetusa geçtiği zaman fetusda sorun yaratabilecek enfeksiyonlar vardır. Asemptomatik seyreden bu tip enfeksiyonların tanısı ancak antenatal tarama testleri ile konabilir. Bu enfeksiyonların tanısı rutin antenatal tarama uygulamalarını gerektirir.
3. Fetusda sorun tesbit edildiğinde: Fetusda, nonimmünhidrops, izole sıvı birikimi, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon, plasenta yetmezliğine bağlı olmayan gelişme geriliği saptandığında ayırıcı tanıda fetal enfeksiyondan da şüphelenilmelidir.

Fetus ve yenidoğana etkili enfeksiyonlar açısından antenatal tarama önerileri Tablo 1'de özetlendi.

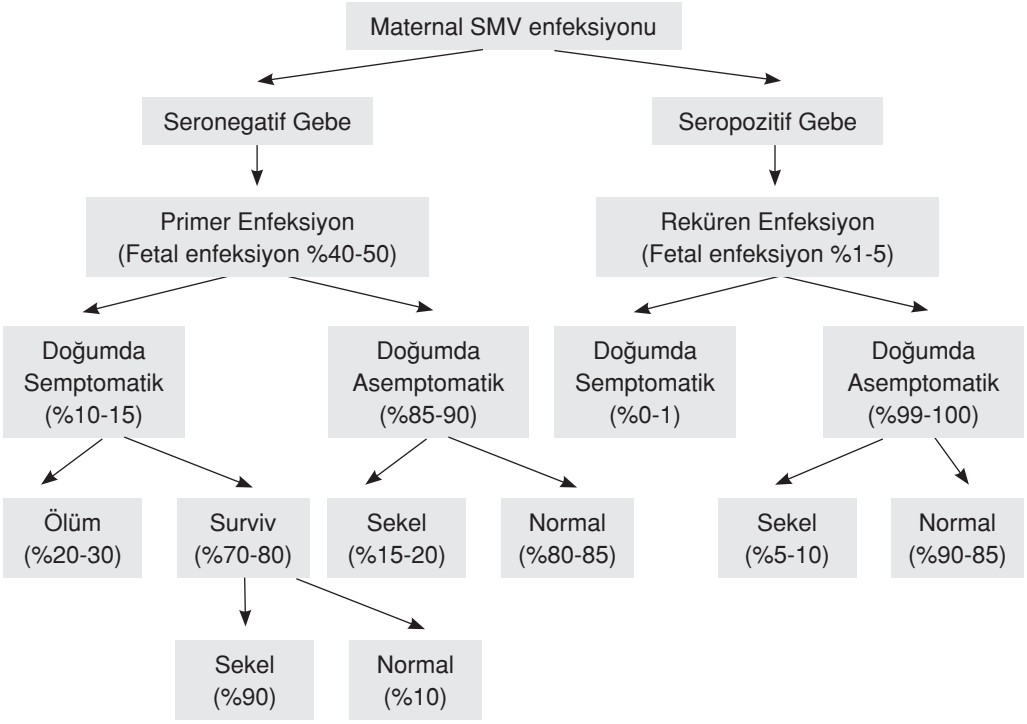
Tablo 1 Antenatal Tarama Önerileri

Enfeksiyon	Gebe Sıklık (%)	Konjenital Enfeksiyon (1000 canlı doğum)	Antenatal Tarama	Yöntem
SMV	0.03-0.5	2-7	Önerilmez	İlk antenatal muayene/takip
HSV	0.01-0.1	2-4	Önerilmez	Aktif lezyonu değerlendir
HBV	2-7	0.001	Önerilir	İlk antenatal muayene
HIV	0.01-0.3	162 infant/yıl	Önerilir	İlk antenatal muayene İnsidans düşükse gerek yok
Rubella	?	?	Önerilir	İlk antenatal muayene Etkin aşılama varsa gereksiz
Sifiliz	0.05-1.6	0.07-0.09	Önerilir	İlk antenatal muayene İnsidans düşükse gerek yok
GBS	7-30	0.5-3	Önerilmez/ Önerilir	35-37 gebelik haftası
Toksoplazma	0.06- 0.8	0.1-0.3	Önerilmez/ Önerilir	İlk antenatal muayene/ takip

Sitomegalovirus (SMV) Enfeksiyonu

SMV, herpes virus ailesinden bir DNA virusudur. Bulaşma, virusu içeren vücud sıvılarıyla direk temas sonrası gerçekleşir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda seropozitiflik oranları %40-90 arasında bildirilmektedir (Naing ve ark.,2016). Toplumdaki bireylerin çoğu çocukluk döneminde virus ile karşılaştıklarından doğurganlık döneminde seropozitiflik oranları yüksektir. Seronegatif olan kadınlara bulaşma çoğunlukla viremisi olan çocuklar ile yakın temas veya cinsel yol ile olur (Adler, 2011). Gebelikte seronegatif kadınlarda serokonversiyon (primer enfeksiyon) oranı %1-4 arasında bildirilmektedir (Naing ve ark.,2016). SMV enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatiktir. Primer SMV enfeksiyonunun %5-30'unda hafif ateş, kas ağrısı, halsislik, farenjit, servikal lenfadenopati, baş ağrısı, hepatosplenomagali ve cilt döküntüleri gibi nonspesifik klinik bulgular ve lenfositoz ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi labratuar bulguları gözlenebilir (Kristy ve ark.,2015). Primer enfeksiyon sonrası virus kişide ömür boyu kalır ve herhangi bir zaman reaktive olarak (reküran enfeksiyon) asemptomatik veya klinik bulguları çok daha silik olan sekonder enfeksiyona yol açabilir (Nigro ve Adler, 2011).

Maternal SMV enfeksiyonu sonuçları Şekil 1'de gösterildi. Konjenital SMV enfeksiyonu 1000 canlı doğumda 2-7 oranında bildirilmektedir (Johnson ve ark.,2012; Naing ve



Şekil 1. Maternal sitomegalovirus enfeksiyonu sonuçları

ark.,2016). Enfekte yenidoğanların %10-15'i semptomatiktir. Semptomatik olgularda, sarılık, hepatosplenomegali, peteşi, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, katarakt, mikroftalmi ve miyokardit gibi klinik bulgular mevcuttur (Kristy ve ark.,2015). Doğumda semptomatik olanların yaklaşık %20-30'u neonatal dönemde kaybedilir, %40-50'sinde ileride sensonöronal işitme kaybı, koryoretinit, konvülsyonlar, mental retardasyon ve mikrosefali gelişir (Naing ve ark.,2016). Doğumda asemptomatik olan yenidoğanların ise, yaklaşık %10'unda işitme kaybı ve %5'inde kognigtif gelişim bozuklukları gelişir (Johnson ve ark.,2012). Anneden fetusa virusun geçişi plasenta yolu ile olur ve gebelik haftası ilerledikçe geçiş artar. Primer maternal enfeksiyonda 1. trimestirde %33, 3. trimestirde ise % 75 dolayında virus geçişi söz konusudur (Nigro ve Adler, 2011). Primer maternal enfeksiyon, sekonder enfeksiyona kıyasla 20 kat daha fazla (%30 vs %1.4) transplasenter virus geçişine ve dolayısıyla fetal enfeksiyona yol açar (Naing ve ark.,2016). Ancak unutulmamalıdır ki, reaktivasyon sırasındaki viremi de transplasenter virus geçişine yol açabilir (Johnson ve ark.,2012). İntrauterin enfekte olan fetusların yaklaşık 1/3'ü doğumda semptomatiktir veya ağır norolojik komplikasyonlar gelişir (Yinon ve ark.,2010). Maternal sekonder enfeksiyonun fetusda ciddi nörolojik hasara yol açmayacağı kabul edilmektedir (Kristy ve ark.,2015). Özellikle 1. trimestirde primer maternal enfeksiyon sonrası fetal hasarın ve etkilenmenin fazla olacağı düşünülmekle birlikte bu konuda yeterli veri ve kanıt mevcut değildir (Johnson ve ark.,2012).

Maternal SMV enfeksiyonu tanısı serolojik olarak konulur. Primer maternal enfeksiyon tanısı, gebelik öncesi seronegatif olduğu bilinenen (IgG-/IgM-) bir gebede serokonversiyonunun (IgG+) saptanması ile konulur (Revello ve Gerna, 2002). Ancak serokonversiyonun tespiti seronegatif kadınların gebelik öncesi belirlenerek prospektif olarak monitorizasyonu ile mümkün olur. Gebelik öncesi immün durumu bilinmeyen kişilerde SMV enfeksiyonu tanısı serolojik olarak IgM antikorunun durumuna göre konulur. Ig M antikoru %10 oranında sekonder (tekrarlayan) enfeksiyonlarda da müsbetleşir ve ayrıca primer enfeksiyon sonrası da uzun süre (bazen yıllarca) müsbet kalabilir (Drew, 1998). IgG ve IgM'in birlikte (+) olduğu durumlarda primer maternal enfeksiyon tanısı için IgG avidite testi yapılmalıdır. Yüksek avidite (IgG avidite indeksi>%60) geçirilmiş (3 aydan uzun süreli), düşük avidite ise geçirilmekte olan akut enfeksiyonu gösterir (Grangeot-Keros ve ark.,1997). Akut maternal enfeksiyon tanısı konulan gebelerde ikinci soru fetal enfeksiyonun belirlenmesidir. Ventrikülomegali, periventriküler ekojenitede artma, intraventriküler sinejiler, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, karaciğerde kalsifikasyon, plevral veya perikardiyal effüzyon, hidrops fetalis, hiperkojen barsak, plasentomegali ve gelişim kısıtlılığı fetal enfeksiyon bulguları olarak sayılabilir (Malinger ve ark., 2011; Naing ve ark.,2016). Ancak bu bulgular enfekte fetusların ancak %15 dolayında mevcuttur (Kristy ve ark.,2015). Amnios sıvısında SMV isolasyonu (>10^3kopya) veya PCR ile tespiti fetal enfeksiyon için tanı koydurucu yöntemlerdir (Johnson ve ark.,2012). Amnios sıvısında SMV-PCR testi %92-98 sensitivite ve %90-95 spesifite ile fetal enfeksiyon için tanı koydurucudur (Naing ve ark.,2016). Amnios sıvısında virus tespiti için uygulanacak olan amniyosentez şüpheli primer enfeksiyondan

6-9 hafta sonra ve 20 gebelik haftası üzerinde yapılmalıdır (Naing ve ark.,2016). Amnios sıvısında SMV enfeksiyonu tespit edilmeyen olgularda da %1-8 oranında yenidoğanların enfekte olarak doğma olasılığı mevcuttur (Hui ve Wood, 2015).

Prenatal fetal enfeksiyonun belirlenmesi fetusdaki hasarın ciddiyetini göstermez. Dolayısıyla ciddi zarar gören fetusları belirlemek amacıyla detaylı ultrasonografik değerlendirme ve fetal MR incelemesi önerilmektedir (Hui ve Wood, 2015). İntrauterin kranial bulgulara sahip fetuslar kötü prognoza sahiptir ve gebelik terminasyonu seçeneği önerilmektedir (Benoist ve ark., 2013). Prenatal SMV enfeksiyonu tanısı konulan ancak ultrasonografi ve MR ile patoloji gözlenmeyen fetuslarda, aileyi de bilgilendirerek ve 2-3 hafta aralıklar ile ultrasonografik inceleme yapılarak gebeliğin devamını önerenler mevcuttur (Benoist ve ark., 2013).Unutulmamalıdır ki, enfekte fetuslarda patolojik ultrasonografi bulguları ileri gebelik haftalarında (32 hafta ve üzeri) ortaya çıkabilir (Hui ve Wood, 2015). Pimer maternal SMV enfeksiyonlarında fetal etkilenimi azaltmaya yönelik prenatal antiviral ve hiperimmünglobulin tedavilerinin etkinlikleri gösterilememiştir (Revello ve ark.,2014; Hui ve Wood, 2015).

Tarama

Maternal SMV taraması, fayda-maliyet'i karşılamaması, tedavisinin bulunmaması, gereksiz endişe ve girişimlere neden olabileceği gerekçeleri ile önerilmemektedir (ACOG 2000; SOGC,2010; CDC, 2012; Walker ve ark., 2013). Ancak kılavuzlar tarafından önerilmemesine karşın, hekimler tarafından uygulandığı görülmektedir (Adler, 2011). Tarama, tüm gebelere veya riskli grup olarak değerlendirilen üç yaş altında çocuklar ile sürekli ve yakın temas halinde olan gebelere ilk antenatal muayenede IgG ve IgM bakılarak, seronegatif olguların serolojik olarak takibiyle yapılır. Seronegatif gebelerin 3 yaş altı çocuklar ile temas sonrası (alt bezlerini değiştirmek gibi) ellerini iyice yıkamaları, çocukların tükrüklerinin bulaşabileceği aletleri (oyuncakları gibi) temizlemeleri gibi koruyucu önlemler almaları önerilmektedir (ACOG 2000;CDS 2012). Ultrasonografide fetusda patoloji (ventrikülomegali, kalsifikasyon, mikrosefali, ekojen barsak, fetal gelişim kısıtlılığı vb) gözlenen olgularda da SMV taraması önerilmektedir (Walker ve ark., 2013).

Genital Herpes Virus (HSV) Enfeksiyonu

Herpes simpleks virüs (HSV-1 ve HSV-2) herpes virus ailesinden bir DNA virusudur. Genital herpes enfeksiyonu HSV-1 veya HSV-2 virusu tarafından meydana gelir ve bulaşma direk temas ile olur. Genital herpes enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu (%65-90) asemptomatiktir, semptomatik olanlarda genital bölgede ağrılı vesikül, ülser, lenfadenopati, subfebril ateş ve disüri şikayetleri olur (Stephenson-Famy ve Gardella,2014). Herpes simpleks viruslarına karşı antikora sahip olmayan kişilerin enfeksiyonuna birinci-episod primer enfeksiyon, sahip olmadığı antikor tipi ile enfeksiyona birinci-episod nonprimer enfeksiyon (HSV 1 antikoru varken HSV-2 ile enfeksiyon veya tersi), antikorlara sahip olduğu halde gerçekleşen enfeksiyona reaktivasyon, lezyonlardan virüs

salınımına semptomatik, lezyon olmadan virüs salınımına ise subklinik salınım adları verilmektedir (Pinninti ve Kimberlin, 2014).

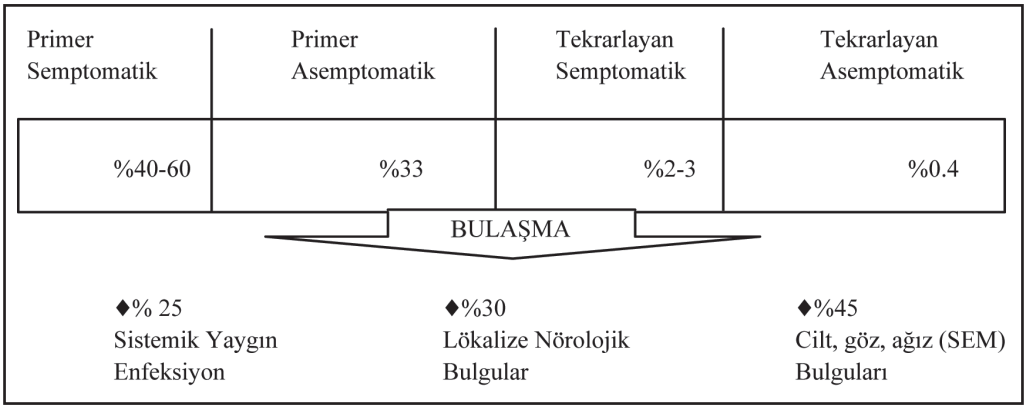
Gebe popülasyonda HSV-2 seronegatiflik oranı %20-30 dolayındadır ve seronegatif gebelerin de yaklaşık %10'u seropozitif eşlere sahiptir (Bradley ve ark.,2014; Pinninti ve Kimberlin, 2014). Gebelikte serokonversiyon oranları %1.7- %3.7 arasında bildirilmektedir (Brown ve ark., 1997). Maternal herpes enfeksiyonunda fetusa bulaşma %85 oranında peripartum dönemde fetusun virüs içeren maternal sekresyonlar ile direk teması ile olur (Stephenson-Famy ve Gardella,2014). Bulaşma için peripartum dönemde semptomatik olmak veya asemptomatik virüs salınımı gerekir ki, bu oran genel gebe popülasyonunda %0.2-0.39 arasında, genital herpes enfeksiyonu öyküsü olan gebelerde ise %0.77-1.4 oranlarında bildirilmektedir (Pinninti ve Kimberlin, 2014). Fetusa bulaşma riski primer maternal enfeksiyonda (%40-60), rekürrent enfeksiyondan (%2-3) çok daha yüksektir (Brown ve ark., 2003). Vaginal doğum fetusa bulaşma riskini arttıran önemli bir faktördür (Pinninti ve Kimberlin, 2014).

Neonatal herpes simpleks enfeksiyonu sıklığı 3200 canlı doğumda 1 oranındadır (Pinninti ve Kimberlin, 2014). Enfekte yenidoğanların %25'inde yaygın (dissemine), %30'unda santral sinir sistemi bulguları ön planda olan ve %45'inde cilt, göz ve ağızda (SEM) lokal veziküller ile karakterize klinik tablolar ortaya çıkar (Şekil 2). Neonatal mortalite, yaygın enfeksiyonu olan yenidoğanlarda %29, santral sinir sistemi tutulumu olanlarda %4 oranlarındadır ve yaşayanlarda da ciddi nörolojik sekeller gelişebilir (Stephenson-Famy ve Gardella,2014).

Maternal herpes enfeksiyonu tedavisinde FDA B kategorisinde olan antiviral ilaçlar acyclovir, famciclovir veya valacyclovir kullanır (Stephenson-Famy ve Gardella,2014). Önerilen acyclovir tedavisi;

Primer Enfeksiyonda	400 mg oral, günde 3 kere, 7-10 gün süreyle
Semptomatik rekürrent enfeksiyon	400 mg oral, günde 3 kere, 5 gün süreyle
Proflaksi ve supresyon	400 mg oral, günde 3 kere, 36 haftadan doğuma kadar

Neonatal herpes enfeksiyonunu önlemek amacıyla aktif tekrarlayan genital herpes enefeksiyonu olan gebelerde 36 gebelik haftasından doğuma kadar proflaktik acyclovir tedavisi önerilmektedir (ACOG, 2007a; RCOG, 2007; Stephenson-Famy ve Gardella,2014). Maternal antiviral supresyon tedavisi genital rekürensi azaltmakla birlikte, neonatal enfeksiyon riski üzerine etkinliği tam olarak ortaya konamamıştır (Hollier ve Wendel, 2008). Diğer bir önerilen koruyucu yöntem de, doğum sırasında aktif genital lezyon veya prondromal bulguları olan gebelerde sezaryen ile doğumun gerçekleştirilmesidir (ACOG, 2007a; SOGC,2008). Doğum öncesi 6 hafta içinde primer maternal genital herpes enfeksiyonu geçiren olgularda, aktif lezyon varlığına bakmaksızın sezaryen ile doğum önerenler de vardır (RCOG, 2007; Patel ve ark.,2011). Ancak unutulmamalıdır ki, sezaryen ile doğum neonatal enfeksiyon riskini tamamen ortadan kaldırmaz



Şekil 2. Maternal Herpes simpleks enfeksiyonunda yenidoğana bulaşma oranları ve sonuçları.

(Stephenson-Famy ve Gardella,2014). Membran rüptürü olan olgularda da 4-6 saat içinde sezaryen ile doğum önerilmektedir (ACOG, 2007a; SOGC,2008).

Tarama

Gebelikte serolojik HSV taraması önerilmemektedir (ACOG, 2007a; RCOG, 2007; SOGC, 2008; Workowski ve ark.,2010). Tekrarlayan asemptomatik genital herpes enfeksiyonunda doğum sırasında anneden fetusa virüsun geçme riski çok düşüktür. Bu olgularda gebelik esnasında virüsun rektivasyonunu antepartum viral kültürler ile saptamak güçtür ve neonatal enfeksiyonun belirlenmesinde etkisizdir. Asemptomatik primer maternal enfeksiyon perinatal enfeksiyon açısından yüksek risk taşımasına karşın, bu olay rutin serolojik tarama ile belirlenemez. Dolayısyla gebelikte rutin herpes simpleks taraması önerilmemektedir. En iyi tarama yöntemi travaydaki gebenin serviks ve genital kanalının lezyonlar açısından gözle muayenesidir.

Hepatit B Virus (HBV) Enfeksiyonu

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnaviridae ailesinden kılıflı çift-sarmal DNA virusudur. Virus ile bulaşma paranteral yol, seksüel temas ve anneden fetusa (perinatal) bulaşma şeklinde gerçekleşir (Dunkelberg ve ark., 2014). HBV ile enfekte olan bireylerin yaklaşık %90'ı etkili immünolojik cevap ile virüsü tamamen ortadan kaldırır, %1'den azında fulminant hepatit gelişir ve yaklaşık %10'unu ise kronik taşıyıcı olur (Han ve ark., 2012). Kronik HBV taşıyıcı olan kişilerde ise uzun vadede kronik aktif veya persistant hepatit, siroz ve karaciğer kanseri gelişebilir (Dunkelberg ve ark., 2014). Dünya Sağlık Teşkilatına göre dünyada 2 bilyondan fazla insanda HBV enfeksiyonu gelişmekte, 360 milyon insan kronik HBV taşıyıcısı olmakta ve her yıl 600 000 insan HBV-bağımlı karaciğer hastalıkları nedeniyle hayatını kaybetmektedir (WHO, 2014).

Klinik olarak anlamlı 3 HBV proteini mevcuttur; yüzey antigeni (HBsAg) virusun kılıf antigeni, kor antigeni (HBcAg) virusun nükleik asiti ile ilişkili antigeni ve erken antigen (HBeAg) virüs ile enfekte hücrelerin salgıladığı protein. HBeAg'i dolaşımdaki HBV DNA miktarı 10^6 IU/mL üzerinde ise müsbetleşir ve dolayısıyla dolaşımdaki virüs yükü ve enfektivitesinin bir belirtecidir (Gambarin-Gelwan, 2007; Dunkelberg ve ark., 2014). Akut HBV enfeksiyonunda HBsAg ve HBcAk- IgM pozitiftir. HBsAg'nin 6 aydan daha uzun süre serumda pozitif kalması kronik HBV enfeksiyonu tanısını koydurur (Gambarin-Gelwan, 2007). Kronik inaktif HBV taşıyıcılarıda HBsAg-pozitif, HBeAg-negatif, HBeAk-pozitif, HBV DNA miktarı ölçülemeyecek düzeyde (<1000 IU/ml) ve karaciğer enzimleri normal seviyelerdedir (Dunkelberg ve ark., 2014) (Tablo 2). Kronik HBV enfeksiyonu sıklığı Afrika, Asya ve Amazonlarda >%8, Ortadoğu ve Doğu Avrupa'da %2-8, Batı Avrupa, ABD ve Avustralya'da ise <%2 olarak bildirilmektedir (Franco ve ark.,2012). Türkiye'de gebe popülasyondaki HBsAg sıklığı % 2.5- 5 dolayında bildirilmektedir (Furuncuoğlu ve ark., 2016).

HBV taşıyıcı olan annelerin (HBsAg-pozitif) dolaşımında bulunan virüs, gebelik ve doğum esnasında yenidoğana bulaşabilir. Intrauterin bulaşma oranı kesin olarak bilinmemekle birlikte düşük seviyelerde olduğu kabul edilmekte ve asıl bulaşmanın doğum esnasında gerçekleştiği kabul edilmektedir (Van Damme ve ark.,2012). Yenidoğana bulaşma oranı HBsAg ve HBeAg pozitif olan annelerde % 90, HBsAg pozitif ve HBeAg negatif olanlarda ise %5-20 dolayındadır (Nelson ve ark.,2014). Enfekte olan yenidoğanların %90'a yakınında HBV enfeksiyonu kronikleşir ve karaciğer yetmezliği ve kanseri açısından ciddi risk oluşturur (Nelson ve ark.,2014). Yenidoğan enfeksiyonunu önlemenin ana yolu, HBsAg pozitif olan anneden doğan yenidoğanın ilk 12 saat

Tablo 3 **Gebelikte Akut Maternal Toksoplazma Enfeksiyonun Önlenmesine Yönelik Seronegatif Gebelere Öneriler**

1. Et:	Ciğ et yememelidir Yenilecek etler, rengi değişene kadar pişirilmelidir Donmuş et enfeksiyon kaynağı değildir Çiğ et ile çıplak elle temas etmekten kaçınılmalıdır Çiğ et ile çıplak elle temas sonrası eller iyice yıkanmalıdır Çiğ eti kesmekte kulanılan bıçaklar iyice yıkanmalıdır
2. Sebze ve meyva:	Sebze ve meyvalar iyice yıkamadan yenmemelidir Sebze ve meyvalar ile temas sonrası eller yıkanmalıdır
3. Kedi:	Kedileri dışarı çıkarmamalı, konserve besin ile beslenmelidir Kedi pisliği ile temas etmemelidir
4. Toprak	Bahçe, toprak ile çıplak elle temas edilmemelidir Eller ağıza ve göze sürülmemelidir.

içinde Hepatit B İmmünglobulin (HBIG) ile pasif ve Hepatit B aşısı ile (3 doz) aktif immünizasyonudur (CDS, 2011). Maternal vireminin yüksek olduğu gebelerde yenidoğana uygulanacak immünoproflaksi bulaşmayı engellemede yetersiz kalabilmektedir (Dunkelberg ve ark., 2014). Bu nedenle, HBV DNA seviyesi 10^7/ml üzerinde olan veya HBsAg-pozitif çocuğu olan (önceki gebelikte buluşmanın gerçekleştiği) gebelere doğum öncesi viral yükü azaltmak amacıyla antiviral tedavi önerilmektedir (Keeffe ve ark.,2008;Park ve Pan, 2014)., Maternal HBsAg pozitifliği,yenidoğana uygun immünproflaksi uygulandığı sürece, sezaryen ile doğum ve emzirmenin engellenmesi için gerekçe değildir (SMFM, 2016; Visvanathan ve ark, 2016).

Tarama

Gebelikteki prevelansının nisbeten yüksek olması ve yenidoğanın tedavisinin mümkün olması nedenleriyle, her gebeye ilk antenatal muayenede universal HBsAg taraması önerilmektedir (ACOG, 2007b; Lin ve ark.,2009;ECDC, 2016; SMFM, 2016).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) Enfeksiyonu

Human immunodeficiency virus (HIV), Retroviridae ailesinden RNA virusudur. Bulaşma, seksüel ilişki (özellikle homoseksüel),kan transfüzyonu, uyuşturucu enjeksiyonu ve anneden fetusa geçiş ile olur (RCOG, 2010). Virusun genomu sahip olduğu reverse transkriptaz enzimi sayesinde DNA'ya dönüştürülerek konak hücre genomu içine entegre olur. HIV başlıca CD4+ hücreler olan T lenfositler, monositler ve makrofajları enfekte eder (RCOG, 2010). HIV enfeksiyonu sonrası halsizlik, subfebril ateş, kilo kaybı ve yaygın lenfadenopati ile karakterize akut klinik tablo sonrası uzun süreli latent period dönemine geçilir ki, bu dönemde özellikle lenfatik hücrelerde virüs çoğalımı gerçekleşir. Zaman içinde CD4 lenfositleri kritik seviyenin altına iner (CD4+ T-lenfosit sayısı <200 hücre/μL veya <%14), semptomatik fırsatçı enfeksiyonlar ve malignetelerin ortaya çıktığı ve mortalitenin yüksek olduğu acquired immunodeficiency sendromu (AIDS) gelişir (RCOG, 2010). Üç veya daha fazla antiretroviral ilacın birlikte kullanıldığı tedavi (HAART, highly active anti-retroviral tedavi) ile morbidite ve mortalitede büyük oranda düşüş sağlanmıştır (May ve ark., 2007; Ray ve ark.,2010).

Gebe popülasyonda HIV enfeksiyonu prevelansı Avrupa ülkelerinde %0.01 ile %0.3 arasında bildirilmektedir (ECDC; 2016). HIV pozitif olan bireylerin %20-25'i enfeksiyonlarından haberdar değildir (SCOG, 2014). Avrupa ülkelerinde, ilk defa HIV+ olduklarını gebelikleri esnasında öğrenen gebelerin oranı %13 ile 63 arasında değişmektedir (ECDC; 2016). Tedavi almayan HIV+ anneden çocuğa enfeksiyonun geçiş oranları emziren gebelerde %25-40, emzirmeyenlerde %15-20 arasındadır ve çoğunlukla doğuma yakın ve doğum sırasında gerçekleşir (Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV, 1995; Kourtis ve ark.,2006). Maternal viral yük miktarı, normal doğum eylemi, erken membran rüptürü süresi, 32 gebelik haftası öncesi erken doğum ve emzirme anneden çocuğa bulaşma riskini arttıran faktörlerdir (RCOG, 2010). Anneden çocuğa

geçiş oranları, maternal viral yükü azaltan (< 50 kopya/ml) etkin antiretroviral tedavi (HAART), uygun doğum yöntemi ve emzirmenin engellenmesi ile %1-2'lerin altına düşürülmüştür (Warszawski ve ark.,2008; Townsend ve ark., 2008). Dolayısyla antenatal dönemde HIV pozitif gebelerin etkin tedavisi (dolaşımdaki virüs miktarının 50 kopya/ml'nın altına indiren) yenidoğan enfeksiyonunun önlenmesi için en etkili yöntemdir. HIV pozitif gebelikler multidisipliner ekip anlayışı içinde enfeksiyon hastalıkları uzmanlarıyla birlikte takip edilmelidir. Kendi sağlığı açısından HAART tedavisi alan kadınların tedavilerine gebelikleri süresince ve postpartum dönemde devam edilmelidir (RCOG, 2010). Kendi sağlıkları açısından HAART tedavisi almayan gebelere 20 ile 28 gebelik haftaları arasında HAART tedavisine başlanarak doğuma kadar sürdürülmelidir (RCOG, 2010). Kendi sağlıkları açısından HAART tedavisi almayan, viral yükü 10 000 kopya/ml altında olan ve sezaryen ile doğum yapacak gebelere 20-28 gebelik haftlarından başlanarak doğuma kadar zidovudine (300 mg günde iki kere oral ve doğum eyleminden 4 saat önce başlayarak doğum süresince infüzyon şeklinde) ile tek ilaç tedavisi, çoğul retroviral ilaç tedavisine alternatif bir yöntem olarak uygulanabilir (RCOG, 2010). Sezaryen ile 38 hafta içinde doğum önerilmektedir, viral yük miktarı 50 kopya/ml'nin altında olan ve etkin tedavileri yapılan olgularda normal doğum denenebilir (International Perinatal HIV Group,1999; RCOG, 2010). Yenidoğanın emzirilmemesi ve en kısa sürede antiviral tedaviye başlanılması önerilmektedir (RCOG, 2010; SOGC,2014).

Tarama

Gebelikte serolojik HIV taraması önerilmektedir (RCOG, 2010; USPSTF, 2013; SOGC, 2014; ACOG, 2015). Latent dönemde asemptomatik olması, gebelerin önemli bir kısmının hastalığından habersiz olması, tespiti durumunda uygun tedavi ile yenidoğan enfeksiyonunun büyük oranda önlenebilir olması nedenleriyle antenatal HIV taraması pek çok kılavuz tarafından önerilmektedir. Tarama, tüm gebelerin rutin antenatal taranması şeklinde olabileceği gibi (RCOG, 2010), gönüllülük esasına dayanan tüm gebelerin bilgilendirilmesi ve arzu edenlerin taranması şeklinde de olabilir (ACOG, 2015). Serolojik taramanın ilk antenatal muayenede yapılması, yüksek riskli olgularda ileri gebelik haftalarında tekrarı önerilmektedir (RCOG, 2010; USPSTF, 2013; SOGC,2014; ACOG, 2015). Tarama yapılan grupta HIV prevelansı %0.01'in altında ise, rutin universal tarama yerine yüksek riskli grupların taranmasının fayda-maliyet açısından daha etkili olacağı yönünde de görüşler mevcuttur (USPSTF, 2013).

Rubella Enfeksiyonu

Rubella enfeksiyonu Togaviridae ailesinden RNA virusunun neden olduğu bir enfeksiyondur. Yüzden vücud ve ektremitelere doğru yayılan makulopapüler döküntüler ile karakterize ve oldukça bulaşıcı bir enfeksiyondur. Lenfadeopati, konjoktivit, baş ağrısı, öksürük, subfebril ateş, eklem ve kas ağrıları eşlik edebilir ve kısa sürede tamamen kendiliğinden iyileşir (CDC,2001). Olguların yaklaşık %20-50'si asemptomatiktir (CDC,2001).

Yaygın olarak uygulanılan aşılama programları nedeniyle doğurganlık yaşındaki kadınların tamamına yakını bağışıktır. Bağışıklığı olmayan kadınlarda gebelik döneminde geçirilen akut rubella enfeksiyonu fetusda ciddi sorunlara yol açar. Fetal gelişim kısıtlılığı, sağırlık, kalp anomalileri (patent duktus arteriosus vb), göz anomalileri (katarakt, retinit vb), mikrosefali, serebral palsi ve mental retardasyon başlıcalarıdır (CDC,2001).Virusun fetusa geçişi transplasenter yol ile olur ve fetal enfeksiyon oranları yaklaşık 1. trimestirde %80, 27-30 gebelik haftaları arasında %35, 36 hafta üzerinde ise %100 dolayındadır (SOGC,2008). Konjenital rubella sendromu başka bir deyiş ile feusun enfeksiyondan zarar görme oranları ise 11 gebelik haftasından önce % 90, 11-12 gebelik haftaları arasında %33, 13-14 gebelik haftalarında %11, 15-16 gebelik haftalarında %24 ve 16-18 gebelik haftası üzerinde %0 olarak bildirilmiştir (Miller ve ark., 1982). Prekonsepsiyonel ve 16-18 gebelik haftasından sonraki akut maternal rubella enfeksiyonu fetüs açısından anlamlı bir risk oluşturmaz (SOGC,2008).

Tarama

Gebelikte serolojik Rubella taraması seronegatif gebeleri belirlemek ve doğum sonrası aşılanmalarını sağlamak amacıyla önerilmektedir (ACOG 2002; NICE, 2008; SOGC, 2008). Ancak aşılama sistemlerinin düzgün olduğu ülkelerde rutin universal taramanın fayda-maliyet açısından anlamlı olmayacağı ve taramanın gerekmiyeceği yönünde de görüşler vardır (ECDC; 2016).

Sifiliz Enfeksiyonu

Sifiliz, Treponema pallidum spiroketi tarafından meydana gelen bakteriyel bir enfeksiyondur. Bulaşma, çoğunlukla homo veya heteroseksüel cinsel ilişki yoluyla enfeksiyöz lezyon ile direk temas veya anneden fetusa intrauterin transplasental vertikal geçiş ile olur (Kingston ve ark.,2015). Sifiliz, değişik evreleri olan ve farklı organları ilgilendiren bir multi-sistem hastalığıdır. Primer sifiliz, spiroketin mukozal yüzeyden giriş yaparak özgün sifiliz şankrı ve lokal lenfadenopati oluşturması ile meydana gelir. Tedavi edilmeyen olguların yaklaşık %25'inde 4-10 hafta içinde yaygın mukalokutenöz döküntü, lenfadenopati, hepatit, glomerulonefrit ve nörolojik komplikasyonlar ile karakterize sekonder sifiliz oluşur (Baughn ve Musher, 2005). Sekonder sifiliz 3-12 hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve uzun süreli latent period başlar. Geç veya tersiyer sifiliz, tedavi edilmeyen olguların yaklaşık üçde birinde ilk enfeksiyondan 20-40 yıl sonra gummatöz, kardiyovasküler veya nörolojik komplikasyonlar ile ortaya çıkar (Kingston ve ark.,2015).

WHO, 2012 yılında dünyada 930 000 maternal sifiliz enfeksiyonun olduğunu ve buna bağlı olarak 143 000 fetal kayıp, 62 000 neonatal ölüm, 44 000 erken doğum veya düşük doğum ağırlığı ve 102 000 konjenital sifiliz enfeksiyonun oluştuğunu bildirdi (Wijesooriya ve ark., 2016). Maternal sifiliz prevelansı Afrika ülkelerinde en fazla (%1.68), Avrupa ülkelerinde ise en az (%0.15) orandadır (Wijesooriya ve ark., 2016). Türkiyeden yapılan bir çalışmada maternal sifiliz sıklığı %0.06 olarak bildirilmiştir (Ensari ve ark.,2015). An-

neden fetusa transplasenter infeksiyonun geçişi gebeliğin ikinci evresinde artar ve primer ve sekonder maternal sifilizde %60-90, erken latent maternal sifilizde %40 ve geç latent maternal sifilizde %10'dan az oranlardadır (Braccio ve ark.,2016). Tedavi edilmeyen primer, sekonder ve latent maternal sifiliz enfeksiyonları erken ve geç fetal ölüm (%21-40), erken doğum ve düşük doğum ağırlığı (%6), neonatal ölüm (%9-20) hidrops fetalis ve yenidoğanda konjenital sifiliz enfeksiyonuna (%36) neden olabilir (Fiumara, 1988; Gomez ve ark.,2013; Qin ve ark., 2014; Moline ve Smith, 2016). Maternal sifilizin erken tanısı ve tedavisi ölü doğum, perinatal mortalite ve konjenital sifiliz enfeksiyonu gibi olumsuz obstetrik sonuçları anlamlı olarak (%50 oranında) azaltır (Hawkes ve ark.,2011; Ishaque ve ark.,2011; Qin ve ark., 2014). Gebelikte önerilen sifiliz tedavisi tek doz intramusküler 2.4 milyon ünite benzathine G penisilin enjeksiyonudur (Braccio ve ark.,2016).

Sifiliz taraması için kullanılan iki tip serolojik test mevcuttur; non-treponemal [rapid plasma reagin (RPR), the venereal disease research laboratory (VDRL)] ve treponemal [fluorescent-treponemal antibody-absorbed test (FTA-ABS), treponema pallidum hemaglutinasyon testi(TPHA)] testler. Non-treponemal testler daha ucuzdur. Bu testlerde sifiliz enfeksiyonunun neden olduğu doku hasarı sonucu ortaya çıkan lipidlere (kardiyolipin gibi) karşı oluşan antikorlar değerlendirilir ve sonuçlar titre olarak verilir. VDRL, primer sifiliz döneminde müsbetleşir, titre hızla artar ve enfeksiyonun birinci yılında yüksek seviyede kalır, daha sonra yavaşça azalarak geç sifiliz döneminde düşük seviyelere iner ve %25 olguda negatifleşir (Hart, 1986). VDRL testi enfeksiyonun başlangıç haftalarında (primer sifilizin ilk bir iki haftası) negatif sonuç verebilir (yanlış negatif), lepra enfeksiyonu olanlarda, yaşlılarda ve infeksiyoz mononukleaz'da ise pozitif olarak bulunabilir (yanlış pozitif). Primer ve sekonder sifilizde VDRL'nin sensitivitesi %100'e yakındır, geç sifiliz de ise %70 dolayındadır (Hart, 1986). Treponemal testlerde ise, patojen treponemaya karşı oluşan spesifik antikorlar değerlendirilir ve sonuç müsbet veya negatif olarak verilir. Enfeksiyonu geçirenlerde treponemal testler yaşam boyu müsbet kalır, dolayısyla tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmazlar. Gebelikte sifiliz taraması için öncelikle non-treponemal testlerin uygulanması, pozitif sonuçların da treponemal testler ile teyid edilmesi önerilmektedir (Lago, 2016).

Tarama

Gebelikte ilk antenatal muayenede serolojik sifiliz taraması önerilmektedir (WHO, 2007; Wolff ve ark., NICE, 2008; USPSTF 2009; Kingston ve ark.,2015; Public Health England, 2016; ECDC; 2016). Maternal sifiliz prevelansının çok düşük olduğu ülkelerde rutin antenal sifiliz taramasının fayda-maliyet açısından anlamlı olmayacağı yönünde de görüşler vardır.

B grubu Beta Hemolitik Streptokok (GBS) Enfeksiyonu

B grubu streptokoklar (GBS) (Streptococcus agalactiae) gram pozitif diplokoklardır. GBS, erişkinlerin ürogenital ve gastroentestinal kanalında sıklıkla bulunur ve çoğun-

lukla herhangi bir enfeksiyona neden olmaz. Bakterinin asıl kaynağının gastroentestinal kanal olduğu ve genital kanaldaki kolonizasyonun rektumdan kontaminasyon sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (Baker ve Barrett, 1973). Gebe populasyonda alt genital kanal ve rektumunda GBS kolonizasyonu prevelansı Asya ve Afrika'da %19-22, Orta ve Güney Amerika'da %14-16, Amerika Birleşik Devletlerin'de %20-25, Doğu Avrupa'da %20-29, Batı Avrupa'da %11-21 ve Güney Avrupa'da %7-32 dolayında bildirilmektedir (Stoll ve Schuchat, 1998; Campbell ve ark., 2000; Barcaite ve ark., 2008;Turrentine ve Ramirez, 2008). İncelenen gebe populasyonunun özellikleri ve kullanılan kültür yöntemi maternal kolonizasyon oranları üzerine etkilidir. Gebelik haftasının kolonizasyon oranları üzerine etkisi yoktur (Edwards ve Baker, 2010). Vaginada kolonizasyon, üç farklı şekilde olabilir: Sürekli (kronik), geçici veya fasılalı (intermittent). Vaginalarında grup B streptokok taşıyıcılarının yaklaşık 1/3'ü tüm gebelikleri boyunca taşıyıcılıklarını devam ettiren kronik, 1/3'ü yalnızca bir kere pozitif saptanan geçici ve 1/3'ü ise gebelikleri boyunca kolonizasyonun değişkenlik gösterdiği (pozitif/negatif/pozitif gibi) fasılalı taşıyıcılardır (McKenna ve Iams, 1998). Geçici ve fasılalı kolonizasyonun varlığından dolayı, antenatal kültür ile grup B streptokok taşıyıcısı olarak saptanan gebe, doğum anında taşıyıcı olmayabilir veya bunun terside söz konusu olabilir.

Maternal GBS kolonizasyonu yenidoğan enfeksiyonu ve sepsisinin en önde gelen nedenidir (Edwards ve Baker, 2010). Neonatal GBS enfeksiyonu sıklığı 1000 canlı doğumda 0.5 ile 3 arasında bildirilmektedir (Di Renzo ve ark.,2015).Yenidoğan enfeksiyonu, vaginada kolonize olmuş mikroorganizmanın asendan yol ile intakt veya rüptüre olmuş membranı geçerek amnios sıvısı içine girmesi veya fetusun doğum kanalından geçerken kontamine olması ile gerçekleşir (Edwards ve Baker, 2010). Yenidoğana bulaşma oranları %29-85, ortalama %50 dolayındadır ve bakteri ile kontamine olarak doğan yenidoğanların ise %1 ile 2'sinde neonatal sepsis tablosu ortaya çıkar (Edwards ve ark.,2016). Erken doğum, su kesesinin 18 saatten uzun süre açık olması, çoğul gebelikler, gebelikte GBS bakteriürisinin olması, vagendeki kolonizasyonun yoğunluğu, gebede GBS'a karşı oluşan antikorların yetersizliği ve şeker hastalığı yenidoğanda GBS sepsisi riskini artıran faktörlerdir (Duff ve Birsner, 2017). Neonatal enfeksiyon, erken (ilk 7 günde) ve geç (1. hafta sonrası)başlangıçlı formlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Erken-başlangıçlı formda doğum sonrası ilk 48 saat içinde ortaya çıkan septisemi ve solunum zorluğu vardır (Edwards ve ark.,2016). Letarji, iritabilite, beslenme zorluğu, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, siyanoz ve şok belirtileri saptanır (Edwards ve ark.,2016). Doğumdan bir iki saat sonra solunum zorluğu ve siyanoz gelişip, ventilasyon ihtiyacı doğar. Erken başlangıçlı formda neonatal mortalite oranları prematür doğanlarda %25, madında doğanlarda ise % 5 dolayındadır (Di Renzo ve ark., 2015). Geç-başlangıçlı formda doğum sonrası birinci haftadan sonra ortaya çıkan septisemi ve menejit tablosu en sık karşılaşılan tablodur (Edwards ve Baker, 2010). Bunun yanında vücudun farklı bölgelerinde fokal enfeksiyon odakları (orta kulak iltahabi, artirit, osteomyelit, konjektivit, nekrotizan fasiit, yüzde sellulit gibi) saptanabilir (Edwards ve Baker, 2010). Maternal GBS kolonizasyonunu, annede de, üriner sistem enfeksiyonu,

koryoamniyonit, postpartum endometrit ve sezaryen sonrası yara enfeksiyonu risklerinde artışa neden olabilir (Edwards ve Baker, 2010).

GBS kolonizasyonu tanısında altın standart vagina, perine ve perianal bölgeden alınan kültürdür (Duff ve Birsner, 2017**).** Kültür sonucunun elde edilmesi için ortalama yedi gün gerekir. Dolayısıyla doğum sırasındaki kolonizasyon varlığını saptamak için antepartum dönemde gebelerin vaginalarından kültür almak gerekir. Burada sorun antepartum kültür ile elde edilecek sonucun, intrapartum durumu ne oranda doğru olarak yansıtığıdır. Bu konudaki çalışmaların ortak sonucu antepartum kültür ile doğum arasındaki süre uzadıkça, kültür sonucunun intrapartum kolonizasyon durumunu belirlemedeki etkinliğinin azaldığı yönündedir (geçici ve fasılalı kolonizasyondan dolayı) (Greenspoon ve ark., 1991). Doğumdan önceki 6 hafta içinde alınan kültürler, intrapartum durumu %100'e yakın doğrulukla ortaya koyabilmektedir (Duff ve Birsner, 2017). Kültür dışında kısa sürede sonuç veren hızlı testler de kullanılmaktadır. Bunlar, B grubu streptokok antijenlerini belirlemeye yönelik immünolojik testler ve DNA'sının tespitine yönelik PCR testleridir.Antijen tespitine yönelik testlerin sensitivitesi kolonizasyonun yoğunluğu ile ilişkili olarak % 20 ile 88 arasında değişmektedir (Duff ve Birsner, 2017). PCR yöntemi ile de %90'nın üzerinde sensitivite ile kolonizasyon belirlenebilmektedir (Duff ve Birsner, 2017).

Yenidoğanı B grubu streptokok sepsisinden korumanın yolu, maternal kolonizasyonunun belirlenerek intrapartum antibiyotik proflaksisi uygulanmasıdır. Doğum eylemi öncesi uygulanacak antibiyotik proflaksisi ile istenilen sonuca ulaşılamaz, çünkü tedavi sonrası kısa süre içinde gastroentestinal kanaldan tekrar kolonizasyon gerçekleşir (Gardner ve ark., 1979). İntrapartum antibiyotik proflaksisinin bakterinin fetusa geçişini önlemede etkili olduğu ve erken başlangıçlı neonatal enfeksiyon oranını %70 dolayında azalttığı bildirilmektedir (Zaleznik ve ark.,2000; SOGC, 2013a). Ohlsson ve Shah (2014) yaptıkları Cochrane derlemesinde, intrapartum antibiyotik proflaksisinin erken başlangıçlı neonatal enfeksiyon sıklığını anlamlı olarak azalttığı (RR 0.17, %95 CI 0.04 to 0.74), geç başlangıçlı neonatal enfeksiyon sıklığı üzerine ise anlamlı bir etkisinin olmadığını belirlediler. Yorumlarında, meta-analizlerinde değerledirilen çalışmaların metadolojik biaslar içerdiğini ve sonuçlarının yorumlanmasında ihtiyatlı olunması gerektiğini de bildirmekteler. İntrapartum antibiyotik proflaksisi için; Doğum eylemi başladığında, 2 gram ampisilin'in intaravenöz olarak yapılıp, daha sonra her 4 saate bir, 1 gram ampisilin enjeksiyonu ile doğuma kadar devam edilmesi veya penisilin G'nin başlangıçta 5 milyon ünite, daha sonra her 4 saatte bir 2.5 milyon ünite intravenöz yapılması veya sefazolin 2 gr iv ve daha sonra 8 saate bir 1 gr iv yapılarak doğuma kadar devam edilmesi önerilmektedir (CDS 2010; ACOG, 2011).

İntrapartum antibiyotik proflaksisi, antepartum kültür ile kolonizasyonu saptanan gebelere ve maternal risk faktörlerine bakarak uygulanmaktadır. Maternal risk faktörleri: a- erken doğum, b-37 gebelik haftasından önce erken membran rüptüru c- membranların 18 saatten uzun süre açık olması d- doğumda ateşin yüksek bulunması e- ge-

belikte GBS bakteriürisinin olması f- daha önce GBS enfeksiyonu olan çocuk doğurmuş olması olarak sıralanabilir (ACOG,2011).

Tarama

Gebelere rutin antenatal GBS kolonizasyonu taranmasını öneren kılavuzlar mevcuttur (CDS, 2010; AAP, 2011; ACOG, 2011; SOGC,2013a). Bu kılavuzlarda, tüm gebelerden 35 ile 37 gebelik haftaları arasında vagina ve rektumdan kültür alınması önerilmektedir. Erken doğum ve erken membran rüptüru tanısıyla hastaneye yatırılan ancak GBS kolonizasyon durumu bilinmeyen gebelerde ise hızlı testler ile durumun belirlenmesi önerilmektedir. RCOG (2012) gebelerde rutin GBS kolonizasyonu taramasını önermemektedir. Pek çok Avrupa ülkesinde de rutin antenatal GBS kolonizasyonu taraması uygulanmamaktadır.

Toksoplazma Enfeksiyonu

Toksoplazmozis, Toksoplazma gondii'nin oluşturduğu bir protozoon enfeksiyonudur. Toksoplazma gondii paraziti üç farklı formda bulunabilir (Montoya ve Liesenfeld, 2004). Tachyzoit formu, metabolik olarak aktif olan ve hızla çoğalan formudur. Enfeksiyonun akut döneminde kan ve lenf yoluyla konağın vücuduna dağılarak her çeşit çekirdekli hücreyi enfekte edebilir. Bradyzoid formu, konak hücre içinde (özellikle retina, beyin, myokard ve iskelet kasında) kistler oluşturan formudur (doku kistleri). Bradyzoitleri içeren doku kistleri kronik veya latent enfeksiyonu ifade eder ve enfekte konakta ömür boyu kalır (Saadatnia ve Golkar,2012). Parazitin üçüncü formu sporozoit formudur. Sporozoitler yalnızca kedi cinsi hayvanların gastroentestinal kanalında parazitin yaşam siklusundaki seksüel bölünme sonucu ortaya çıkar ve kedilerin gaitalarındaki ookistler içerisinde atılır. Kedi cinsi hayvanlar toksoplazma gondii'nin ana konağı ve taşıyıcısıdır. Diğer tüm canlılar ara konaktır. Kedi toprakta bulunan ookist veya kuş ve faredeki doku kistlerini alarak enfekte olur. Bu kistlerden, kedinin gastroentestinal kanalında canlı parazitler açığa çıkarak, seksüel bölünme ile çoğalır ve ookistler halinde dışkı ile atılır. Ookistler, dış ortama dirençlidir, nemli toprakta bir yıldan uzun bir süre canlılığını korur (Saadatnia ve Golkar, 2012). Çeşitli haşaratlar, kedi pisliğindeki ookistleri sebze ve meyvalara taşıyabilir. İnsanlara enfeksiyon oral yol ile bulaşır. Bulaşma, az pişmiş veya pişmemiş etlerdeki doku kistlerinin yenilmesi ile veya yıkanmamış sebze ve meyvaların üzerindeki ookistlerin ağız yoluyla alınmasıyla olur (Saadatnia ve Golkar, 2012). Ayrıca, özellikle çocuklarda toprakta bulunanan ookistlerin, toprakla oynadıktan sonra, ellerin ağıza götürülmesi yoluyla da bulaşma olur. T.gondii enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatikdir ve farkedilmeden geçer (Montoya ve Liesenfeld, 2004). Beş ile 18 gün süren (ortalama 9 gün) inkübasyon döneminden sonra bazı kişilerde halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı ve hafif ateş gözlenebilir. Bu semptomlar çoğunlukla grip enfeksiyonu olarak değerlendirilir. Lenfadenopati saptanabilir, çok nadiren tek taraflı koryoretnite neden olabilir (Montoya ve Liesenfeld, 2004).

Toksoplazma enfeksiyonu sıklığı, ülkeden ülkeye özellikle yemek alışkanlıklarına bağlı olarak büyük farklılıklar gösterir ve %10'dan az ile %90'nın üzerinde olmak üzere değişmektedir (Torgerson ve Mastroiacovo, 2013). Fertil çağdaki seronegatif kadın oranı %10 ile 90, konjenital toksoplasmosis sıklığı ise 10 000 canlı doğumda 1 ile 16 arasında değişmektedir (Di Mario ve ark.,2015). Gebelikte seronegatif gebelerde akut maternal enfeksiyonun önlenmesine yönelik öneriler Tablo 3'de belirtildi. Di Mario ve ark (2015) yaptıkları Cochrane meta-analizinde, randomize kontrollü çalışmalarda prenatal eğitimin (önerilerin) gebelikte akut maternal toksoplazma enfeksiyonu geçirme sıklığını çok anlamlı olarak etkilemediğini, ancak observasyonel çalışmalarda maternal enfeksiyon sıklığının azalmasında etkili olduğu yönündedir.

Anneden fetusa bulaşma ancak, gebelikte geçirilen akut toksoplazma enfeksiyonunda, parazitemi esnasında, parazitin plasenta yoluyla fetusa geçmesi ile olur. Konsepsiyondan önce geçirilen akut maternal enfeksiyon fetus açısından risk taşımaz (Torgerson ve Mastroiacovo, 2013). Annedeki parazitemi çoğunlukla 3 hafta sürer. Bu dönemde parazit öncelikle plasentayı enfekte eder ve orada çoğalır. Eğer tedavi edilmez ise plasenta tüm gebelik süresince canlı parazit kaynağı olarak, fetusa parazitin geçmesine neden olur (Nowakowska ve ark.,2002). Fetusun enfeksiyon riski maternal enfeksiyonun olduğu gebelik haftasına bağlı olarak artar, ancak enfekte olan fetusdaki hasarın şidetti ise gebelik haftası ilerledikçe azalır (Dunn, 1999;DiMario ve ark., 2015). Dolayısıyla erken gebelik haftalarında fetusun enfeksiyon riski düşüktür ancak fetus enfekte olmuş ise hasarın derecesi yüksektir (12 gebelik haftasında %60 hasar, doğum öncesi %5'den aza iner) (Dunn, 1999). Akut maternal enfeksiyonda parazitin fetusa vertikal geçiş oranları; ilk 7 haftada %2'nin altında; 7 ile 15 gebelik haftaları arasında %5 dolayında; 16 ile 25 gebelik haftaları arasında %20 dolayında; 28 gebelik haftası üzerinde %45 dolayında ve miada yakın dönemde ise %80 dolayında bildirilmektedir (Dunn, 1999). Li ve ark (2014) yaptıkları meta-analizde, akut maternal enfeksiyonda parazitin vertikal geçiş oranlarını 1., 2., ve 3. trimestir için sırasıyla %5 (%95CI, 2–16), %13 (%95CI, 7–23), ve %32 (%95CI, 24–41) olarak bildirdiler. İntrauterin toksoplasma enfeksiyonu, abortus, fetal ölüm, gelişme kısıtlılığı ve semptomatik konjenital enfeksiyona yol açabilir (Kaye, 2011). Semptomatik konjenital enfeksiyonda hidrosefali, kranial kalsifikasyonlar, mikrosefali, psikomotor retardasyon, koryoretinit, miyokardit ve pnömoni gözlenir (Kaye, 2011). Konjenital toksoplasmosis olan olguların %5'inde ağır hasar saptanırken, %20 ile 30'unda 3 yaşına kadar intrakranial veya oküler lezyonlar ortaya çıkar (Gilbert ve ark.,2001).

Akut maternal enfeksiyonda, Ig M antikorları enfeksiyondan sonraki 5. günde müsbetleşir ve 1. ayda maksimum seviyeye ulaşır daha sonra azalarak birkaç ay içinde negatifleşir (Stray-Pedersen, 1993). Ancak son yıllarda kulanılan çok hasas testeler ile akut enfeksiyondan sonra 2 yıla kadar müsbet olarak saptanabilirler (Liesenfeld ve ark.,1997). Ig G antikorları, Ig M antikorlarından daha sonra ortaya çıkar ve enfeksiyondan sonraki birkaç hafta içinde müsbetleşir, 2-6 ay içinde maksimum seviyesine ulaşır, yüksek seviyeler bir iki yıl devam eder ve daha sonra azalarak tüm yaşam boyunca belli bir dü-

zeyde müsbet olarak kalır (Liesenfeld ve ark.,1997). Annede akut enfeksiyonun tanısı serokonversiyonun tesbiti (Ig G negatifken pozitif olması) veya spesifik Ig M'in tesbiti ile konulur (SOGC, 2013). Gebelikte bakılan tek kan örneğinde (gebelikten önceki veya gebeliğin başındaki değer bilinmiyorsa) Ig M'in müsbet, Ig G'nin negatif olması çok büyük bir olasılıkla yeni geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir. Ig M ve Ig G'nin birlikte müsbet saplandığı durumda ise 2-3 hafta sonra testi tekrarlıyarak, antikor titresindeki artışı (en az 4 kat) göstermek gerekir (Montoya,2002). Ayrıca IgG avidite testi ile maternal enfeksiyonun zamanlaması yapılabilir. Yüksek avidite geçirilmiş (3 aydan uzun süreli), düşük avidite ise geçirilmekte olan akut enfeksiyonu gösterir (Montoya,2002). Gebelikte akut maternal enfeksiyon şüphesi veya tanısı olan gebelerde, fetusun enfekte olduğunu belirlemek amacıyla amniyosentez yapılmalıdır. Amnios mayiinde toksoplazma PCR'in fetal enfeksiyonu belirlemedeki sensitivitesi %81 ile 90, spesifisitesi ise %96-100 arasında bildirilmektedir (SOGC, 2013b). Amnios mayiinde PCR tekniği ile paraziti aramak, 18 gebelik haftasından sonra ve akut maternal enfeksiyondan en az 4 hafta geçtikten sonra yapılmalıdır (Romand ve ark.,2001).

Peyron ve ark (1999) yaptıkları Cochrane meta-analizinde, gebeliklerinde serokonversiyon saptanan olgulara uygulanan prenatal tedavi ile parazitin vertikal geçiş oranının anlamlı olarak azalmadığını ancak konjenital toksoplasmosis kliniğinin ağırlığının azaldığını belirlediler. Gebelikte akut maternal toksoplazma enfeksiyonunun prenatal tedavisindeki amaç, parazitin fetusa geçmesini önlemek, eğer geçmiş ise de enfekte fetusda doku hasarını önlemektir. Maternal akut enfeksiyon mevcut ancak fetüs enfekte değilse (amniyosentez ile toxo PCR negatif) parazitin plasentadan fetusa geçişini önlemek amacıyla spiramisin 1 gr (3 milyon U) 8 saate bir gebelik süresince kullanılmalıdır (Montoya,2002). Spiramisin makrolid antibiyotiktir, plasentada konsentre olur ve fakat fetusa istenilen miktarda geçmez, dolayısıyla fetusun tedavisinde etkili değildir (Montoya,2002). Fetal enfeksiyonun saptandığı olgularda (amniyosentez ile toxo PCR pozitif) ise primethamin/sulfadiazin tedavisi önerilir (Sulfadiazin 1 gr, günde 3 kere + Primethamin 50 mg günde 1 kere + haftada bir 50mg folinic acid) (To ve ark., 1998; SOGC, 2013b). Primethamin ve sulfadiazin'in birlikte kullanımının konjenital enfeksiyonun ağırlığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (McLeod ve ark., 2009).

Tarama

Toksoplazmanın antenatal serolojik taranması konusunda fikir birliği yoktur. Taramanın gerektiğini savunanlar ve buna karşılık fayda-maliyet açısından verimli olmadığını düşünenler vardır. İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve pek çok Avrupa ülkesinde rutin antenatal tarama önerilmemektedir (Montoya,2002; Benard ve Salmi, 2006; SOGC, 2013b). Avusturya ve Fransa'da antenatal toksoplazma taraması yapılmaktadır (Saadatnia ve Golkar, 2012). Fransa'da uygulanan antenatal tarama yöntemi şu şekildedir: İlk antenatal muayenede (10 -12 gebelik haftasından önce) toksoplazma Ig G ve Ig M bakılır, seronegatif gebelerde 20-22. hafta ve 36-38. haftada tekrar IgG ve M'e bakılır.

Antenatal taramanın yapılması önerenler; tarama ile gebeliğinde toksoplazma enfeksiyonu geçirmeye aday gebelerin belirlenerek koruyucu önlemlerin alınabileceğini, akut enfeksiyonun erken tanısı ile, tedavi/terminasyon seçenekleri sunularak, konjenital enfeksiyonlu doğan çocuk oranı ve enfeksiyonun uzun vadedeki sekellerinin önlenebileceğini düşünmektedir. Antenatal taramanın karşısında olanlar ise; hastalığın yaygınlığı ve saptanacak olgu sayısının mali açıdan ülke çapındaki taramayı karşılayacak düzeyde olmayacağı, gebelikte geçirilen toksoplazma enfeksiyonunun çocuk üzerine olumsuz etkisinin klasik bilgilerin ortaya koyduğu kadar fazla olmadığı, uygulanan tedavinin etkinliğinin yeterince açık olmadığı ve gereksiz gebelik sonlandırmalarına yol açabileceğini düşünmektedir.

Kaynaklar

Adler SP (2011) Screening for Cytomegalovirus during Pregnancy. Inf Dis Obstet Gynecol, Article ID 942937, 9 pages, doi:10.1155/2011/942937

American Academy of Pediatrics (AAP) (2011). Recommendations for the Prevention of Perinatal Group Streptococcal (GBS) Disease, Pediatrics, 128(3).

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2000) Perinatal Viral and Parasitic Infections, ACOG Practice Bulletin, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, USA, 20th edition

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2002) Practice Bulletin: perinatal viral and parasitic infections. Number 20, Int J Gynaecol Obstet, 76: 95–107.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2007a) Committee on Practice Bulletins. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists.. Management of herpes in pregnancy. Obstet Gynecol, 109:1489–98.

American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) (2007b). Viral hepatitis in pregnancy. Practice bulletin no. 86. Obstet Gynecol, 110:941-55.

American College of Obstetricans and Gynaecologists (ACOG)(2011).Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. Committee Opinion No. 485, Obstet Gynecol, 117:1019-27.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)(2015) Committe Opinion Number 635. Prenatal and Perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing: Expanded Recomandations

Baker CJ ve Barrett FF (1973) Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates, J Pediatr 83:919-925

Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R ve ark (2008) Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries, Acta Obstet Gynecol Scand, 87:260-271

Baughn RE ve Musher DM (2005) Secondary syphiliticlesions. Clin Microbiol Rev, 18: 205–216.

Benard A ve Salmi R (2006) Survey on the programs implemented in Europe for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. Available at: http://eurotoxo.isped.u-bord eaux2.fr/WWW_PUBLIC/DOC/EUROTOXO_Panel1Surveyonsurveillance_systems_27-04-2006.pdf

Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF ve ark (2013) Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. Fetal Diagn Ther, 33:203–14.

Bialas KM, Swamy GK, Permar SR (2015).Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. Clin Perinatol, 42: 61-67

Braccio S, Sharland M, Ladhani SN (2016)Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis. Curr Opin Infect Dis,29:268–274

Bradley H, Markowitz LE, Gibson T ve ark (2014) Seroprevalence of herpes simplex virüs types 1 and 2—United States, 1999–2010. J Infect Dis, 209:325–33

Brown ZA, Selke S, Zeh J ve ark (1997) The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. N Engl J Med, 337(8):509–515.

Brown ZA, Wald A, Morrow RA ve ark (2003) Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA, 289:203–9.

Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA ve ark (2000) Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery, Obstet Gynecol 96:498-503

Centers for Disease Controland Prevention (CDC) (2001). Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR Recomm Rep July 13, 50(RR12);1–23.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)(2010). Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Mor Mortal Wkly Rep, 59(RR-10):1–32.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011). Assessing completeness of perinatal hepatitis B virus infection reporting through comparison of immunization program and surveillance data--United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 60(13):410–413.

Centres for Disease Control and Prevention (CDS)(2012). Preventing Congenital CMV Infection. http://www.cdc.gov/cmv/prevention.html. Accessed 18.8.2012.

Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C ve ark (2015) Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10. Art. No.: CD006171.

Di Renzo G C, Melin P, Berardi A ve ark (2015) Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. J Mat Fet Neonat Med, 28:766-782

Drew WL (1988) Diagnosis of cytomegalovirus infection. Rev Infect Dis, 10(Suppl 3):S468–76

Duff P ve Birsner M (2017) Maternal and Perinatal Infection in Pregnancy. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL ve ark. (eds)Normal and Problem Pregnancies, Seventh Edition,Elsevier, , Chp 54, 1130-1146

Dunkelberg JC, Berkley EMF, Theiel KW ve ark (2014) Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. J Perinatol, 34: 882–891.

Dunn D (1999). Mother to child transmission of toxoplasmosis: risks estimates or clinical counselling. Lancet, 353:1829–33.

Edwards MS ve Baker CJ (2010) Streptococcus agalactiae (group B streptococcus). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases. Vol 2, 7th edn. Elsevier, Philadelphia, Chapter 202

Edvards MS, Nizet V, Baker CJ (2016) Group B streptococcal Infections. In:Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y ve ark (eds) Remington and Klein's Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant, 8th edn, Saunders, Chapter 12, 411-426

EnsariT, Kırbas A,Erdinç S (2015) An eight-year retrospective analysis of antenatal screening results for syphilis: is it still cost effective? J Infect Dev Ctries, 9(9):1011-1015

European Centre for Disease Prevention and Control(ECDC)(2016) Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA. Stockholm

Fiumara NJ (1988) Syphilis among mothers and children. Ann N Y Acad Sci,549: 187–92.

Franco E, Bagnato B, Marino ve ark (2012) Hepatitis B: epidemiology and prevention in developing countries. World J Hepatol, 4:74–80.

Furuncuoglu Y, Bolukbas FF, Bolukbas C ve ark (2016) Changes in the prevalence of HBV infection in pregnant women in Turkey between 1995 and 2015:a 20-year evaluation Postgrad Med J Postgrad Med J, 0:1–4.

Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ ve ark (1979) Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in pregnant women: a couple study. Am J Obstet Gynecol, 135:1062–5.

Gambarin-Gelwan M (2007). Hepatitis B in pregnancy. Clin Liver Dis, 11(4):945–963

Gilbert R, Dunn D, Wallon M, ve ark (2001) Ecological comparison of the risks of mother-tochild transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. Epidemiology and Infection, 127:113–20.

Gomez GB, Kamb ML, Newman LM ve ark (2013) Untreated maternal syphilis and adverse outcomes ofpregnancy: a systematic review and meta-analysis.Bull World Health Organ,91: 217–26.

Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P ve ark (1997) Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. J Infect Dis, 175:944–6.

Greenspoon J.S., Wilcox J.G. ve Kirschbaum T.H. (1991). Group B streptococcus: the effectiveness of screening and chemoprophylaxis. Obstet Gynecol Surv, 46:499-508

Han GR, Xu CL, Wei Zhao W ve ark (2012) Management of chronic hepatitis B in pregnancy. World J Gastroenterol, 18(33): 4517-4521

Hart G. (1986). Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. Ann Int Med, 104: 368-379

Hawkes S, Matin N, Broutet N ve ark (2011) Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and metaanalysis. Lancet Infect Dis,11:684–691.

Hollier LM ve Wendel GD (2008) Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. Cochrane Database Syst Rev (1):CD004946.

Hui L ve Wood G (2015).Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. Prenat Diagn, 35; 1–7

International Perinatal HIV Group (1999). The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiencyvirus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med, 340:977–87.

Ishaque S, Yakoob M, Imdad A ve ark (2011) Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: a review. BMC Public Health, 11 (Suppl 3):S3.

Johnson J, Anderson B, Pass RF (2012)Prevention of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. Clin Obstet Gynecol, 55;521-30

Kaye A (2011)Toxoplasmosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention in Congenitally Exposed Infants. J Pediatr Health Care, 25: 355-364.

Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH ve ark (2008) A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol, 6(12):1315–1341.

Kingston M, French P, Higgins S ve ark (2015)UK national guidelines on the management of syphilis 2015 International Journal of STD & AIDS 0(0) 1–26

Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ ve ark (2006) Motherto-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. Lancet Infect Dis, 6:726–32.

Lago EG (2016) Current Perspectives on Prevention of Mother-to-Child Transmission of Syphilis. Cureus 8(3): e525.

Li X-L, Wei H-X, Zhang H ve ark (2014) A Meta Analysis on Risks of Adverse Pregnancy Outcomes in Toxoplasma gondii Infection. PLoS ONE 9(5): e97775.

Liesenfeld O, Press C, Montoya JG ve ark (1997)False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. J Clin Microbiol,35(1):174–8.

Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T (2011) Imaging of fetal cytomegalovirus infection. Fetal Diagn Ther, 29: 117–126.

May M, Sterne JA, Sabin C ve ark (2007) Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis ofprospective studies. AIDS, 21:1185-97.

McKenna D.S. ve Iams J.D. (1998). Group B streptococcal infections. Semin Perinat, 22, 267-276

McLeod R, Kieffer F, Sautter M ve ark. (2009)Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? Mem Inst Oswaldo Cruz, 104(2):320–44.

Miller E ve ark (1982) Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet, 2:781.

Moline HR ve Smith JF (2016) The continuing threat of syphilis in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol,28:101–104

Montoya JG (2002) Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. J Infect Dis, 185(Suppl 1):S73–82.

Montoya JG ve Liesenfeld O (2004) Toxoplasmosis, Lancet 363:1965-1976

Naing ZW, Scott GM, Shand A ve ark.(2016) Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. Aust N Z J Obstet Gynecol, 56: 9–18

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)(2008). Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11947/40145/40145.pdf.

Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV (2014) Prevention of PerinatalHepatitis B Virus Transmission. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society,3: S7–S12

Nigroa G ve Adler SP (2011) Cytomegalovirus infections during pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 23:123–128

Nowakowska D, Golab E, Czichos E ve ark (2002) Detection of Toxoplasma gondii in human placenta by PCR and placental histologic findings, Wiad Parazytol 48:301-309

Ohlsson A, Shah VS (2014). Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6.

Park JS ve Pan C (2014) Current recommendations of managing HBV infection in preconception or pregnancy. Front. Med, 8(2): 158–165

Patel R, Alderson S, Geretti A ve ark (2011) European guideline for the management of genital herpes, 2010. Int J STD AIDS, 22:1–10.

Peyron F, Wallon M, Liou C ve ark (1999) Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 1999; Issue 3.

Pinninti SG ve Kimberlin DW (2014) Preventing HSV in the Newborn Clin Perinatol, 41(4): 945–955

Piso B, Reinsperger I, Winkler R (2014) Recommendations from international clinical guidelines for routine antenatal infection screening: does evidence matter? Int J Evid Based Health,12:50–61.

Public Health England (2016). National antenatal infections screening monitoring: annual data tables (England 2005–2013).https://www.gov.uk/government/publications/national-antenatal-infections-screening-monitoring-annual-datatables.

Qin J, Yang T, Xiao S,ve ark (2014) Reported Estimates of Adverse Pregnancy Outcomes among Women with and without Syphilis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 9(7): e102203.

Ray M, Logan R, Sterne JA,ve ark (2010) HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. AIDS, 24:123-37.

Revello MG ve Gerna G (2002) Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev, 15:680–715.

Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B ve ark (2014) A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. N Engl J Med, 370:1316–26.

Ricci JM, Fojaco RM , O'Sullivan MJ (1989). Congenital syphilis: the University of Miami/Jackson Memorial Medical Center experience, 1986–1988. Obstet Gynecol, 74: 687–693.

Romand S, Wallon M, Frank J ve ark (2001) Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol, 97:296–300

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2007) Green-top Guideline No. 30. Management of genital herpes in pregnancy

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2010) Green-top Guideline No. 39 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Management of HIV in Pregnancy

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)(2012). The prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease, Green-top Guideline No36., 2nd edition

Saadatnia G ve Golkar M (2012) A review on human toxoplasmosis, Scand J of Infect Dis, 44:11, 805-814,

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) (2016) Consult Series:#38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission Am J Obstet Gynecol, 214: 6-14

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SCOG) (2008) Rubella in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can, 30(2):152–158

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SCOG)(2009) guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. Number 208. Int J Gynaecol Obstet, 104:167–71.

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SCOG) (2010)Cytomegalovirus infections inpregnancy. J Obstet Gynaecol Can, 240:348–354.

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2013a) Clinical Practice Guideline The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. J Obstet Gynaecol Can, 35(10):e1–e10

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2013b) Clinical Practice Guideline. Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. J Obstet Gynaecol Can 2013;35(1 eSuppl A):S1–S7

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)(2014) Guidelines for the Care of Pregnant Women Living With HIV and Interventions to Reduce Perinatal TransmissionJ Obstet Gynaecol Can, 36(8 eSuppl A):S1–S46

Stephenson-Famy A ve Gardella C (2014) Herpes Simplex Virus Infection During Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am, 41: 601–614

Stoll BJ ve Schuchat A (1998) Maternal carriage of group B streptococci in developing countries, Pediatr Infect Dis J 17:499-503

Stray-Pedersen B (1993) Toxoplasmosis in pregnancy. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 7(1):107–37.

To M, Kidd M, Maxwell D (1998) Prenatal diagnosis and management of fetal infections. BJOG: Internat J Obstet Gynaecol,105(8):836–48.

Torgerson PR ve Mastroiacovo P (2013) The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ, 91:501–508

Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS ve ark (2008) Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. AIDS, 22:973–81.

Turrentine MA ve Ramirez MM (2008) Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy, Obstet Gynecol 112:259-264

U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement (2009) Screening for Syphilis Infection in Pregnant Women. Ann Intern Med, 150:710-716.

US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement (2009).Screening for hepatitis B virüs infection in pregnant women. Ann Intern Med, 150:874-6.

U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (2013) Screening for HIV: Ann Intern Med, 159:51-60.

Van Damme P, Ward J, Shouval D ve ark (2012) Hepatitis B vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines. China: Saunders, pp 183–204.

Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M ve ark (2016) Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders. Gut, 65:340–350.

Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM ve ark (2013)Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy and Childbirth, 13:96

Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J (2008) Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS, 22:289–99.

Wijesooriya NS, Roger W Rochat RWve ark (2016) Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study Lancet Glob Healt,4: e525–33

Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV (1995). Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 8:506–10.

Workowski KA ve Berman S (2010) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR Recomm Rep, 59:1–110

World Health Organization, WHO (2007). The Global Elimination of Congenital syphilis: rationale and strategy for action. Geneva

World Health Organization, WHO (2014). Hepatitis B. Available at: http://www.who.int/ mediacentre/ actsheets/fs204/en/. Accessed June 22

Yinon Y, Farine D, Yudin M ve ark (2010) Cytomegalovirus infection in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can, 32: 348–354.

Zaleznik DF, Rench MA, Hillier SL ve ark (2000) Invasive diseases due to group B streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. Clin Infect Dis, 30:276–81.

Bölüm

6

GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARI VE TARAMASI

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Tiroid hormonları, vücudun enerji metabolizması, ısı dengesinin sağlanması ve organların normal fonksiyonlarını yapabilmeleri için gerekli olan hormonlardır (Johansen-Bibby ve Girling, 2016). Tiroid bezi, dolaşımdaki iyot'u kullanarak tiroid hormonlarını üreten endokrin organdır. Tiroid bezi iki lobdan oluşur ve her lobda da yaklaşık 20-40 adet follikül içeren lobüller vardır (Neale ve ark.,2007). Her bir follikül, glikoproteinden zengin kolloid sıvının etrafında hormon sentezleyen folliküler hücrelerden meydana gelir. Tiroid bezinden tiroid hormon yapım ve salınımı hipato-hipofizer aksın kontrolü altındadır. Hipotalamusdan salgılanan tirotropin realising hormon (TRH), hipofizden tiroid stimulan hormon (TSH) salınımını uyarır, TSH'da tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triioyodotriyonin (T3) yapım ve salınımını kontrol eder. Hipofizden TSH salınımı, tiroid hormonları, dopamin ve somatostatin'in negatif feedback etkisi altındadır. Diyet ile alınan iyot (80-100 mg/günde) iyodid'e indirgenir ve bunun yaklaşık olarak %20'si de tiroid bezi tarafından kullanılır (Neale ve ark.,2007). Tiroid bezinde iyodid tekrar iyot'a dönüştürülür ve tiroid peroksidaz enzimi yardımıyla bir glikoprotein olan tiroglobulin'e bağlanarak T4 (4 iyot bağlı) ve T3 (3 iyot bağlı) oluşturulur. İyodinisazyon sonrası triglobulin hücreden, folikül içindeki kolloide transfer edilir. TSH kontrolü altında kolloid içindeki triglobuline bağlı T3 ve T4, bağlı oldukları triglobulinden ayrılarak serbest formda dolaşıma salınır (günde 90 μg T4; günde 30 μg T3) (Neale ve ark.,2007). Dolaşımdaki tiroid hormonlarının büyük çoğunluğu tiroid-bağlayıcı globulin'e (TBG) bağlıdır, az miktarda albümine de bağlanılır. Dolaşımdaki tiroid hormonlarının %1'i serbest formdadır ve hücreler içine girerek etkili olan da dolaşımdaki bu serbest tiroid hormonlarıdır. Hedef hücreye giren tiroid hormonları, nuklear resöptörlerine bağlanarak hücrelerin büyüme, gelişme, metabolizma ve protein sentezi üzerine etkili olurlar (Brent, 1994). T3'ün, T4'den 10 kat daha fazla nüklear resöptörlere bağlanma yeteneği vardır ve bundan dolayı biyolojik aktivitesi T4'den çok daha fazladır(Neale ve ark.,2007).T4'ün yarılanma ömrü yaklaşık 1 hafta, T3'ün ise 1 gündür (Neale ve ark.,2007). Dolaşımdaki T4 yalnızca tiroid bezinden salgılanırken, dolaşımdaki T3'ün %80'i periferde T4'ün T3'e dönüşümü ile elde edilir (Neale ve ark.,2007). T4'ün T3'e dönüşümü, bir iyodin'in monodeiyodi-

naz enzimi ile ayrıştırılması ile gerçekleşir. Monodeiyodinaz tip I ve II enzimleriT4'den T3'ün, tip III enzimi ise inaktif metabolit olan reverse T3'ün (rT3) oluşumundan sorumludur (Johansen-Bibby ve Girling, 2016). Monodeiyodinaz tip II ve III enzimleri plasentada bol miktarda mevcuttur (Burrow ve ark., 1994).

Gebelikte Tiroid Fizyolojisindeki Değişiklikler

Gebelikte meydana gelen hormonal ve fizyolojik değişiklikler, anne ve fetusun artan metabolik ihtiyaçları maternal tiroid fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olur. Gebelik tiroid hormon ihtiyacını arttırır, tiroid bezi daha çok çalışmak durumundadır ve maternal tiroid hacmi %30 oranında artar (Fister ve ark., 2009). Ortaya çıkan değişiklikleri aşağıdaki başlıklarda özetleyebiliriz;

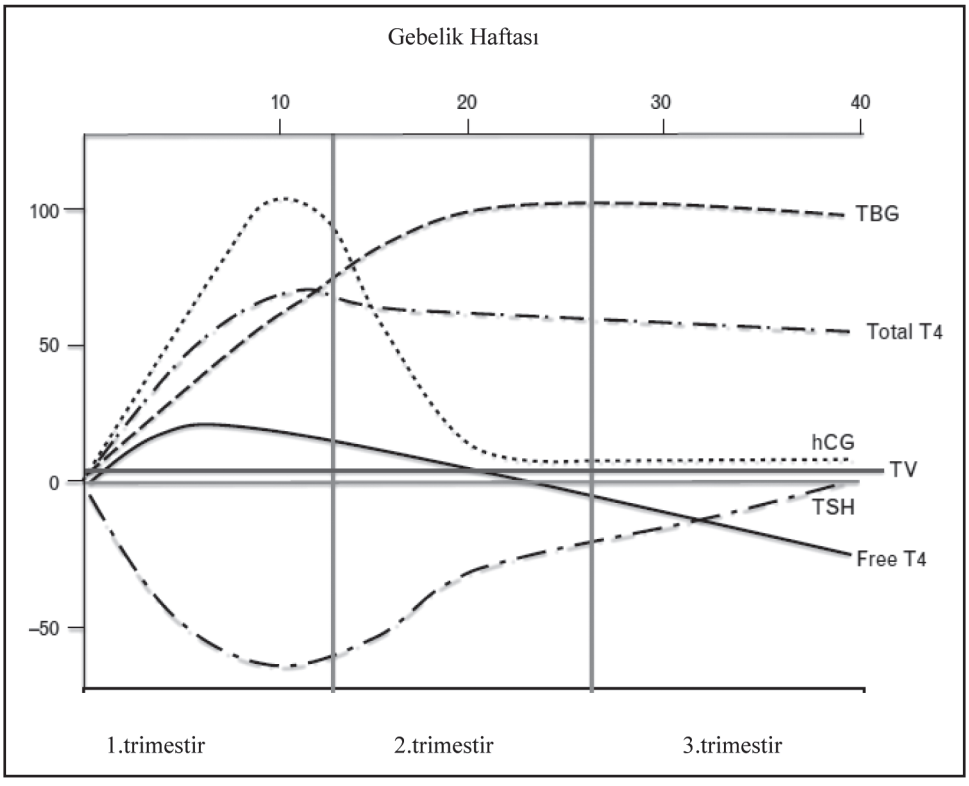
a. Gebelikte artan östrojen miktarı ilk 20 gebelik haftası içinde TBG düzeylerinde yaklaşık 3 kat artışa neden olur (Fitzpatrick ve Russell,2010). TBG miktarındaki artış da serbest tiroid hormonu miktarlarında düşüşe neden olur ve eutiroid durumu koruyabilmek için hipoto-hipofizer-tiroid aksı uyarılır. Total tiroid hormonu (TT4 ve TT3) miktarları yaklaşık %50 oranında artar, ancak serbest hormon düzeyleri değişmez (Pearce, 2015). Gebelikte tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için total T3 ve T4 kullanılmamalıdır.
b. hCG ve TSH benzer alfa unitelerine sahiptir ve hCG'nin zayıf tiroid uyarıcı etkisi vardır (Krajewski ve Burman, 2011). hCG'nin en yüksek seviyelerde olduğu gebeliğin 8 ile 14. haftaları arasında salınımı artan T3 ve T4 negatif feedback yoluyla TSH miktarlarında geçici olarak azalmaya neden olur. hCG seviyelerinin yüksek olduğu gebeliğin ilk 12 haftasında TSH seviyeleri nisbeten düşük, serbest T4 seviyeleri ise yüksektir (Pearce, 2015).
c. Plasentada bulunan deiyodinaz tip II ve III enzimleri nedeniyle özellikle gebeliğin 2. ve 3. trimestirinde tiroid hormonlarının periferik metabolizması artar (Fitzpatrick ve Russell,2010).
d. Maternal plasma hacmindeki artış, tiroid hormon gereksiniminde artışa neden olur.
e. Gebelikte glomerüler filtrasyondaki artış böbreklerden iyot kaybına, tiroid hormon yapımındaki artış da iyot kullanımında artışa yol açar (Girling, 2006). Dolayısyla iyot yetmezliği olasılığı artar ve iyot ekliği olan kişilerde gebeliğin "fizyolojik guatr" tablosu ortaya çıkabilir. Maternal iyot eksikliği durumlarında fetusa geçen iyot miktarı da azalır (Johansen-Bibby ve Girling, 2016).

Gebelikte Tiroid Fonksiyon Testleri; Gebelikte tiroid fonksiyon testlerinin değişimi Tablo 1 ve Şekil 1'de belirtildi. Gebelikte meydana gelen değişikliklerden dolayı tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi sorunludur (Yalamanchi ve Cooper, 2015). Gebelikte tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede en etkili ve güvenilir metod TSH ölçümüdür (Yalamanchi ve Cooper, 2015). TBG miktarlarındaki artış nedeniyle total tiroid hormanlarına bakmanın anlamı yoktur (Fitzpatrick ve Russell,2010). Serbest T4 ve T3

Tablo 1 Gebelikte Tiroid Gonksiyon Testleri

	1. trimestir	2. trimestir	3. trimestir
Total T4	1.5X↑	1.5X↑	1.5X↑
Total T3	1.5X↑	1.5X↑	1.5X↑
T3RU	↓	↓	↓
Serbest T4 indeks	Normal	Normal	Normal
TSH	↓ veya Normal	↓ veya Normal	Normal
Serbest T4	Normal	Normal	Normal

T3 resin uptake



Şekil 1. Gebelikte meydana gelen değişiklikler (Yalamanchi ve Cooper, 2015)

Tablo 2 Tiroid Fonksiyon Testleri için Önerilen Referans Değerler

Tiroid Fonksiyon Testi	Gebe Değil	1. trimestir	2. trimestir	3. trimestir
sT4 pmol/l	9-26	10-26	9-15.5	9-14.5
sT3 pmol/l	2.6-5.7	3-7	3-5.5	2.5-5.5
TSH mu/l	0.3-4.2	0-5.5.0	0.5-3.5	0.5-4.0
Stagnaro-Green$_{2011}$		0.1-2.5	0.2-3.0	0.3-3.0
Lazarus$_{2014}$		0.1-2.5	0.1-3.0	0.2-3.5

tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede, total hormon değerlerine kıyasla daha güvenilirdir, ancak yüksek TGB ve düşük albumin seviyeleri serbest T4 ve T3 ölçümlerininde doğruluğunu etkiler (Lee ve ark.,2009). Serbest T4 düzeyini belirlemede kullanılacak en etkili labratuar metodu "online extraction liquid chromatography/tandem mass spectrometry" dir ki, bu teknik yaygın olarak kullanılmamaktadır (Sapin ve ark., 2004).Gebelikte tiroid fonksiyon testlerinin referans değerleri konusunda belirsizlikler mevcuttur. Önerilen referans değerler Tablo 2'de gösterildi (Johansen-Bibby ve Girling, 2016).

Gebelikte İyot Gereksinimi

Gebelikte, iyot gereksinimi tiroid hormonu sentezinin artması ve idrar ile daha fazla iyot kaybedilmesi nedeniyle artar (Utiger, 2006). İyot plasentadan kolaylıkla geçer. Besinlerle elde ettiğimiz iyot, toprak ve suda bulunan iyotu yansıtır ve belirli coğrafi bölgeler yetersiz iyot kaynağına sahiptir. Bazı ülkelerde besin kaynaklarına (örneğin tuz, ekmek vb) iyot ilavesi yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü gebe ve emziren kadınlara günde 250 μg iyot alımı önermektedir (Andersson ve ark., 2007). Yeterli iyot alınımının sağlanabilmesi için gebelikte 150 μg/günde iyot takviyesi yapılması ve prenatal vitamin tabletlerinin iyot içermesi önerilmektedir (Stagnaro-Green ve ark., 2011; DeGroot ve ark., 2012; Lazarus ve ark., 2014). Gebelikte iyot alınımı yetersiz ise, tiroid hormon sentezinde azalmaya, TSH sekresyonunda artışa ve sonucunda da tiroid hacminde artış ve guatra yol açar. Ağır iyot yetmezliği (20-25 μg/günde iyot alımı) gebelikte maternal hipotiroidizim nedenidir (Bath ve ark.,2013). Ağır iyot yetmezliğinde fetus ve yenidoğanda nörokognigtif gelişim bozuklukları ve daha ağır formlarında da kretenizm ortaya çıkar (Yalamanchi ve Cooper, 2015).

Fetal Tiroid

Fetal tiroid bezi oluşum ve olgunlaşması iki fazda değerlendirilebilinir; embriyogenez ve hipato-hipofizer-tiroid aksının olgunlaşmasını takiben tiroid hormon yapım ve salgılanması. Fetal tiroid bezi tarafından tiroid hormonlarının üretimi gebeliğin 11-13. haftalarından itibaren başlar (Bernal ve ark., 2007). Fetal T4 ilk olarak 11-12. gebelik haftalarında fetal dolaşımda saptanabilir ve miktarı ilerleyen gebelik haftalarına paralel olarak artar (Polak ve Luton, 2014). Plasenta ve fetal pankreas erken gebelik haftalarından itibaren TRH üretir, hipotalamik TRH sentezi de 2.trimestirden itibaren başlar (Polak ve Luton, 2014). Fetal TSH seviyeleri gebeliğin 18. haftasından itibaren artmaya başlar ve doğuma yakın 10 mU/L düzeylerine ulaşır (Polak ve Luton, 2014). Fetal serum T3 seviyeleri 30. gebelik haftasına kadar düşüktür, daha sonra doğuma kadar hafifçe artar (Polak ve Luton, 2014). Plasentada fazla miktarlarda bulunan deiyodinaz tip III enzimi T4'ü rT3'e dönüştürdüğünden fetus dolaşımında inaktif rT3 yüksek, T3 ise nisbeten daha düşük seviyelerde bulunur (Polak ve Luton, 2014). Fetusun değişik organları, T4 ve T3 transport proteinlerine farklı oranlarda sahip olduklarından T4 ve T3 hormonlarından etkilenimleri de değişiktir. Fetal beyin dokuları T3 alınımında etkili olan transport proteinlerinden zengindir (Moog ve ark.,2017). Fetal beyin hücrelerinde deiyodenaz tip II enzimi yüksek oranlarda bulunur ve T4'ün aktif hormon olan T3'e dönüşümünü sağlar (Moog ve ark.,2017).

Maternal tiroid hormonları (T4, T3), iyot ve TRH plasentadan geçebilir, TSH ise geçemez (Krajewski ve Burman, 2011). Maternal T4 gebelik süresince fetal dolaşıma daha kolay geçerken, T3'ün transplasental geçişi zayıftır (Krajewski ve Burman, 2011). Dolayısıyla anneden fetusa geçerek etkili olan asıl hormon T4'dür. Tiroid hormonları fetal beyin gelişimi için son derece önemli hormonlardır. Nöronal migrasyon, proliferasyon, farklılaşma,miyelenizasyon ve beyin korteksinin gelişiminde tiroid hormonları özel ve önemli fonksiyonlara sahiptir (Moogve ark.,2017). T3 kan-beyin bariyerini geçemez, T4 beyin dokusu içine girer ve orada T3'e dönüştürülerek beyin gelişimi üzerine etkili fonksiyonlar yerine getirilir (Gilbert ve Lasley, 2013). Fetal tiroidin aktif olarak hormon üretmediği gebeliğin ilk 12-14 haftaları arasında maternal kaynaklı T4 fetus için gerekli hormon desteğini sağlar. Fetal beyin gelişimi açısından kritik öneme sahip gebeliğin ilk 12-14 haftalarındaki tiroid hormon gereksinimi anneden fetusa geçen T4 ile sağlanır (Gilbert ve Lasley, 2013).

Tiroid Bozuklukları ve Gebelik

Tiroid bezi bozuklukları gebelikte nisbeten sıkca karşılaşılan hastalıklardır. Gebelerin yaklaşık %2-4'ünde tiroid disfonksiyonuna, %10 dolayında da eutiroid olmasına karşın tiroid otoantikorlarına rastlanılır (Negro ve Mestman, 2011). Gebelikte tiroid bozuklukları; belirgin veya subklinik hipertiroidizim, belirgin veya subklinik hipotiroidizim, izole hipotiroksinemi ve tiroid otoimmünitesi olarak sınıflandırılabilir (Spencer ve ark, 2015).

Belirgin Hipertiroidizim

Gebelikte hipertiroidizim sıklığı %0.05 -1.7, ortalama % 0.2-0.4 dolayında bildirilmektedir (Cooper ve Laurberg, 2013). Olguların yaklaşık %90-95'inde neden TSH resöptör stimüle eden antikorlar (TRAb) sonucu oluşan Graves hastalığıdır (Ecker ve Musci T, 2000). TSH gebelik haftası referanslarına göre düşük, sT4 ise yüksek seviyededir. Gebeliğin 1. trimestirinde TSH normalde de 0.03 mU/l'ye kadar inebileceğinden, tanı için TSH düzeyinin 0.01 mU/l'nin altında ve sT4'ün de gebelik haftası referans değerlerinin üzerinde olması gerekmektedir (Glinoer ve Spencer, 2010). Hipertiroidizim bulgu ve semptomları; sinirlilik, tremor, taşikardi, sık defekasyon, terleme, uykusuzluk, kilo kaybı, çarpıntı, hipertansiyon ve tiroidde büyümedir. Hafif ve orta derecede hipertiroidizim olgularında bulgular gebeliğin hipermetabolik durumu ile karışabilir. Graves hastalığına özgü göz bulguları ve pretibial miksödem bulunabilir. Kontrol altına alınamayan hipertiroidizm düşük, erken doğum, fetal gelişim kısıtlılığı ve preeklampsi risklerinde artışa, tiroid krizi geliştiği durumda ise ağır maternal sol ventrikül disfonksiyonu ve maternal ölüme yol açabilir (Cignini ve ark.,2012; Aggarawal ve ark.,2014).

Maternal hipertiroidizm olgularının büyük çoğunluğunda fetus eutiroiddir. Fetus ve yenidoğan üzerine etkiler, a/ maternal TRAB seviyelerine, b/tedavide kullanılan antitiroid (ATİ) ilaçların etkilerine ve c/hipertiroidizmin kontrolünün sağlanmasına bağlıdır (Negro ve Mestman, 2011).

a. TRAB plasentadan geçerek, fetal tiroidi uyarır ve %1-5 oranında fetal hipertiroidizme yol açabilir (Negro ve Mestman, 2011). Gebeliğin ikinci yarısında maternal TRAB değerlerinin normalin 3-5 kat üzerinde olması fetal/neonatal hipertiroidizm açısından risk faktörüdür (Peleg ve ark., 2002). Fetal hipertiroidizm bulguları; fetal taşikardi, fetal gelişim kısıtlılığı, hidrops, fetal kemik matürasyonunda artma ve özellikle santral damarlanma ve kan akımında artış gözlenen fetal guatırdır (Polak ve ark.,2014). Tiroidektomi veya tiroid ablasyonu uygulanan olgular, ATI kullanmadıkları ve fakat dolaşımlarında TRAB antikorları mevcut olduğundan, fetal hipertiroidi açısından daha da riskli olan gruplardır (ACOG, 2015). Gerektiğinde fetal hipertiroidizmi önlemek amacıyla anneye ATI tedavisi verilebilir(Van Vliet ve ark.,2008).
b. ATI'lar plasentadan geçerek fetusda guatr ve hipotiroidizme neden olabilir (Negro ve Mestman, 2011). Polihidramnios fetal hipotiroidinin bir göstergesi olabililir (Polak ve ark.,2014). ATI dozu mümkün olan en düşük ve sT4'ü üst sınırlarda tutacak şekilde ayarlanmalıdır (ACOG, 2015).Fetal hipotiroidi tedavisi için intraamniyotik levotiroksin uygulaması denenebilir veya maternal ATI tedavisine belli bir süre ara verilir (Ribault ve ark., 2009).
c. Kontrol altına alınamamış maternal hipertiroidizim olgularında, nadiren anneden fetusa fazla miktarlarda geçen T4'ün fetal hipofizi baskılaması sonucu santral kaynaklı fetal hipotiroidizm gelişebilir (Negro ve Mestman, 2011).

Annedeki hipertiroidizim, maternal, fetal ve neonatal olumsuzlukları önlemek amacıyla mutlaka tedavi edilmelidir. Propylthiouracil (PTU) (50–150 mg/ günde) veya methimazole (10–40 mg/günde) gebelikte kullanılan antitiroid ilaçlardır (Bahn ve ark., 2013). Birinci trimestirde tercih edilecek ilaç propylthiouracil olmalıdır (ACOG, 2015). İlaç dozu mümkün olan en düşük seviyelerde ayarlanmalı, 2-4 haftada bir tiroid testleri ile kontrol edilmeli ve T4 düzeyleri normalin üst sınırında tutulmaya çalışılmalıdır (Bahn ve ark., 2013). Hiperadrenerjik semptomları önlemek amacıyla da beta-blokörler (propranolol 10–40 mg/4–6 saat) kullanılmalıdır (Bahn ve ark., 2013). Hipertirodizmi olan gebelerin %1-2'sinde yaşamı tehtid eden tiroid fırtınası oluşabilir (Sheffield ve ark.,2004). Tiroid fırtınası ateş, taşikardi, aritmi ve santral sinir sistemi disfonksiyonları ile karakterize ve multiorgan yetmezliğine yol açan bir tablodur (ACOG, 2015). Yoğun bakım koşullarında uygun tedavisinin acil olarak yapılması gerekir. Propiltiyoürasil 600mg oral yükleme dozunu takiben, 200-300mg 6 saate bir devam edilir, PTU yükleme dozundan 1 saat sonra 8 saate bir 2-5 damla iyot'a başlanır, 6 saate bir 2 mg dekzametazon verilir ve nabız 120/dk üzerinde ise 20-80 mg propranolol 4- 6 saate bir uygulanır (ACOG, 2015).

Subklinik Hipertiroidizm

Subklinik hipertiroidizim, TSH seviyesinin düşük, sT4 seviyesinin ise normal sınırlarda olduğu durumlar için tanımlanmaktadır (Surks ve ark., 2004). Casey ve ark. (2006) yaptığı bir çalışmada gebelikteki prevelansı %1.7 olarak bildirilmiştir. Gebelik komplikasyonlarında herhangi bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir (Casey ve ark., 2004; Tudela ve ark., 2012; Wilson ve ark.,2012). Gebelikte subklinik hipertiroidizmin ATI ile tedavisi önerilmemektedir (ACOG, 2015). Gebeliğin 1. trimestirinde hCG yüksekliği nedeniyle gebelerin %2-15'inde geçici hipertiroidizim labratuvar bulguları ortaya çıkabilir (Fitzpatrick ve ark.,2010). Hiperemesizli gebelerin önemli bir kısmında geçici olarak T4 yüksekliği ve TSH düşüklüğü saptanabilir ve bu olgularda rutin tiroid fonksiyon testlerine bakılması önerilmemektedir(ACOG, 2015). Geçici gestayonel hipertiroidisi olan kadınların çoğu asemptomatiktir ve ATI tedavisi gerekmez (ACOG, 2015).

Belirgin Hipotiroidizim

Belirgin hipotiroidizim, TSH'ın yüksek, sT4'ün de gebelik haftası referanslarına göre düşük seviyelerde olması olarak tanımlanmakta ve gebelikteki sıklığı %0.2 ile %1 arasında bildirilmektedir (Pearce, 2015). Çalışılan gebe popülasyondaki TSH ve sT4 için gebelik haftaları referans değerlerinin belirlenerek tanının konulması önerilmektedir (Beckettve ark.,2006). Ancak normogramların mevcut olmadığı durumlarda TSH için üst sınır 1. trimestirde 2.5 mIU/L, 2. ve 3. trimestirlerde ise 3.0 mIU/L olarak kabul görmektedir (Stagnaro-Green ve ark.,2011; De Grootve ark.,2012; Lazarus ve ark.,2014). sT4 ölçümleri için kullanılan immünassay yöntemleri gebelikte artan bağlayıcı protein-

ler nedeniyle yanıltıcı sonuçlar verebilir (Lee ve ark.,2009). Bundan dolayı sT4 için de, kullanılan yöntem ve trimestirlere spesifik referans değerlerinin saptanarak kullanılması önerilmektedir (Stagnaro-Green ve ark.,2011).Birinci trimestirde sT4'için 2.5 standart deviasyon altsınırı 10.3 pmol/ olarak alınabilir (Negro ve Stagnaro-Green,2014). Belirgin hipotiroidizmin dünyadaki yaygın nedeni iyot yetmezliğidir. İyot alınımının yeterli olduğu bölgelerde öne çıkan neden ise otoimmün Hashimoto tiroididir (Allan ve ark.,2000). Belirgin hipotiroidinin bulgu ve semptomları; halsizlik, kabızlık, soğuğa dayanıksızlık, kas krampları, kilo alımı, cilt kuruluğu, saç dökülmesi, ödem, derin tendon reflekslerinde azalma ve algılamada yavaşlamadır (ACOG, 2015). Bu bulguların çoğu normal gebelik şikayetleri ile kolaylıkla karışabilir. Guatr olabilir veya olmayabilir. Guatr çoğunlukla iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda veya Hashimoto tiroiditi olanlarda gözlenir (ACOG, 2015).

Tedavi edilmeyen belirgin hipotiroidizm, düşük, erken doğum, preeklampsi, abruptio plasenta, düşük doğum ağırlığı ve fetal ölüm risklerinde artışa neden olmaktadır (Stagnaro-Green ve Pearce, 2012; Yazbeck ve Sullivan, 2012; ACOG, 2015;Hou ve ark.,2016). Männistö ve ark.(2013) yaptıkları 223,512 gebeliğin değerlendirildiği ve 3183 hipotiroid olgunun bulunduğu çalışmalarında, primer hipotiroidizmin preeklampsi (OR, 1.47), gestasyonel diyabet (OR,1.57), sezaryen (OR, 1.31), erken doğum (OR, 1.3) ve neonatal yoğun bakım ünitesinde kalma (OR, 2.08) oranlarında artışa neden olduğunu bildirdiler. Yeterli hormon replasman tedavisi hipotiroidiye bağlı artan risklerin normale dönmesine olanak sağlar (Abalovich ve ark.,2002; Negro ve ark.,2010). Maternal antitiroid antikorların plasentadan geçerek fetusda hipotiroidizim oluşturma olasılığı çok düşüktür, Hashimoto tiroiditli gebelerde fetal hipotiroidi riski 180 000'de 1 olarak bildirilmektedir (Brown ve ark., 1996). Tedavi edilmemiş belirgin hipotiroidizimli gebelerden doğan çocukların nörolojik ve koknigtif fonksiyonlarında bozukluklar olduğu yönünde yayınlar mevcuttur (Haddow ve ark., 1999; Mitchell ve ark.,2004; Korevaar ve ark.,2016). Haddow ve ark. (1999) olgu-kontrol çalışmalarında, hipotiroidili anneden doğan 62 çocuk ile eutiroid anneden doğan 124 çocuğun ortalama 8 yaşlarındaki IQ skorlarının kıyaslanmasında, hipotiroid annelerden doğanların ortalama IQ skorlarının 7 puan daha düşük olduğu ve IQ skoru 85'in altında olanların 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Gebelikte hipotiroidi, levotiroksin (T4) hormon replasmanı ile tedavi edilir. Gebelikten önce hipotiroidisi bilinen kadınların, eutiroid koşullarda gebe kalmaları sağlanmalıdır (Negro ve Mestman, 2011; De Groot ve ark.,2012). Uygun tedavi olumsuz perinatal ve obstetrik sonuçların önlenmesinde etkilidir (Spencer ve ark., 2015). Levotiroksin replasman tedavisi 1-2 mikrogram/kg/gün veya 100 mikrogram/gün dozlarında önerilmektedir(Garber ve ark.,2013). Tiroid hormon replasmanı alan kadınlar gebe kaldıklarında hormon replasman dozunda yaklaşık %25-50 oranlarında artış gereksinimi doğar (ACOG,2015). Tedavinin düzenlenmesi maternal TSH düzeylerine göre yapılır. TSH seviyelerine 4-6 haftada bir bakılarak, hormon yetersizliği durumlarında T4 dozu

25-50 mikrogram/günde arttırılır (ACOG, 2015). Doğum sonrası tiroid hormon replasman dozlarında azaltılmaya gidilir.

Subklinik Hipotiroidizim

Subklinik hipotiroidizim, klinik hipotiroidi bulguları olmaksızın TSH değerinin yüksek, sT4 değerinin ise normal referans değerleri arasında olması olarak tanımlanmaktadır (Spencer ve ark., 2015). Gebelikteki sıklığı %1.5 ile 4 arasında bildirilmektedir (Negro ve Mestman, 2011). Subklinik hipotiroidizm ile olumsuz obstetrik sonuçlar arasındaki ilişki belirgin değildir. Preeklampsi, düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite risklerinde artışa neden olduğunu (Abalovich ve ark.,2002; Casey ve ark., 2005; Benhadi.,2009) gösteren çalılmaların olduğu gibi, olumsuz obstetrik sonuçlar ile anlamlı ilişkisinin bulunmadığını (Cleary-Goldman ve ark., 2008; Kuppens ve ark., 2010) bildiren çalışmalar da mevcuttur. Maternal subklinik hipotiroidizim ile çocukların nörolojik gelişim ve kognigtif fonksiyonları arasındaki ilişki de açık değildir (Lazarus ve ark., 2014). Su ve ark. (2011) Çinde yaptıkları çalışmada, maternal subklinik hipotiroidi ile visuel gelişim bozukluğu (OR = 12.14, %95CI 1.22–120.70) ve nörolojik gelişim bozukluğu (OR = 10.49, %95 CI 1.01–119.19) arasında ilişki olduğunu bildirdiler. Hollanda (Henrichs ve ark., 2010) ve İspanyada (Julvez ve ark., 2013) yapılan diğer iki geniş çaplı çalışmada ise maternal subklinik hipotiroidi ile çocukların noromotor ve kognigtif gelişim bozuklukları arasında anlamlı ilişki ortaya konulamamıştır.

Gebelikte saptanılan subklinik hipotiroidizmde, American Tiroid Assosiation (Stagnaro-Green ve ark., 2011) ve Endocrine Society (De Groot ve ark.,2012) replasman tedavisini önerirken, AGOC (2015) tedaviyi önermemektedir. Teadviyi öneren gruplar, tedavinin yararı kanıtadayalı tıp açısından gösterilmemesine karşın, zararının olmayacağı görüşü ile hareket etmektedir. Lazarus ve ark (2012) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, maternal subklinik hipotiroidi saptanarak replasman tedavisi alan ve almayan gebelerin çocuklarının 3 yaşındaki IQ skorları arasında anlamlı fark olmadığını bildirdiler.

İzole Hipotiroksenemi

İzole hipotiroksenemi (IH), sT4 değerinin yüksek, TSH değerinin ise normal referans değerleri arasında olması olarak tanımlanmaktadır (Spencer ve ark., 2015). Gebelikte IH sıklığı değerlendirilen populasyonun iyot alımındaki farklılıklara bağlı olarak % 1-2 oranında bildirilmektedir (Negro ve Mestman 2011). IH'ninde fetal beyin ve nörolojik gelişimi olumsuz yönde etkilediğine, çocukların kognigtif ve psikomotor gelişiminde, görsel ve konuşma yeteneklerinde azalma ile ilişkili olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (Pop ve ark., 2003;Li ve ark., 2010; Ghassabian ve ark., 2014). Buna karşılık maternal IH ile olumsuz obstetrik sonuçlar ve çocukların psikomotor ve norolojik gelişim bozuklukları ile aralarında anlamlı ilişkinin bulunmadığına yönelik yayınlar da mevcuttur (Craig ve ark., 2012;Pakkila ve ark., 2013; Grau ve ark., 2015). Korevaar

ve ark. (2016) Hollanda'da yaptıkları prospektif kohort çalışmalarında erken gebelikte (<18 hafta) maternal sT4 düzeylerinin düşük ve aynı zamanda standartların üzerinde olmasının da çocukların (ortlama 6 yaş) IQ'larında 1.4 ile 3.8 arasında azalmaya neden olduğunu saptadılar.Maternal IH olgularında, mevcutsa iyot eksikliğinin giderilmesi önerilirken, tiroid replasman tedavisi ise önerilmemektedir (Stagnaro-Green ve ark., 2011; Yalamanchi ve Cooper 2015).

Tiroid Otoimmünite

Antitiroid peroksidaz (TPO) ve antitiroglobulin (TG) antikorları doğurganlık çağındaki kadınların %8-14'ünde mevcuttur vetiroid otoantikorlarına sahip kadınların çoğu eutiroiddir (Chang ve Pearce, 2013). Gebeliğin başında tiroid antikorlarına sahip olan kadınların %16'sında 3. trimestirde TSH 4.0 mIU/L üzerine çıkar (Glinoer ve ark.,1994) ve %33-50'sinde postpartum tiroidit gelişir (Chang ve Pearce, 2013). Tiroid otoantikorları ile tekrarlayan düşük, erken doğum, gestasyonel diyabet ve çocuklarda IQ düşüklüğü arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (Chang ve ark., 2011; Karakosta ve ark., 2012; Chang ve Pearce, 2013). Ancak kılavuzlar günümüzde gebelikte tiroid otoantikor taramasını ve eutiroid gebelere replasman tedavisini önermemektedir (Stagnaro-Green ve ark., 2011; DeGroot ve ark., 2012; ACOG,2015). Gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkabilecek hipotiroidiyi belirleyebilmek amacıyla TSH monitorizasyonu yapılabilir (Stagnaro-Green ve ark., 2011; DeGroot ve ark., 2012).

Postpartum Tiroidit

Postpartum tiroidit, doğum sonrası ilk 1 yıl içinde hiper veya hipotirodi klinik bulguları ile ortaya çıkan tiroid disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (ACOG, 2015). Tiroid otoantikorları olan, tip 1 diyabetli veya diğer otoimmün hastalıkları olan gebelerde postpartum tiroidit riski artar (ACOG, 2015).Klasik olarak öncelikle tiroid bezinin hasarı sonucu açığa çıkan aşırı tiroid hormonlarına bağlı hipertiroidizmin klinik bulguları (yorgunluk, irritabilite,uykusuzluk, çarpıntı vb), daha sonra da tiroid yetmezliğine bağlı hipotirodi klinik bulguları (halsizlik, depresyon, kabızlık vb) ortaya çıkar (Muller ve ark.,2001). Postpartum tiroditidin tanısı, lohusalık bulguları ile karıştığından zordur ve özellikle şüpheci olmayı gerektirir. Hipertiroidi bulgularının olduğu dönemde semptomatik düşük doz beta-blokör tedavisi, hipotiroidik fazda ise tiroid hormon replasman tedavisi önerilmektedir (ACOG, 2015). Olguların çoğunda tablo kendiliğinden düzelir, %30'unda ise kalıcı hipotiroidi gelişir (ACOG, 2015).

Gebelikte Tiroid Taraması

Gebelikte tiroid taraması ile ilgili kılavuzlar Tablo 3'de belirtildi. Tarama konusunda iki farklı yaklaşım söz konusudur; biri gebeliğin başında TSH ve sT4 ile "tüm gebelere

Tablo 3 Gebelikte Tiroid Taraması ile İlgili Kılavuzlar

Organizasyon	Tarama		Subklinik hipotiroidi replasman tedavi
	Rutin	Riskli Grup	
ACOG (2015)	Önerilmez	Evet	Yeterli kanıt yok
Riskli grup; Semptomlar, otoimmün hastalık, kuvvetli aile öyküsü			
European Thyroid Association (Lazarus ve ark.,2014)	Önerilmez	Evet	Önerilir
The Endocrine Society (DeGroot ve ark.,2012)	Konsensus yok	Evet	Önerilir
Riskli grup; >30 yaş, semptomlar, guatr, otoimmün hastalık, Tip I diyabet, kuvvetli aile öyküsü, ağır iyot yetmezliği olan bölge, erken doğum ve düşük öyküsü, lityum kullanımı, tiroid cerrahi öyküsü, boyun radyasyon öyküsü			
American Association of Clinical Endocrinologists (Garber ve ark.,2012)	Önerilmez	Yorum yok	TPOAb + ise
Society of Maternal-Fetal Medicine (2012)	Önerilmez	Evet	Önerilir
Riskli grup; semptomlar, guatr, otoimmün hastalık, Tip I diyabet, kuvvetli aile öyküsü			
American Thyroid Association (Stagnaro-Green ve ark.,2011)	Yeterli kanıt yok	Evet	TPOAb + ise
Riskli grup; >30 yaş, semptomlar, guatr, otoimmün hastalık, Tip I diyabet, kuvvetli aile öyküsü, ağır iyot yetmezliği olan bölge, erken doğum ve düşük öyküsü, lityum kullanımı, tiroid cerrahi öyküsü, boyun radyasyon öyküsü			

rutin" tiroid taraması, diğeri ise "seçilmiş yüksek riskli grupta" tarama yaklaşımıdır. Bütün gebelere rutin tiroid taraması tartışmalıdır ve daha çok ağırlık kazanan yaklaşım "seçilmiş yüksek riskli grupta" tarama uygulanması yönündedir (Chang ve ark., 2013).Tarama uygulanacak seçilmiş grubun belirlenmesinde de kılavuzlar arasında farklılıklar mevcuttur. ACOG (2015) ve United States Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM,2012) ait kılavuzlarda "seçilmiş gruplar" tiroid bozukluğu bulguları olan semptomatik gebeler, tiroid, tip 1 diyabet veya otoimmün hastalık öyküsü bulunan ve kuvvetli aile öyküsü olan gebeler olarak tanımlanmaktadır. American Association of ClinicalEndocrinologists (De Groot ve ark., 2012), American Thyroid Association (Garber ve ark.,2012) ve EndocrineSociety (Stagnaro-Green ve ark., 2011) kılavuzlarında ise

tarama yapılması önerilen yüksek riskli gruplar daha agresif olarak tanımlanmaktadır. Ailede veya kendinde tiroid hastalığı öyküsü olan, 30 yaş üzerinde, guatrlı, tiroid bozuluğuna ait semptom ve bulguları olan, tiroid cerrahi öyküsü olan, tiroid otoantikorları, tip 1 diyabet ve otoimmün hastalığı olanlar, boynuna radyasyon tedavisi uygulananlar, infertilite, düşük ve erken doğum öyküsü olanlar, iyot yetmezliği olan bölgelerde yaşayan ve morbid obez olan gebeler, "yüksek riskli grup" olarak tanımlanmaktadır. Doğal olarak da tarama yapılması önerilen gebe populasyonun sayısı artmaktadır.

Seçilmiş yüksek riskli grupta tiroid taraması ile hipotiroidisi olan gebelerin %30-80'nin belirlenebileceği ve dolayısıyla da önemli oranda, ki bunların büyük çoğunluğu subklinik hipotiroidi olgularıdır, kaçırılacağı öne sürülmektedir (Chang ve Pearce, 2013). Belirgin hipotiroidi olgularının kaçırılma oranları %0.9 -0.1 arasında bildirilmektedir ve kabaca 100 000 gebenin taranması ile 200-300 belirgin hipotiroidi olgusunun saptanabileceği bildirilmektedir (Laurberg ve ark.,2013). Bütün gebelere rutin tiroid taraması önerisi, basit ve nisbeten ucuz tarama yöntemi ile (TSH ve sT4) tiroid sorunu olan gebelerin belirlenerek, nisbeten ucuz levotiroksin replasman tedavisi ile olumsuz fetal ve obstetrik sonuçların önlenebileceği düşüncesine dayanmaktadır. Fayda-maliyet hesabı, labratuvar yöntemlerindeki zorluklar nedeniyle tarama sonuçlarının doğru değerlendirilememesi, gereksiz endişe ve belki de gereksiz tedavi konuları da rutin taramaya karşı görüşlerdir.

Spencer ve ark., (2015) gebelikte tiroid taraması ve tedavisi ile ilgili yaptıkları Cochrane analizinde, iki randomize kontrollü çalışmayı değerlendirdiler. Çalışmalardan biri Negro ve ark.(2010) İtalyada yaptıkları, seçilmiş yüksek riskli grupta tiroid taraması (2282 gebe) ile tüm gebelere rutin taramayı (2280 gebe) kıyasladıkları çalışmadır. Seçilmiş grupta tarama yapılan olgularda, Amerikan Tiroid Grubunun kriterlerine göre belirledikleri risk faktörlerine göre olguların %19.9'unun taramanın yapılacağı "yüksek riskli"olduğu, yüksek riskli grubtaki gebelerin %4.4'ününde hipo, %0.4'ününde ise hipertiroidi saptandı, düşük riskli olarak tanımlanan gebelerin ise %1.9'unda hipo, %0.2'sinde ise hipertiroidi olduğu belirlendi. Dolayısıyla seçilmiş tarama yöntemi ile tiroid disfonksiyonu olan gebelerin az bir kısmının kaçırılabileceği belirlendi. Çalışmanın asıl önemli sonucu ise, rutin tarama ile seçilmiş tarama gruplarında preeklampsi, erken doğum, gestasyonel diyabet, dekolman, perinatal mortalite, düşük doğum ağırlığı, RDS gibi maternal ve yenidoğan sonuçları açısından anlamlı bir farkın oluşmadığıdır. Dolayısıyla bahsi geçen randomize kontrollü çalışma, maternal ve perinatal sonuçlar açısından her iki tiroid tarama yöntemi arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi.Diğer çalışmada, Lazarus ve ark. (2012) tüm gebelere rutin tiroid taraması yapılan ve herhangi bir tiroid taraması yapılmayan iki grubu kıyasladılar;gebeliklerinde tiroid taraması sonrası hipotiroidi saptanarak tedavi edilen gebelerden ve tarama uygulanmayan gebelerden doğan çocukların 3 yaşındaki IQ ve nörolojik gelişimleri açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Dolayısıyla gebelikte tiroid taraması ve subklinik hipotiroidisi belirlenen gebelere replasman tedavisinin çocukların kognigtif ve entellektüel gelişimleri açısından yararı gösterilememiştir. Cochrane analizinin yorumu da,

gebelikte tiroid taramasının yararları ve uygulanacak tarama yönteminin belirlenmesi konusunda yeterli kanıtın olmadığı yönündedir (Spencer ve ark.,2015)

Kaynaklar

Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G ve ark (2002) Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid, 12:63–68

Aggarawal N, Suri V, Singla R ve ark (2014)Pregnancy outcome in hyperthyroidism: acase control study. Gynecol Obstet Invest, 77:94–9.

Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE ve ark (2000) Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen,7:127e30.

AmericanCollege of ObstetricsandGynecology (ACOG) (2015)Practice Bulletin Thyroid Disease in Pregnancy.Number 148, Obstetand Gynecol,125:999-1005

Andersson M, de Benoist B, Delange F ve ark (2007) Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusionsandrecommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutr, 10:1606–11.

Bahn RS, Burch HB, Cooper DSve ark (2013) Hyperthyroidism and other causes ofthyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract19:384].

Bath SC, Steer CD, Golding J ve ark.(2013) Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Lancet, 382:331-7

Beckett GJ, Fraser WD, Hickey J ve ark (2006) UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. British Thyroid Association 2006.

Benhadi N, Wiersinga W, Reitsma J ve ark (2009) Highermaternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol, 160:985–91.

Bernal J (2007)Thyroid hormone receptors in brain developmentand function. Nat Clin Pract Endocrinol Metab,3:249–59.

Brent GA (1994). The molecular basis of thyroid hormone action. N Engl J Med, 331:847–53.

Brown RS, Bellisario RL, Botero D ve ark (1996)Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor- blocking antibodies in over one million babies. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1147–51.

Burrow GN, Fischer DA, Larsen PR (1994) Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med,331:1072–8.

Casey BM ve Leveno KJ (2006) Thyroid disease in pregnancy.ObstetGynecol, 108:1283–92.

Casey BM, Dashe JS, Wells CE ve ark (2005) Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. ObstetGynecol, 105:239–245

Chang DLF ve Pearce EN (2013) Screening for Maternal Thyroid Dysfunction in Pregnancy: A Review of the Clinical Evidence and Current Guidelines. Journal of Thyroid Research, Article ID 851326, 8 pages

Chang D, Leung AM, Braverman LE ve ark.(2011) Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston Area Medical Center. J Clin Endocrinol Metab, 96:E1452-6

Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G ve ark (2008) Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. Obstet Gynecol, 112:85–92

Cignini P, Cafa EV, Giorlandino C ve ark. (2012) Thyroid physiology and common diseasesin pregnancy: review of literature. J Prenat Med, 6: 64-71

Cooper DS ve Laurberg P (2013) Hyperthyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol, 1:238–249.

Craig WY, Allan WC, Kloza EM ve ark (2012) Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. J Clin Endocrinol Metab, 97:E22–E28

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK ve ark (2012) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 97:2543-65.

Ecker JL ve Musci TJ (2000) Thyroid function and disease in pregnancy. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil, 23:109–22.

Fister P, Gaberscek S, Zaletel K ve ark (2009) Thyroid volüme changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. Eur J Obstet Gynecol ReprodBiol, 145:45–8.

Fitzpatrick DL ve Russell MA (2010) Diagnosisand Management of Thyroid Disease in Pregnancy. Obstet GynecolClin N Am 37; 173–193

Garber JR, Cobin RH, Gharib H ve ark. (2012) Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Task force on Hypothyroidism in Adults. Thyroid, 22:1200–35.

Ghassabian A, Henrichs J, Tiemeier H (2014) Impact of mild thyroid hormone deficiency in pregnancy on cognitive function in children: lessons from the Generation R study. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 28(2):221–32.

Glinoer D ve Spencer CA (2010) Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? Nat Rev Endocrinol, 6: 526–529.

Glinoer D, Riahi M, Grun JP (1994) Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab, 79: 197–204

Gilbert ME ve Lasley SM (2013). Developmental thyroid hormone insufficiency and brain development: a role for brain derived neurotrophic factor (BDNF?) Neuroscience 239: 253–270

Girling JC (2006) Thyroid disorders in pregnancy. Curr Obstet Gynaecol,16; 47–53

Graua G, Aguayoa A, Velaa A ve ark (2015) Normal intellectual development in children born from women with hypothyroxinemia during their pregnancy. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 31:18–24

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC ve ark (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med, 341:549–55.

Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ ve ark (2010) Maternalthyroidfunctionduring early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. J Clin Endocrinol Metab, 95: 4227–4234.

Hou J, Yu P, Zhu H ve ark (2016) The impact of maternal hypothyroidism during pregnancy on neonataloutcomes: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol, 32: 9–13

Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M ve ark (2013) Thyroxine levels during pregnancyin healthy women and early child neurodevelopment. Epidemiology, 24: 150–157.

Johansen-Bibby A ve Girling J (2016) Thyroid disorders and other endocrine disorders in pregnancy, Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2016.02.002

Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V ve ark.(2012) Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. J ClinEndocrinol Metab,97(12):4464–72.

Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M ve ark (2016)Association of maternal thyroid function during early pregnancy with off spring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study Lancet Diabetes Endocrinol,4: 35–4

Krajewski DA ve Burman KD (2011)Thyroid Disordersin Pregnancy. Endocrinol Metab Clin N Am 40;739–763

Kuppens SMI, Kooistra L, Carwford WS ve ark (2010) Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. Clin Endocrinol,72:820-4.

Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S ve ark (2012)Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med, 366: 493–501.

Lazarus J, Brown RS, Daumerie C ve ark. (2014) 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J, 3:76–94.

Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB ve ark (2013) Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may bepreferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. Clin Endocrinol, 79: 297–304

Lee RH, Spencer CA, Mestman JH ve ark (2009) Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 200:260.e1–260.e6.

Li Y, Shan Z, TengW ve ark (2010) Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. ClinEndocrinol, 72:825–9.

Mannistö T, Mendola P, Grewal J ve ark (2013) Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. J Clin Endocrinol Metab, 98;2725–2733

Mitchell ML ve Klein RZ (2004) The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. Eur J Endocrinol,2004; 151:45–8.

Moog NK, Entringer S, Heim C ve ark (2017)Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. Neuroscience, 342:68-100

Muller AF, Drexhage HA, Berghout A (2001) Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. Endocr Rev, 22:605–30.

Neale DM, Cootauco AC, Burrow G (2007) Thyroid Disease in Pregnancy. Clin Perinatol 34;543–557

Negro R, Schwartz A, Gismondi R ve ark (2010) Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J ClinEndocrinolMetab, 95:1699–707.

Negro R ve Mestman J (2011) Thyroid disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 25(6):927–43.

Negro R ve Stagnaro-Green A (2014) Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy.BMJ 2014;349:g4929

Negro R, Schwartz A, Gismondi R ve ark (2010) Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab, 95, 1699–1707

Pearce EN (2015) Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol, 29; 700-706

Peleg D, Cada S, Peleg A ve ark (2002) The relationship between maternal serum Thyroid-stimulating immunoglobulin and fetaland neonatal thyrotoxicosis. ObstetGynecol, 99: 1040–1043.

Polak M ve Luton D (2014) Fetalthyroïdology. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 28: 161–173

Ribault V, Castanet M, Bertrand AM ve ark (2009) French Fetal Goiter Study Group. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. J Clin Endocrinol Metabol, 94: 3731–3739.

Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger JL (2004) Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. ClinLab, 50:581–584.

Sheffield JS ve Cunningham FG (2004) Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 190:211–7.

Society for Maternal-Fetal Medicine (2012) Screening for thyroid disease during pregnancy. Contemporary OB/Gyn, 57:8

Spencer L, Bubner T, Bain E ve ark (2015) Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancyand during pregnancy for improving maternal and infant health. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 9.

Stagnaro-Green A ve Pearce E (2012) Thyroid disorders in pregnancy. Nature Reviews Endocrinology, 8(11):650–8.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E ve ark (2011) Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid, 21:1081–1125.

Su PY, Huang K, Hao JH ve ark (2011) Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. J Clin Endocrinol Metab, 96: 3234–3241.

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH ve ark (2004) Subclinical thyroid disease: scientific reviewand guidelines for diagnosis and management. JAMA, 291:228–38.

Tudela CM, Casey BM, McIntire DD ve ark (2012)Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. Obstet Gynecol, 119:983–8.

Utiger RD (2006)Iodine nutrition: more is better, N Engl J Med354:26
Van Vliet G, Polak M, Ritzen EM (2008) Treating fetal thyroid and adrenal disorders through the mother. Nature Clinical Practice, 4: 675–682.
Wilson KL, Casey BM, McIntire DD ve ark (2012) Subclinical thyroid disease and theincidence of hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol, 119:315–20
Yalamanchi S ve Cooper DS (2015)Thyroid disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 27:406–415
Yazbeck CF ve Sullivan SD (2012) Thyroid disorders during pregnancy. Med Clin North Am, 96:235–56.

Bölüm

7

TROMBOFİLİ TARAMASI

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Trombofili, konjenital veya edinsel nedenler ile kuagulasyon sistemindeki dengenin pıhtılaşma lehine bozulmasına yol açan ve kişideki tromboz riskini artıran bozukluklar olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1) (Stella ve Sibai, 2006). Edinsel trombofililer, venöz ve/veya arteryel tromboza eğilimi arttırıken, kalıtsal trombofililer asıl olarak venöz tromboemboli riskinde artışa neden olurlar (Rambaldi ve ark.,2014). Tekrarlayan derin ven tombozu, ailede tromboz öyküsü, alışılmışın dışındaki lokalizasyonlarda tromboz oluşumu, genç yaşlarda ve gebelikte karşılaşılan tromboz olgularında trombofilik faktörler kolaylaştırıcı neden olabilir (Middledorp ve Levi, 2007). Trombofili, tekrarlayan gebelik kaybı, fetal ölüm, dekolman, ağır preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) gibi kötü obstetrik sonuçlar ile de ilişkilendirilmektedir (Pabinger, 2009). Dolayısıyla gebelikte trombofili, anne açısından yaşamı tehtid eden derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinde artışa, gebeliğin akıbeti ve fetus açısından ise kötü obstetrik sonuçlara neden olabilecek bir problem olarak ortaya çıkmaktadır.

Kalıtsal Trombofililer; Kalıtsal trombofililer pıhtılaşma sisteminde veya damar içindeki kanın normal akışkanlığını sağlayan dengede rol alan pek çok faktörü ilgilendiren gen mutasyonları sonucu oluşan kalıtsal hastalıklardır. En sık rastlanılan konjenital trombofili nedenleri faktör V, protrombin (faktör II), metilen tetrahidro folat reduktaz (MTHFR) gen mutasyonları ve antitrombin III (AT III), protein S ve C yetersizlikleridir (Tablo 2)(Kujovich, 2004).

- Faktör V Leiden mutasyonu (FVL); Faktör V molekülünün 506 numaralı aminoasidi glutamin yerine arginin'in geçmesine neden olan gen mutasyonudur. Normal pıhtılaşma sisteminde aktive protein C (APC) faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder. Faktör V'de mutasyon olursa, APC direnci söz konusu olur ve tromboza eğilim artar. Mutasyon her iki allel'de birden (homozigot) veya birinde (heterozigot) olabilir ve otozomal dominant geçiş gösterir (Lockwood, 2001). Homozigot ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonun genel populasyondaki sıklığı sırasıyla %0.02-0.1 ve %3.6-8 arasındadır (Pabinger ve Vormittag, 2005).

Tablo 1 Trombofililerin Sınıflaması

Konjenital
FVL Mutasyonu
Protrombin G20210A Mutasyonu
MTHFR Mutasyonu
Antirombin III
Protein C ve S
Edinsel
Lupus antikuagulant
Antikardiyolipin antikorlar
Aktive protein C resistansı
Hiperhomosistinemi

- Protrombin G20210A mutasyonu (PGM); Protrombin, faktör Xa ve Va kompleksi ile trombin'e çevrilir. Protrombin geninde tek nükleotid bazının (G20210A) mutasyonu plasma protrombin düzeylerinde artışa neden olur. Genel populasyonda protrombin G20210A mutasyon sıklığı %1-4 oranlarında bildirilmektedir (Pabinger ve Vormittag, 2005).
- MTHFR gen mutasyonu ve Hiperhomosistenemi; Homosistein methionin metabolizması sırasında ortaya çıkan bir aminoasittir. Hemosistein, cystathionine B-redüktaz (transsulfarizasyon yolu) ile katobolize edilir veya 5,10 metilentatrahidrofolat redüktaz (remetilizasyon yolu) ile methionin'e dönüştürülür (Adelberg ve Kuller, 2002). Homosistein metabolizmasında rol alan bu yollardaki defektler hiperhomosistenemi'ye neden olur. Otozomal dominant geçişli cystathionine B-redüktaz yetersizliği (genel populasyonda sıklığı %0.3-1.4) veya otozomal resesif geçişli homozigot MTHFR gen mutasyonu (C667T, genel populasyonda sıklığı %10-20) hiperhomosistenemi nedenidir (Ray ve Laskin, 1999). MTHFR aktivitesindeki düşüş nedeniyle oluşan hiperhomosistenemi, folat, aşırı B6 veya B12 yetersizliğinde klinik anlamda belirgin hale gelir ve anlam kazanır (Jacques ve ark.,1996). Dolayısıyla yeterli folat desteği MTHFR gen mutasyonuna bağlı ortaya çıkabilecek hiperhomosistenemiyi önler. Hiperhomosistenemi tanısı açlık homosistein düzeylerine göre; ağır (> 100 mmol/L), orta (25-100 mmol/L) ve hafif (16-24 mmol/L) olarak konulur ve gebelikte düzeyler yaklaşık %30-50 oranında azalır (Adelberg ve Kuller, 2002). Homosistein, doku faktörlerinin ekspresyonunu artırarak, protein C ve plasminojen aktivatör aktivitelerini azaltarak tromoboz riskini artırır (Adelberg ve Kuller, 2002).
- Antitrombin III Yetersizliği; Antitrombin karaciğer tarafından üretilen bir serin proteaz inhibitörüdür ve en etkili doğal antikuagulandır. Birinci kromozom üzerinde

Tablo 2 **Konjenital Trombofili Nedenleri ve Özellikleri**

	Genel Popul. Sıklık (%)	Kaltsal Geçiş	Etki
FVL		otz. dominant	APC yoluyla FVa inaktivasyonu bozukluk
Heterozigot	3.6-8.0		
Homozigot	0.1-0.02		
Protrombin	1-4	otz.dominant	Protrombin ve trombin artış
Homozigot MTHFR	10-20	otz. resesif	Homosistein remetilizasyon bozukluk
Antirombin III	0.17-0.02	otz.dominant	Trombin ve diğer enzimler inaktivasyon bozukluk
Protein C	0.14-0.5	otz.dominant	FVa ve FXIIIa inaktivasyon bozukluk
Protein S	0.2	otz.dominant	FVa ve FXIIIa inaktivasyon bozukluk

bulunan AT III geni tarafından kodlanır (Varga,2007). Serin proteaz yapısında olan pıhtılaşma faktörlerine (trombin, faktör Xa, IXa, XIa ve XII) bağlanarak pıhtılaşma mekanizmasında tekrar kullanımlarını geriye dönüşümsüz olarak engeller ve eksikliğinde pıhtılaşmaya eğilim artar (Varga,2007). AT III yetersizliği otozomal dominant geçiş gösterir ve homozigot formu yaşam ile bağdaşmaz (Hirsh ve ark., 1989). Heterozigot AT III yetersizliği sıklığı genel populasyonda % 0.17-0.02 oranlarında bildirilmektedir (Pabinger ve Vormittag, 2005). Yetrsizlik miktar ve aktivitenin birlikte azaldığı (Tip I) veya yalnızca aktivitenin azaldığı (Tip II) formlarında olabilir. AT III aktivitesi gebelikte değişmez (Stella ve Sibai, 2006).

- Protein C ve Protein S Yetersizliği; Protein C ve S karaciğer tarafından üretilen K-vitamini bağımlı serine proteaz inhibitörleridir. Protein C ve S bir kompleks oluşturarak aktive faktör V'i inaktive eder ve trombin oluşumunu azaltır. Yetersizliklerinde trombin üretimi ve pıhtılaşmaya eğilim artar. Protein C ve S yetersizliği otozomal dominant geçiş gösterir ve homozigot formları yaşamı tehtid eden neonatal purpura fulminans'a yol açar (Varga,2007). Genel populasyonda heterozigot protein C ve S yetersizliği sıklığı sırasıyla %0.3 ve %0.2 oranlarında bildirilmektedir (Kujovich, 2004). Protein C düzeyleri gebelikte değişmez, buna karşılık protein S seviyeleri gebelikte azalır ve yetersizliğinin tanısı gebelik dışında yapılan ölçümler ile konulmalıdır (Clarke ve ark.,1998).

Antifosfolipid Sendrom; Antifosfolipid sendrom (APS), fosfolipidlere karşı oluşan otoantikorların varlığında tromboz'a bağlı klinik tabloların veya olumsuz obstetrik sonuçların ortaya çıkmasıdır (Gomez-Puerta veCervera, 2014). Antifosfolipid sendrom tanısı için 1999 yılında Sapporo sınıflaması ortaya konulmuş ve daha sonra 2004 yılında güncelleştirilmiştir (Miyakis ve ark.,2006) (Tablo 3). Tanı için en az 1 klinik ve 1 labratuvar bulgunun birarada bulunması gerekir. Arteriyel, venöz veya kapiller tromboz vücudun herhangi bir damarını ilgilendiriyor olabilir (koroner, iliak, retina, serebral, mesenterik vb) ve buna bağlı olarak da farklı klinik tablolar (inme, anjina, trombotik pankreatid, barsak perforasyonu, derin ven trombozu, pulmoner emboli vb) ortaya çıkabilir. Kötü obstetrik sonuçlar ise ön planda plasenta yetmezliği ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgilidir. Labratuvar tanı için ise antifosfolipid antikorlar (antikardiyolipin, lupus antikuagulan ve antiβ2 glycoprotein-1) (aPL)serum veya plasmada en az 12 hafta ara ile 2 ayrı ölçümde de pozitif tespit edilmelidir. Dolaşımında aPL antikor bulunan bireylerin az bir kısmında tromboza bağlı klinik tablolar ortaya çıkar, daha ön planda ortaya çıkan komplikasyonlar ise gebelik ile ilgili sorunlardır (Chaturvedia ve McCraeb, 2014). Antifosfolipid antikorlar implantasyonu engelleyebilir, erken gebelik kayıplarına yol açabilir, intrauterin fetal kayıp, fetal gelişim kısıtlılığı, preeklampsi ve dekolman gibi gebelik

Tablo 3 **Antifosfolipid Sendrom Tanısında Kullanılan Güncelleştirilmiş Sapporo Sınıflaması**

Klinik Kriterler

1. Vasküler tromboz	Herhangi bir organda arteriyel, venöz veya kapiller tromboz
2. Gebelik Morbidite	10 gebelik haftası üzerinde nedeni bilinmeyen morfolojik olarak normal normal görünümlü gebelik kaybı (1 veya daha fazla)
	34 gebelik haftası öncesinde ağır preeklampsi, eklampsi veya plasenta yetmezliği nedeniyle doğurtulmak zorunda kalınan gebelik (1 veya daha fazla)
	10. gebelik haftasından önce nedeni belirlenemeyen 3 veya daha fazla düşük öyküsü

Labratuvar Kriterler

1. Antikardiyolipin IgG veya IgM antikorlarının en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması
2. Lupus antikuagulan'ın en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması
3. Anti-B2 GPI (B2 glikoprotein I) antikorların (Ig G veya IgM) en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması

Tanı en az 1 klinik ve 1 labratuvar kriterin birarada bulunması ile konulur.

patolojilerine yol açabilir (Gomez-Puerta ve Cervera, 2014;Tong ve ark.,2015). Gebelik sorunları ile olan yakın ve spesifik ilişkisi nedeni ile APS bir gebelik sendromu olarak düşünülebilir ve "obstetrik antifosfolipid sendrom" olarak da adlandırılmaktadır.

Antifosfolipid antikorlar, negatif yüklü (anyonik) fosfolipidler ile ilişkiye giren otoantikorlardır. Başlıca anyonik fosfolipidler fosfotidilserin ve kardiyolipindir. Antifosfolipid antikorlar ancak plasmada mevcut 'kofaktörler' yardımıyla negatif yüklü fosfolipidlere bağlanabilir (Chamley, 2002). En önemli ve APS'den başlıca sorumlu olan kofaktör plasmada 200-300 ug/ml düzeylerinde bulunan B_2-glikoprotein I veya diğer bir ismi ile apolipoprotein H'dir (DeLaat ve ark.,2004). Normal koşullarda B_2-glikoprotein I'in bağlandığı fosfatidilserin hücre membranın iç yüzeyinde bulunur. Hücre aktivasyonu, hasar veya apoptosis membranın iç yüzeyindeki fosfotidilserin'i dış yüzeye çıkararak dolaşımdaki B_2-GPI'e bağlanmasını ve klinik tablonun ortaya çıkmasını sağlar (Chamley, 2002). Gebelik sırasında da farklılaşan trofoblastların yüzeyinde fosfotidil serin ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak da gebeliğin kendisi APS için uyarıcı bir faktör olmaktadır (Lyden ve ark.,1993). Sağlıklı kadınların %1 ile 5'inde aPL otoantikorlar mevcuttur (Brock ve ark.,2015). APS'den sorumlu otoantikorlar dışında enfeksiyonlar da fosfolipidlere karşı geçici süreli antikorlar oluşmasına neden olabilir (Madazlı, 2008). Otoantikorlar ile enfeksiyonlar sonucu oluşan fosfolipid antikorlarını ayırt etmeninin yolu, 8-12 hafta sonra testin tekrarlanarak antikorların sürekliliğini ve dolayısyla otoantikor olduklarını ortaya koymaktır. Antifosfolipid antikorları tespite yönelik testlerden, Lupus antikuagulan (LA), antikardiyolipin (ACA) IgG ve IgM ve anti-B_2-GPI antikor testleri labratuvar anlamında standartları belirlenmiş, klinik sonuçlar ile ilişkisi ortaya konulmuş ve rutin klinik kullanımda değer kazanmıştır (Madazlı,2008). aPL antikor testleri açısından; LA pozitifliği ACA pozitifliğinden daha belirleyicidir, yüksek ACA titrelerinin belirleyiciliği düşük titrelerin belirleyiciliğinden daha fazladır, Ig G ACA, IgM ACA'dan daha belirleyicidir ve birden fazla testin pozitif olması belirleyiciliği artırır (Robertson ve Greaves, 2006).

Trombofili ve Venöz Tromboemboli

Venöz tromboembolizim (VTE), venöz sistemde oluşan tromboz ve emboli olayına verilen isimdir. Derin ven trombozu (DVT) alt ekstremiteler ve pelvisdeki derin venlerde tromboz oluşumuna, pulmoner emboli (PE) ise buralardaki trombozlardan kaynaklanan ve akciğer damarlarına giden emboliye verilen isimlerdir. Venöz teomboembolizim, DVT ve PE kavramlarını birlikte içeren bir tanımlamadır. Gebeliğe bağlı VTE sıklığı 1000 gebelikte 0.61 ile 2.2 arasında bildirilmektedir ve gebe olmayan aynı yaş grubundaki kadınlara kıyasla 5 ile 10 kat daha yüksektir (McLintock, 2014). Gebeliğe bağlı VTE olgularının %85'i DVT olgusudur ve DVT femoral ve iliak venlerde ve özellikle de sol bacakta gözlenir (Barco ve ark., 2013). Gebelik dışında nadir gözlenen pelvik ven trombozuna gebelikteki DVT'larının %11'inde rastlanılır (James ve ark.,2005). DVT olgularının çoğunluğu antenatal (%50'si 3. trimestirde), PE olgularının büyük çoğunluğu

(%85) ise lohusalık döneminde ortaya çıkar (Gherman ve ark.,1999). VTE bağlı maternal mortalite 100 000 gebelikte 0.4 ile 1.6 arasında bildirilmektedir (McLintock, 2014). Gelişmiş ülkelerde maternal mortalitenin yaklaşık %20'sinin nedeni pulmoner embolidir ve 30 pulmoner emboli olgusundan 1'i öldürücüdür (Lim ve ark.,2007).

VTE klinik bulgu ve semptomları tanı için spesifik değildir ve tanı için öncelikli koşul bu konuda şüpheci almaktır. DVT'un klinik bulguları, alt ektremitelerde eritem, ödem, ısı artışı ve hassasiyet, ağrı ve pozitif Homans belirtisidir. Pelvik ven trombozlarında sırt ağrısı, her iki bacakta şişlik ve subfebril ateş gözlenebilir (Bates ve ark.,2012a). Ancak bu bulgulara sahip kişilerin ancak 3'de 1'inde objektif olarak tromboz tanısı konulurken, DVT olan olguların da yalnızca %50'sinde klinik bulgular mevcuttur (Hirsh ve ark.,1996). DVT tanısı için kullanılan öncelikli tanı metodu venöz ultrasonografi (Doppler ile birlikte veya tek başına) ve Compression (Basınçlı) venöz ultrasonografı (CUS) dir (Chan ve ark., 2014). CUS, damar lumeninin tromboz ile dolu olduğu venin ultrason probu ile basınç uygulanmasına karşın değişikliğe (kompresyona) uğramadığının gösterilmesi esasına dayanır. Proksimal DVT tanısında CUS'un sensitivitesi %95, spesifitesi %98 oranında bildirilmiştir (Le Gal ve ark.,2006). Klinik olarak yüksek şüphe olmasına karşın CUS ile tromboz tanısı konulmadıysa 1 hafta içinde testin tekrarı ve pelvik tromboz şüphesi olan olgularında manyetik resonans venografi ile değerlendirme önerilmektedir (Chan ve ark., 2014). Pulmoner embolinin klinik bulguları ise dispne, taşipne, taşikradidir. Masif emboli durumlarında presenkop ve senkop gelişir. Pulmoner emboli tanısı için önerilen radyografik yöntemler CT anjiografi veventilasyon perfüzyon sintigrafisidir (Chan ve ark., 2014).

Kalıtsal ve Edinsel Trombofili ile VTE Riski İlişkisi; Gebeliğe bağlı venöz tromboembolilerin yaklaşık %30 -50'sinde kalıtsal trombofili mevcuttur (Lim ve ark.,2007). Kalıtsal trombofili varlığı gebelikte venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır (Tablo 4) (Robertson ve ark., 2006; ACOG, 2013; Barco ve ark.,2013). Homozigot faktör V Leiden, homozigot protorombin gen mutasyonu ve heterozigot FVL + protrobin gen mutasyonları gebelikte VTE riski açısından en yüksek relatif risklere sahip kalıtsal trombofililerdir. Bu olgularda gebelikte VTE olma olasılığı, ailesinde veya kendinde tromboemboli öyküsü yoksa, FVL için %1.5, protormbin gen mutasyonu için %2.8 ve heterozigot çift mutasyon için % 4 olarak bildirilmektedir (Barco ve ark., 2013). Heterozigot FV Leiden, heterozigot protrombin gen mutasyonları ve doğal antikuagulanların (AT III, protein S ve C) eksikliklerinin relatif riskleri düşüktür ve gebelikte VTE olma olasılıkları %1'in altındadır (Barco ve ark., 2013). Birinci derece yakınlarında veya kendisinde VTE üyküsü olması, kişinin gebeliğe bağlı VTE olasılığını 2 ile 4 kat arttıran çok önemli bir risk faktörüdür (Bezemer ve ark.,2009). Dolayısıyla kalıtsal trombofili taşıyıcı olup VTE öyküsü (kendi ve ailesinde) de bulunan kadınlar gebeliklerinde VTE riski açısından oldukça riskli gruplardır.

Antifosfolipid antikorlar ile gebelikte VTE gelişme riski arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar, bu konuda hüküm vermek için yetersizdir (Brock ve ark.,2015).

Tablo 4 Kalıtsal Trombofili ve Gebelikte Venöz Tromboemboli Riski

	%VTE Gebelik	OR (%95CI)	VTE olasılığı Aile veya kişisel VTE öykü yok (%)	VTE olasılığı Aile veya kişisel VTE öykü var (%)
Yüksek Risk Faktör V Leiden Homozigot	<1	25.4(8.8-66)	1.5	17
Protrombin gen Homozigot	<1	26.4(1.2-559)	2.8	>17
FaktörV+Protrombin Heterozigot	<1	84(19-369)	4	>20
Düşük Risk Faktör V Leiden Heterozigot	12-40	6.9(3.3-15.2)	0.26	10
Protrombin gen Heterozigot	17	9.5(2.1-66.7)	0.37	>10
Antitrombin III	1-8	4.7 (1.3-17)	0.7	3
Protein C	3-5	4.8(2.2-10.6)	0.1-0.8	4-17
Protein S	1-5	3.2(1.5-6.9)	0.1	0-6.6

Branch ve ark. (1992) yaptığı çalışmada APS olan olgularda VTE oranı %5 olarak ve genel populasyondan (%0.025–0.10) yüksek oranda bildirilmiştir. Yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında antifosfolipid antikorların varlığının gebelikte VTE riskini 1.4 kat (%95 CI 0.8-2.5) arttırdığı gösterilmiştir (Bergrem ve ark.,2010). Antifosfolip antikor ile VTE arasındaki ilişki çok belirgin değildir. Venöztromboz öyküsü olmayan gebelerde antifosfolip antikor mevcudiyeti VTE proflaksisi için bir gerekçe olarak kabul edilmemektedir (Soh ve Nelson-Piercy,2010).

Gebelikte VTE Proflaksisi; Gebelikte VTE proflaksisi için kullanılan ilaç, düşük moleküler ağırlıklı heparindir (LMWH). LMWH'ler cilt altı günde tek veya iki doz olarak kullanılırlar. Uzun yarılanma ömürleri, daha öngörülebilir farmokinetikleri, doz ayarlaması ve takibi gerekmediğinden gebelikte tercih edilen antikuagulandır (Duhl ve ark., 2007). Trombositopeni, osteoporoz ve allerjik reaksiyon oluşturma riskleri unfraksiyone heparinlere kıyasla daha düşüktür (Bauersachs, 2009). Greer ve Nelson-Piercy (2005) yaptıkları 54 çalışma ve 2777 olguyu içeren meta-analizlerinde, gebelikte LMWH

kullanımına bağlı antepartum kanama, postpartum kanama ve insizyonda hematom oranlarını sırasıyla %0.43, %0.94 ve %0.61 olarak bildirdiler. LMWH'lerin doz ve uygulanma yöntemleri Tablo 5'de belirtildi (Lussana ve ark.,2012). LMWH uygulanması doğum indüksiyonundan veya elektif sezaryenden sırasıyla 12 ve 24 saat önce kesilmeli ve doğumdan 12 saat sonra tekrar başlamalıdır (Duhl ve ark., 2007).

Gebelikte VTE proflaksisi uygulanması ile ilgili kılavuzların önerileri Tablo 6'da gösterilmiştir. Proflaksi açısından gebeler başlıca iki ana grupta değerlendirilebilir; VTE öyküsü olmayan ve daha önce derin ven trombozu geçirmiş olan gebeler. Daha önce derin ven trombozu geçirmiş olan gebelere bir sonraki gebeliklerinde antenatal ve postpartum LMWH proflaksisi yapılması önerilmektedir (RCOG, 2009; ACOG,2011; Bates ve ark.,2012b). VTE öyküsü olmayan gebelerde ise American College of Chest Physicians (ACCP) önerisi; aile öyküsüne bakılmaksızın homozigot FVL veya PGM olan ve aile öyküsü bulunan heterozigot FVL ve PGM olan gebelere antenatal ve postpartum LMWH proflaksisi uygulanması ve aile öyküsü bulunan AT III, protein S ve C eksikliği olanlarda ise postpartum proflaksi uygulanması yönündedir (Bates ve ark.,2012b).

Trombofili ve Olumsuz Obstetrik Sonuçlar

Preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, abruptio plasenta, geç fetal kayıp ve tekrarlayan gebelik kayıpları çoğunlukla plasenta kaynaklı olarak ortaya çıkan ve yaklaşık 20 gebelikten 1'ini etkileyen olumsuz obstetrik sonuçlardır (Brenner, 2006;Rodger ve ark.,2008). Plasentanın düzgün oluşumu gebeliğin sağlıklı olması ve devamı için gereklidir. Kalıtsal veya edinsel trombofililer, plasentada mikro ve/veya makro vasküler tromboza ve direk olarak trofoblastların farklılaşması ve gelişimi üzerine etki ederek, plasentasyon sorunu ve kötü obtetrik sonuçlara yol açabilir (Weiner ve ark.,2003; Rodger ve ark.,2010).

Tablo 5 **Derin Ven Trombozu Proflaksi ve Tedavisinde LMWH Doz Şeması**

LMWH	Proflaksi dozu	Tedavi edici doz
Enoxaparin sodyum (Clexane)	40 mg (4000IU) TD	1 mg (100IU)/kg BID
Dalteparin soadyum (Fragmin)	2500-5000 IU TD,	120 IU/kg BID
Nadroparin kalsiyum (Fraksiparine)	3800 IU TD	170 IU/kg TD
Tinzaparin sodyum (Innohep)	3500 IU TD	175 IU/kg TD

TD: Günde tek doz, BID; Günde iki doz

Tablo 6 **Gebelikte Derin Ven Trombozu Proflaksisi için LMWH Kullanımı**

	ACCP 2012		ACOG 2011		RCOG 2009		SOMANZ(McLintock 2012) 2012	
	Ante	Post	Ante	Post	Ante	Post	Ante	Post
VTE kişisel yok								
aile öykü yok								
Homozigot FVL/PGM	+	+	+	+	-	+	-	+
Heterozigot FVL/PGM	-	-	-	-	-	+	-	-
Heterozigot FVL+PGM	-	-	+	+	-	+	-	+
ATIII	-	-	+	+	-	+	-	+
Protein S /C	-	-	-	-	-	+	-	+
aile öykü var								
Homozigot FVL/PGM	+	+	+	+	-	+	-	+
Heterozigot FVL/PGM	+	+	-	-	-	+	-	+
Heterozigot FVL+PGM	+	+	+	+	-	+	-	+
ATIII	-	+	+	+	-	+	+	+
Protein S /C	-	+	-	-	-	+	-	+
VTE öyküsü var (DVT geçirmiş)								
>1 DVT öykü	+	+	+	+	+	+	+	+
1 gebeliğe bağlı DVT	+	+	+	+	+	+	+	+
Trombofili +	+	+	+	+	+	+	+	+

Ante: Antepartum, Post: Postpartum

Kalıtsal Trombofililer ile olumsuz obstetrik sonuçların değerlendirildiği 4 önemli yayın iredelendi. Robertson ve ark. (2005) çoğunluğu olgu-kontrol çalışması olan 79 yayını içeren meta-analizlerinde, bazı kalıtsal trombofililer ile erken (tekrarlayan) fetal kayıp, geç fetal kayıp, preeklampsi ve abruptio plasenta ile ilişki olabileceği gösterilmiştir. Ancak saptanılan relatif riskler açısından geniş confidence intervallerin olması, meta-analizin ve dolayısıyla ilişkinin etkinliğinin sorgulanmasına neden olmuştur. Rodgers ve ark. (2010) prospektif kohort niteliğinde 10 çalışmayı dahil ettikleri ve Robertson çalışmasına kıyasla daha anlamlı meta-analizlerinde; FVL ile geç gebelik kaybı arasında az oranda ilişki olduğu (OR 1.52 %95CI 1.06-2.19), fetal gelişim kısıtlılığı (OR 1.00 %95CI 0.80-1.25) ve preeklampsi (OR 1.23 %95CI 0.89-1.70) arasında anlamlı ilişkinin olmadığı, dekolman için ise yetersiz kanıt bulunduğu; PGM ile preeklampsi (OR 1.25 %95CI 0.79-1.99), gebelik kaybı (OR 1.13 %95CI 0.64-2.01) ve fetal gelişim kısıtlılığı (OR

1.25 %95CI 0.92-1.70) arasında anlamlı ilişkinin olmadığı, dekolman açısından ise yetersiz kanıtın bulunduğu saptandı. Lykke ve ark. (2012) Danimarka'da 5 yıl içinde 100 000 gebeliğin değerlendirildiği ulusal kohort çalışmalarında; FVL ile ağır preeklampsi (OR 1.94, 95% CI 1.27–2.96), ağır fetal gelişim kısıtlılığı (OR1.51, 95% CI 1.15–1.98) ve abruptio plasenta (OR 1.87, 95% CI 1.25–2.81) arasında ilişkinin bulunduğu, PGM'nun ise anlamlı olarak ilişkili olmadığı bildirdirdi. Rodgers ve ark. (2014) yaptıkları prospektif kohort çalışmalarında, heterozigot FVL ve/veya PGM mutasyonu ile preeklampsi (OR 1.14 %95 CI 0.70-1.85), fetal gelişim kısıtlılığı (OR 1.03 %95 CI 0.75-1.43), gebelik kaybı (OR 1.0.2 %95 CI 0.45-2.34) ve dekolman (OR 0.60 %95 CI 0.19-1.91) arasında anlamlı ilişkinin bulunmadığını gösterdiler. Yorumlarında da, heterozigot FVL ve/veya PGM mutasyonu ile preeklampsi, FGK ve abruptio plasenta arasında ilave çalışmaya gerek olmayacak açıklıkta anlamlı ilişkinin bulunmadığını, ağır plasenta kaynaklı komplikasyonlar ile (ağır erken preeklampsi ve ağır FGK) ilişkinin bulunabileceğini ancak bunun kanıtlanmamış olduğunu, diğer trombofililer (AtIII, PrC, PrS, homozigot ve double heterozigot FVL/PGM) ile kötü obstetrik sonuçlar arasında ilişkinin olabileceğini ancak bunun istatistiksel olarak ortaya konulmasının çok zor olduğunu bildirdiler.

Antifosfolipid antikora sahip gebelerin yaklaşık %15-20'sinde obstetrik komplikasyonlar gözlenir (Galli ve Barbui, 2003). Antifosfolipid sendromu olan gebelerin yaklaşık %50-75'inde bir sonraki gebeliklerinde de olumsuz obstetrik sonuçlar tekrarlar (Galli ve Barbui, 2003;Alijotas-Reig ve ark.,2015).Antifosfolipid sendromu olan 247 gebenin değerlendirildiği EUROAPS çalışmasının sonuçlarına göre; düşük, 10 hafta üzeri fetal kayıp, preeklampsi, ve fetal gelişim kısıtlılığı oranları sırasıyla %8.5, %13.7, %13.4 ve %8 oranlarında saptanmıştır (Alijotas-Reig ve ark.,2015). Trofoblasların füzyonu ve farklılaşması sırasında hücre membranlarında ortaya çıkan fosfatidilserin gibi fosfolipidler aPL antikorları için hedef oluşturur ve bu etkileşim de trofoblast hasarına ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (D'Ippolito ve ark.,2007). Antifosfolipid antikorların trofoblast proliferasyonunu önlediği (Chamley ve ark.,1998), sitotrofoblastların füzyonunu engelleyerek sinsisyotrofoblast oluşumunu önlediği (Quenby ve ark., 2005), HCG salınımını azattığı (Di Simone ve ark., 1995), trofoblastların invaziv özellik kazanmalarını engellediği (Di Simone ve ark.,2000) bildirilmiştir. Antifosfolipid antikorlar ile olumsuz obstetrik sonuçların irdelendiği ve 28 çalışmanın dahil edildiği Abou-Nassar ve ark (2011) yaptığı meta-analizin sonuçları Tablo 7'de sunuldu. Antifosfolipid antikorlar ile olumsuz obstetrik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur.

Olumsuz Obstetrik Sonuçları Önlemeye Yönelik LMWH Proflaksisi; LMWH maternal-fetal bileşkede önemli etkilerde bulunarak, plasenta oluşumu üzerinde etkili olabilir (Ghidini, 2014). LMWH'ler lokosit aktivasyonunu, aktive monosit ve lokositlerin endotel hücrelerine adezyonunu ve kompleman sisteminin aktivasyonunu önleyeci antienflamtuar fonksiyonlara sahiptir (D'Ippolito ve ark.,2011; Kingdom ve Drewlo, 2011). Trofoblastların farklılaşması, invazyonu ve apoptosizi üzerine de direk etkileri olduğu bildirilmektedir (Greer ve ark.,2014). Plasenta oluşumu üzerinde etkileri olan sitokin-

Tablo 7 Antifosfolipid Antikorlar ve Olumsuz Obstetrik Sonuçlar İlişkisi

	Preeklampsi OR (%95CI)	FGK OR (%95CI)	Abruptio OR (%95CI)	Fetal Kayıp (>10GH) OR (%95CI)
LAC				
Olgu-Kontrol	2.34 (1.18,4.64)	4.65 (1.29,16.71)	0.26 (0.01,4.56)	4.73 (1.08, 20.81)
Kohort 5.17	(0.60,44.56)	13.90 (0.66,294.11)	n/a	10.59(1.87,59.88)
ACA				
Olgu-Kontrol	1.52(1.05,2.20)	1.97 (0.19, 19.96)	1.30 (0.35, 4.78)	4.29 (1.34, 13.68)
Kohort	1.78 (0.39, 8.16)	2.84 (0.76, 10.59)	1.56 (0.07, 32.26)	8.85 (1.84, 42.50)
B2GP				
Olgu-Kontrol	0.57 (0.32, 1.04)	n/a	n/a	2.83(0.28, 28.84)
Kohort	19.14 (6.34, 57.77)	20.03 (4.59, 87.43)	2.64 (0.14,50.63)	23.46(1.21,455.01)

lerin ve anjiogenik faktörlerin salınımlarının düzenlenmesinde de rol alırlar (Rai ve Regan,2006; Drewlo ve ark.,2011). Dolayısıyla LMWH'lerin bahsi geçen etkileri nedeniyle plasenta kaynaklı olumsuz obstetrik sonuçların önlenmesinde kullanılabilecekleri düşüncesi ortaya çıkmıştır. Preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, abruptio plasenta, geç fetal kayıp ve tekrarlayan gebelik kayıpları gibi plasenta kaynaklı olumsuz obstetrik sonuçların tekrarlama riskleri mevcuttur (Ghidini, 2014). LMWH proflaksisi ile plasenta kaynaklı olumsuz obstetrik sonuçların önlenmesine yönelik çabalar mevcuttur. Bu konuyla ilgili yapılan önemli çalışmalar Tablo 8'de özetlenmiştir (Mello ve ark.,2005;Rey ve ark., 2009; Gris ve ark., 2011; Mortinelli ve ark.,2012; de Vires ve ark.,2012; Rodger ve ark., 2014b). Özellikle çok merkezli ve son yıllara ait çalışmalarda proflaktik LMWH kullanımının olumsuz obstetrik sonuçları önlemede anlamlı olarak etkili olmadığı görülmektedir. Geç başlangıçlı ve hafif preeklampsi ve ağır olmayan fetal gelişme kısıtlılığı öyküsü olanlarda LMWH proflaksisinin yeri olmadığı, ağır ve erken başlangıçlı preeklampsi ve ağır fetal gelişim kısıtlılığı öyküsü olanlarda ise LMWH proflaksisinin yararı konusunda yeterli kanıtın bulunmadığı, ancak daha geniş çalışmalara gereksinim olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (Rodger ve ark., 2014c).

Thrombophilia in Pregnancy Prophylaxis Study (TIPPS) çalışması, trombofili ve olumsuz obstetrik öyküsü olan gebelerde antepartum LMWH (dalteparin) proflaksisinin DVT ve plasenta kaynaklı komplikasyonları önlemedeki etkinliğini araştırmak için yapıldı (Rodger ve ark., 2014b). Çalışma 5 ülkede (Kanada, USA, UK, Avustralya, Fransa) 36 üniteyi içeren çok-merkezli prospektif randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya 2000 ile 2012 yılları arasında 292 edinsel veya kalıtsal tombofili ve önceki gebeliklerinde VTE veya olumsuz obstetrik sonuçları olan gebe alındı. Sonuç olarak

Tablo 8 **Trombofili ve Olumsuz Obstetrik Öyküsü Olanlarda Proflaktik LMWH Kullanımın Etkinliği**

Çalışma, Ülke	N	Olgular	Proflaksi/ Kontrol	Obstetrik Sonuç	Etki Proflaksi/Kontrol (%) OR(%95CI)
Mello,2005 İtalya, TM	80	PE öyküsü ve ACE genotip	Dalteparin 5000 iu/g vs tedavi yok	<34 gh PE	%2.4vs %20.5 0.30(0.14-0.60)
Rey, 2009 Kanada, ÇM	116	PE,FGK,PA, IUFD öyküsü	Dalteparin 5000 iu/g vs +-ASA	PE,FGK, IUFD	%5.5 vs %23.6 0.35 (0.15–0.79)
Gris, 2011 Fransa, TM (NOH-PE Çalışması)	224	Ağır PE öyküsü	Enoxaparin 4000 iu/g vs +-ASA	PE,FGK, PA,IUFD	%8.9vs%25.0 0.36 (0.18–0.69)
Mortinelli,2012 İtalya,ÇM (HAPPY Çalışması)	135	PE,FGK,PA öykü	Nadroparin 3800 iu/g	PE,FGK PA,IUFD	%20.6 vs%18.5 1.10 (0.55–2.21)
De Vires,2012 ÇU,ÇM (FRUIT Çalışması)	139	Erken PE, FGK	Dalteparin 5000 iu/g vs +-ASA	PE	%18.6vs%21.7 1.10(0.63-1.93)
Rodger,2014b ÇU,ÇM (TIPPS Çalışması)	292	PE,FGK,PA + Trombofili	Dalteparin 5000 iu/g vs tedavi yok	PE,FGK PA,IUFD	%17.1vs%18.9 1.05(0.50-2.25)

ÇM; çok merkezli; ÇU:çok uluslu; PE:preeklampsi; FGK:fetal gelişim kısıtlılığı; PA:dekolman; IUFD:Intrauterin fetal kayıp; ASA:aspirin

trombofili ve kötü obstetrik öyküsü olan gebelerde antepartum LMWH kullanımının VTE ve plasenta kaynaklı komplikasyonları (ağır veya erken başlangıçlı preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı ve fetal kayıp) önlemede etkili olmadığı belirlendi.

Tekrarlayan gebelik kaybı ve aPL'ları müsbet olan olgularda, Cochrane derlemesi (de Jong ve ark., 2014), Mak ve ark. (2010) ve Ziakas ve ark., (2010) yaptıkları meta-analizlerde aspirin (ASA) + heparin proflaksisinin canlı doğum oranlarını arttırdığı gösterildi. Geç gebelik kaybı, erken başlangıçlı apır preeklampsi, HELLP sendromu ve erken başlangıçlı ağır fetal gelişim kısıtlılığı öyküsü olan APS'lu gebelerde proflaktik heparin + ASA proflaksisi önerilmektedir (RCOG, 2011;ACOG,2012).

Trombofili Taraması

Tarama, klinik olarak yönetimimizi değiştirecekse, uygulanacak olan tedavinin yararı kanıtlanmışsa ve fayda-maliyet açısından olumlu ise bir anlam ifade eder. Gebelikte trombofili taramasını da bu açılardan değerlendirmeliyiz. Günümüzde gebelerde trombofili taraması oldukça yaygın olarak kullanılmasına karşın, gerçekten endike olduğu durumlar konusunda tartışmalar mevcuttur.

Venöz Tromboemboli ve Trombofili Taraması

a. Rutin Tarama; Gebelikte rutin kalıtsal veya edinsel trombofili taraması önerilmemektedir (Baglin ve ark.,2010; ACOG, 2013; Hornsby ve ark.,2014). Önerilmemesinin başlıca nedenleri; fayda-maliyeti karşılamaması ve çoğu kadında gereksiz endişeye ve tedaviye neden olacağıdır.
b. Akut VTE geçiren gebeler; Gebeliğe bağlı VTE olgularının yaklaşık %50'sinde trombofili faktörleri mevcuttur (James, 2009). Akut VTE geçiren gebelere kaıtsal trombofili taraması sıkca yapılmaktadır (Jordaan ve Badenhorst,2005; ACOG,2011). Ancak, taramanın sonucu akut tedavi yöntemini etkilemez. Tedavi sonrası VTE tekrarlama riski açısından da gebenin trombofili taşıyıcılığının anlamlı bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Pabinger ve ark.,2005). Akut VTE geçiren gebelerde, ailesinde bilinen Protein S, C ve AT III yetersizliği olan gebeler dışında, rutin kalıtsal trombofili taraması önerilmemektedir (NICE 2012; SCOG, 2014). Ailesinde bilinen Protein S, C ve AT III yetersizliği olan gebelerde, uygulanan antikuagulan tedavisinin süresini etkileyeceğinden trombofili taraması önerilmektedir (Ho ve ark.,2011;SCOG 2014). Akut VTE geçiren gebelerde, tromboz alışılmışın dışındaki bölgelerde değilse rutin aPL antikortaraması önerilmemektedir (SCOG 2014).
c. Ailede VTE ve Trombofili öyküsü olan gebelerde;Ailesinde VTE ve trombofili öyküsü olan kişilerde rutin trombofili taraması önerilmemektedir (NICE,2012;Hornsby ve ark.,2014). Ancak, gebelerde ailede trombofili ve VTE öyküsü varsa, gebelikte uygulanacak antikuagulan proflaksisini etkileyeceğinden trombofili taramasında yarar vardır (NICE, 2012; Bates ve ark.,2012b)

Olumsuz Obsterik Öykü ve Trombofili Taraması;

a. Tekrarlayan gebelik kaybı; Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan gebelerede kalıtsal trombofili taraması önerilmemektedir (Bates ve ark.,2012b; ACOG, 2013). Antifosfolipid antikor taraması ise önerilmektedir (RCOG, 2011; Keeling ve ark., 2012). APS olan olgularda LMWH+aspirin tedavisinin canlı doğum oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (de Jong ve ark., 2014). Kalıtsal trombofililer ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki ortaya konamamış ve ayrıca tedavinin yararı da gösterilememiştir (Rodger ve ark., 2014c).
b. Geç fetal kayıp, preeklampsi, dekolman; Plasenta kaynaklı olumsuz obstetrik üyküsü olanlarda kalıtsal trombofili taramasını önermeyen (Bates ve ark.,2012b) ve öneren

(ACOG, 2009) kılavuzlar mevcuttur. Kalıtsal trombofilliler ile plasenta kaynaklı olusuz obstetrik sonuçlar arasındaki ilişki çok belirgin değildir ve LMWH proflaksisinin yararı da açıkça gösterilememiştir (Rodger ve ark., 2014c). Dolayısıyla kalıtsal trombofili taraması en azından günümüzde akdemik amaçlar için yapılmalıdır. Antifosfolipid antikor taraması ise obsterik APS tanısının konulabilmesi için taranabilir (Alijotas-Reig ve ark.,2015).

Kaynaklar

Adelberg AM ve Kuller JA (2002) Thrombophilias and Recurrent Miscarriage. Obstet Gynecol Surv, 57; 703-709

Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Amelia Ruffatti A ve ark. (2015)The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases Autoimmunity Reviews 14 (2015) 387–395

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2009) Practice Bulletin no. 102 Management of stillbirth. Obstet Gynecol. 113:748–61.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2011) Practice Bulletin no:123: thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol, 118:718–29.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) Practice bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol 120: 1514–1521

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2013) Practice Bulletin No. 138:inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol, 122, 706–717.

Baglin T, Gray E, Greaves M ve ark. (2010) Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia Br J Haematol, 149, 209–220

Barco S,Nijkeuter M, Middeldorp S (2013) Pregnancy and Venous Thromboembolism. Semin Thromb Hemost,39:549–558.

Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM ve ark(2012a) Diagnosis of DVT. Chest.141(2 Suppl):e351S-e418S

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S ve ark(2012b) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edn. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest,141(Suppl. 2):e691S–736S.

Bauersachs, R.M. (2009) Treatment of venous thromboembolism during pregnancy. Thromb Res, 123, S45–S50.

Bergrem A, Jacobsen EM, Skjeldestad FE ve ark (2010) The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy-related first time venous thrombosis–a population-based case–control study. Thromb Res 125:e222–7.

Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ ve ark(2009) The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med, 169(6):610–615

Branch DW, Silver RM, Blackwell JL ve ark.(1992) Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. Obstet. Gynecol. 80(4), 614–620

Brenner B (2006) Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol Clin North Am, 33: 443–456, ix.

Brock OC, Brohl AS, Sarah Gloria Obican SG (2015) Incidence, Pathophysiology, and Clinical Manifestations of Antiphospholipid Syndrome.Birth Defects Research (Part C) 105:201–208

Chamley LW, Duncalf A, Mitchell M, Johnson PM (1998) Action of anticardiolipin and antibodies to B-2 glycoprotein I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. Lancet, 352:1037–1038.

Chamley LW (2002) Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. J Reprod Immunol, 57: 185–202

Chan WS, Rey E, Kent NE (2014) Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 36(6):527–553

Chaturvedia S ve McCraeb KR (2014) Recent advances in the antiphospholipid antibodySyndrome.Curr Opin Hematol 2014, 21:371–379

Clarke P, Brennand J, Conkie JA ve ark (1998) Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost, 79:1166– 1170.

DeLaat HB, Derksen RHWN, de Groota PG (2004) h2-Glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome. Clinic Immunol, 112: 161– 168

D'Ippolito S, Di Simone N, Di Nicuolo F, Castellani R, Caruso A (2007) Antiphospholipid Antibodies: Effects on Trophoblast and Endothelial Cells. Am J Reprod Immunol, 58:150–158

D'Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M ve ark (2011) Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. Reproductive Sciences, 18, 602–613.

de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M ve ark.(2014) Aspirin and/or heparin for women with unexplainedrecurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7.

de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM (2012) Lowmolecular- weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. Journal of Thrombosisand Haemostasis, 10, 64–72.

Di Simone N, De Carolis S, Lanzone A ve ark (1995) In vitro effect of antiphospholipid-antibody containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. Placenta, 16:76–83.

Di Simone N, Meroni PL, de Papa N ve ark (2000) Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. Arthritis Rheum, 43:140–150

Drewlo S, Levytska K, Sobel M ve ark.(2011) Heparin promotessoluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelialVEGF signaling. JThromb Haemost,9: 2486–2497.

Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, ve ark (2007) Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol, 197:457.e1-457.e21.

Galli M ve Barbui T (2003) Antiphospholipid antibodies and pregnancy. Best Prac Res Clin Haematol,16; 211–225

Gherman RB, Goodwin TM, Leung B (1999) Byrne JD, Hethumumi R Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolismduring pregnancy. Obstet Gynecol 94(5 Pt 1):730–734

Ghidini A (2014) Overview of low molecular weight heparin for preventativetreatment of adverse obstetric outcomes related to abnormalplacentation Prenatal Diagnosis,34: 649–654

Gomez-Puerta JA ve Cervera (2014). Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun 4849:20–25.

Greer IA ve Nelson-Piercy C (2005) Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxisand treatment of venous thromboembolism inpregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood, 106, 401–407.

Greer IA,Brenner B Gris JC (2014).Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? Br J Haematol, 165:585–599

Gris, JC, Chauleur C, Molinari N ve ark (2011) Addition of enoxaparinto aspirin for the secondary preventionof placental vascular complications in womenwith severe pre-eclampsia. The pilot randomisedcontrolled NOH-PE trial. Thrombosis and Haemostasis,106, 1053–1061.

Hirsh J, Piovella F, Pini M (1989). Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. Am J Med, 87: 34S–38S.

Hirsh J ve Hoak J: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals from the Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. Circulation 93:2212, 1996.

Hornsby LB, Armstrong EM, Bellone JM ve ark. (2014)Thrombophilia Screening. Journal of Pharmacy Practice, 27(3) 253-259

Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. Should adult patients be routinely tested for heritable thrombophilia after an episode of venous thromboembolism? Med J Aust 2011;195:139–42.

Jacques P, Bostom A, Williams R (1996) Relation between folate status a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine concentrations. Circulation, 93:7–9

James, A.H. (2009) Venous thromboembolism inpregnancy. Arteriosclerosis, Thrombosis, and VascularBiology, 29, 326–331

James, AH, Tapson, VF, Goldhaber, S.Z. (2005) Thrombosis during pregnancy and the postpartumperiod. Am J Obstet Gynecol, 193, 216–219.

Jordaan DJ ve Badenhorst PN (2005) Thrombophilia Screening in Pregnancy. Obstet Gynecol Surv, 60: 394-404

Keeling D, Mackie I, Moore GW ve ark. (2012) Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol, 2012, 157, 47–58

Kingdom JCP veDrewlo S (2011). Is heparin a placental anticoagulant in highriskpregnancies? Blood 2011;118:4780–8

Kujovich (2004)Thrombophilia and pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol, 191: 412-424

Le Gal G, Prins AM, Righini M ve ark(2006) Diagnostic value of a negative single complete compression ultrasound of the lower limbs to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis in pregnant or postpartum women: a retrospective hospital-based study, Thromb Res 118:691–697

Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS (2007) Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism.BMJ, 443:1318-21

Lockwood C (2001) Inherited thrombophilias in pregnant patients. Prenat Neonat Med, 6:3–14.

Lussana F, Coppens M, CattaneoM ve ark.(2012)Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. Thrombosis Research 129; 673–680

Lyden TW, Ng AK, Rote NS (1993) Modulation of phosphatidylserine epitope expression by BeWo cells during forskolin treatment. Placenta, 14: 177–186.

Lykke JA, Bare LA, Olsen J ve ark (2012)Thrombophilias and adversepregnancy outcomes: results from the DanishNational Birth Cohort. J Thromb Hemost, 10: 1320–1325

Madazlı R (2008) Antifosfolipid sendrom. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; p. 281-96.

Mak A, Cheung MW, Cheak AA ve ark. (2010) Combination ofheparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing livebirths in patients with recurrent pregnancy loss and positiveantiphospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlledtrials and meta-regression. Rheumatology 49:281–288.

Martinelli I, Ruggenenti P, Cetin Ive ark. (2012) Heparin inpregnant women with previous placenta-mediatedpregnancy complications: a prospective,randomized, multicenter, controlled clinicaltrial. Blood, 119, 3269–3275

McLintock C, Brighton T, Chunilal S ve ark (2012) Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2012;52:3–13.

McLintock C (2014) Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 28; 519–536

Mello G, Parretti E, Fatini C ve ark., (2005) Low-molecular-weightheparin lowers the recurrence rate of preeclampsiaand restores the physiological vascularchanges in angiotensin-converting enzyme DD women. Hypertension, 45, 86–91.

Middledorp S. ve Levi M (2007). Thrombophilia: an update. Semin Thromb Hemost,33;563–572.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T ve ark (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost, 4:295–306

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2012). Venous Thromboembolic Diseases: The Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing. Clinical guideline 144. London

Pabinger I (2009) Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thromb Res,123(Suppl. 3): S16–S21.

Pabinger I ve Vormittag R (2005) Thrombophilia and pregnancy outcomes. J Thromb Haemost, 3: 1603–10.

Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A ve ark (2005) Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. J Thromb Haemost, 3:949–54

Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE ve ark (2005) Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. Fertil Steril, 83: 691–698.

Rai R. ve Regan L. (2006) Recurrent miscarriage. Lancet, 368, 601–611.

Rambaldi MP, Mecacci F,Guaschino S (2014) Inherited and Acquired Thrombophilias.Reproductive Sciences, 21; 167-182

Ray J ve Laskin C (1999) Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. Placenta, 20:519–529.

Rey E, Garneau P, David M ve ark. (2009)Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 7; 58–64.

Robertson B ve Greaves M (2006) Antiphospholipid syndrome: An evolving story Blood Reviews, 20: 201–212

Robertson L, Wu O, Langhorne P ve ark.(2005) for the Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study: thrombophilia in pregnancy; a systematic review. Br J Haematol 132:71–196,

Robertson L, Wu O, Langhorne P ve ark(2006) Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol,2: 171–96.

Rodger MA, Paidas M, McLintock C ve ark. (2008) Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. Obstet Gynecol,112: 320.

Rodger MA, Betancourt MT, Clark P ve ark. (2010) The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS Med 7:e1000292

Rodger MA, Walker MC, Smith GN ve ark. (2014a) Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. J Thromb Haemost 12: 469–78.

Rodger M, HagueW, Kingdom J ve ark (2014b) Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational openlabel randomised trial. Lancet, 384:1673- 1683

Rodger MA, Carrier M, Le Gal G ve ark. (2014c) Meta-analysis of low-molecular-weightheparin to prevent recurrent placenta-mediatedpregnancy complications. Blood, 123, 822–828

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists RCOG (2009). Guideline No. 37. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium.London:; 2009.

Royal College of Obstetricians and GynaecologistsRCOG. (2011). Green-top Guideline No 17. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage.

Soh MC ve Nelson-Piercy C (2010) Antiphospholipid syndrome in pregnancy Expert Rev. Obstet. Gynecol. 5(6), 741–761

Stella CL ve Sibai BM (2006) Thrombophilia and Adverse Maternal- Perinatal Outcome. Clin Obstet Gynecol, 49; 850–860

Tong M, Viall CA, Chamley LW (2015) Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. Human Reproduction Update 21; 97–118

Varga E (2007) Inherited Thrombophilia: Key Points for Genetic Counseling. J Genet Counsel,16; 261-277

Weiner Z, Younis JS, Blumenfeld Z ve ark (2003) Assessment of uterine placental circulation in thrombophilic women. Semin Thromb Hemost 2003; 29: 213–8.

Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. (2010) Heparin treatment inantiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: asystematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 115:1256–1262.

Bölüm

8

GESTASYONEL DİYABET VE TARAMASI

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelikte ortaya çıkan veya ilk defa tespit edilen glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (WHO 2012; ACOG, 2013). Bu tanım, gebelikte tanısı konulan ve fakat gebelik öncesi de mevcut olan diyabet veya glikoz intoleransı olgularını da içermektedir. Pregestasyonel diyabet olgularını dışlayabilmek amacıyla, American Diabetes Association (ADA) (2014), GDM'u aşikar diyabet kriterlerini içermeyen ve gebeliğin 2. ve 3. trimestirinde tanısı konulan "gebeliğin hiperglisemik durumu" olarak tanımlamaktadır. Aşikar diyabet kriterleri; AKŞ ≥ 126 mg/dl, 75-gr OGTT'de 2.saat glikoz değeri ≥ 200 mg/dl veya random kan glikoz değeri ≥ 200 mg/dl olmasıdır ve gebeliğin herhangi bir döneminde saptanması durumunda diyabet olarak kabul edilmelidir (Hod ve ark.,2015). Gebeliğin 1.trimestirinde GDM tanısı alan olgularda da ön planda pregestasyonel Tip 2 diyabet düşünülmelidir (ADA, 2014).

GDM sıklığı, çalışılan grubun etnik yapısına, taşıdığı risk özelliklerine, kullanılan tarama ve tanı kriterlerine bağlı olarak %1 ile %28 arasında değişmektedir (Hod ve ark.,2015). İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki prevalansları sırasıyla %5-7, %3-7 ve %2-6 dolaylarında bildirilmektedir (Buckley ve ark.,2012;ACOG 2013; Kampmann ve ark.,2015). GDM sıklığı tüm dünyada obesite, Tip 2 diyabet ve glikoz tolerans bozukluğu sıklığının artışına paralel olarak artmaktadır (IDF 2013; WHO 2014). Ayrıca ileri yaşlarda gebe kalınması ve diyabet ve pre-diyabet yaşlarındaki düşüş de GDM sıklığını arttıran nedenlerdir (Hod ve ark.,2015). IDF (2013) 2013 yılında dünyadaki doğumların % 16'sının "gebelikte hiperglisemi" ile birlikte olduğunu bildirdi.

GDM ile ilşkili risk faktörleri Tablo 1 de belirtildi. Etnisite, ileri anne yaşı (>35 veya 40 yaş), yüksek parite, obesite, gebelikte aşırı kilo alımı, BMI >25 kg/m^2, PCOS, ailede diyabet öyküsü, önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet öyküsü, makrosemik bebek öyküsü, kötü obstetrik gebelik öyküsü (abortus, fetal kayıp), preeklampsi, çoğul gebelik, kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanımı başlıca risk faktörleridir (Hod ve ark.,2015; Kampmann ve ark.,2015; Garrison, 2015). Gebelikte GDM tanısı alan gebelerin yaklaşık yarısında sayılan risk faktörleri mevcut iken, yarısında herhangi bir risk faktörü bulunmaz (Hod ve ark.,2015).

Patafizyoloji; Annenin aralıklı olarak beslenmesine karşın fetusun sürekli besin gereksinmesinin karşılanması gerekir. Gebelikte plasenta kaynaklı hormonlar ve metabo-

lik mediatörler sayesinde annenin karbonhidrat, lipid ve aminoasit metabolizmasındaki değişiklikler fetusa yeterli ve sürekli besin desteğinin sağlanmasına olanak sağlar. Gebelik insülin direncini arttıran, diabetojenik bir durumdur. İnsülin direnci 12-14. gebelik haftalarından itibaren hafifçe artmaya başlar ve 3.trimestirde %40-60 oranında yükselir (Catalano ve ark., 1991). Gebelik ilerledikçe miktarları artan, progesteron, östrojen, kortizol, plasental laktojen, prolaktin, plasental growth hormon, leptin, kortikotropin relasing hormon, tümör nekrozin faktör-alfa ve adiponektin artan insülin direncinden sorumlu tutulan başlıca mediatörlerdir (Baz ve ark.,2016). Fetus metabolik ve biyosentetik gereksinimleri için gerekli glikoz, aminoasit ve lipidleri plasenta yolu ile maternal dolaşımdan alır. Glikoz kolaylaştırılmış diffüzyon ile plasentadan geçer, fetal glikoz düzeyleri maternal glikoz düzeyleri ile direk olarak ilişkilidir ve maternal glikoz konsantrasyonu fetal konsantrasyondan yaklaşık 10-20 mg/dl daha yüksektir (Hod ve ark.,2015). Gebelikte açlık kan şekeri düzeyleri bir miktar azalır, postprandial glikoz seviyeleri ise bir miktar artar (Mills ve ark., 1998). Gebeliğin ilerleyen haftalarında maternal lipid seviyeleri yükselir, aminoasit seviyeleri ise düşer (Kalkhoff ve ark., 1978; Shoengold ve ark., 1978). Artan insülin direncine karşılık maternal insülin sekresyonu %300 oranlarına varacak düzeylerde artar (Catalano ve ark., 1993a). Gestasyonel diyabet olgularında basal ve postprandial glikoz, serbest yağ asitleri, trigliserit ve amnioasit seviyeleri normal gebelere kıyasla yüksektir (Metzger ve ark.,1980). Gestasyonel diyabet, gebelikte artan insülün direncine karşın beta hücrelerinin insülin sekresyonunu yeterince arttıramaması sonucu ortaya çıkan hiperglisemik durumdur (Baz ve ark.,2016).

GDM ile İlişkili Maternal, Fetal ve Neonatal Morbidite

GDM ile ilişkili olumsuz maternal, fetal ve neonatal morbiditeler Tablo 2'de belirtildi. Maternal hiperglisemi ile olumsuz obstetrik sonuçlar arasındaki ilişki 23 316 gebeyi içe-

Tablo 1 Gestasyonel Diyabet ile ilişkili Risk Faktörleri

Risk Faktör	OR
Önceki gebelikte GDM	13.2
BMI >25 kg/m^2	3.2
Anne yaşı >35	1.6
Gebelikte aşırı kilo alımı	1.4
Makrosemik bebek doğum öyküsü	1.4
Birinci derece akraba diyabet	1.7
Gebelik öncesi aşırı kilo alımı	1.7

Tablo 2 GDM İlişkili Maternal, Fetal ve Neonatal Morbidite

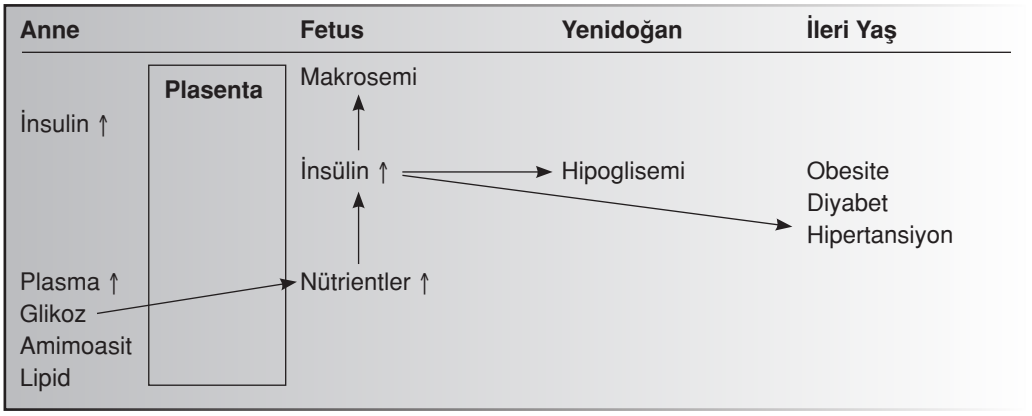
Maternal Morbidite	Fetal, Neonatal Morbidite
Preeklampsi	Makrosemi
Polihidramnios	Doğum travması
Sezaryen	RDS
Travmatik doğum	Neonatal hipoglisemi
Postpartum kanama	Neonatal hiperbilurinemi
Tip 2 diyabet gelişme riski	Neonatal hipokalsemi
	Neonatal polisitemi
	Fetal programlanma ve uzun vade metabolik sendrom

ren prospektif çok uluslu ve çok merkezli "The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO)" çalışması ile belirgin olarak ortaya konulmuştur (HAPO, 2008). Çalışmada maternal glikoz seviyeleri ile doğum ağırlığı, kordon C-peptid düzeyi, fetal makrosomi ve fetal yağ miktarı arasında anlamlı ilişki olduğu ve en önemlisi de bu ilişkinin maternal kan şekeri düzeyleri ile devamlılık gösteren, linear bir ilişki olup, belirgin sınır değerler içermediğidir.

GDM gebelerde preeklampsi, polihidramnios, sezaryen ile doğum ve doğum travması riskleri artar (Yogev ve ark.,2004; Hod ve ark.,2015; Kunihiko ve Koga, 2015). Gebeliklerinde gestasyonel diyabet olan kadınların %15 ile 60'ında doğum sonrası 5 ile 15 yıl içinde tip 2 diyabet gelişir (ACOG, 2013; Zhu ve Zhang,2016). Glikoz tolerans testinde kan şekeri değerleri yüksek, BMI fazla, insulin gereksinimi duyan ve erken gebelik haftalarında GDM tanısı alan olgularda Tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir (Baptiste-Roberts ve ark., 2009). GDM olan gebeler, doğum sonrası 2-3 ay sonra ve daha sonra da her yıl OGTT ile takip edilmelidir (Kampmann ve ark.,2015).

GDM gebelerin yenidoğanlarında makrosemi, neonatal hipoglisemi, hiperbilüribinemi, polisitemi, respiratur distres sendromu, omuz distozisi, brakial pleksus paralizisi ve doğum travması riskleri artar (Mitanchez ve ark.,2014; Kamana ve ark.,2015:Hod ve ark.,2015). Gestasyonel diyabetik gebelerden doğan ve özellikle de makrosemik olan bebeklerin uzun vadede ileri yaşlarında diyabet, hipertansiyon, obesite ve hiperlipidemi ile karekterize metabolik sendrom geliştirme riskleri yüksektir (Mitanchez ve ark.,2014).

Maternal hiperglisemi, fetal hiperglisemiye yol açar. Fetal hiperglisemi ise fetal pankreasdan aşırı insulin salınımı ve hiperinsülinemiye neden olur. Fetal hiperglisemi (major anabolik yakıt) ve hiperinsülinemi (major anabolik hormon) birlikte yağ ve protein depolanmasına ve fetal makrosemiye yol açar. Hiperinsulinemik doğan yenidoğan



Şekil 1. Maternal hiperglisemi etkisi (Pedersen/Freinkel Hipotezi)

anneden gelen aşırı glikozdan eksik kalacağından hipoglisemi riski taşır. Annenin sağladığı metabolik ortam fetal hücrelerin fenotipik programlanması üzerine etkilidir ve intrauterin yaşamadaki hiperglisemik ortam doğum sonrası uzun vadede metabolik sendrom gelişiminde etkilidir (Hod ve ark.,2015; Poulakos ve ark.,2015) (Şekil 1).

Tanı Kriterleri

GDM tanısı 75 gr 2 saatlik veya 100 gr 3 saatlik oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile konulur. Organizasyonlar tarafından önerilen GDM tanı kriterleri Tablo 3 de gösterildi. İlk olarak O'Sullivan 1964 yılında 100 gr OGTT ile tam kanda ve glikoz ölçümü olarak Somogyi–Nelson metodunu kullanarak GDM tanı kriterlerini ortaya koydu (O'Sullivan ve Mahan, 1964). Daha sonra 1979 yılında National Diabetes Data Group (NDDG, 1979) tam kan glikoz değerlerini, plasma değerlerine çevirdi (O'Sullivan ve Mahan kriterlerinden yaklaşık %14 daha yüksek) ve 1982 yılında da glikoz ölçümü için kullanılan labaratuar metodu olarak glikoz oksidaz ve heksokinaz yöntemleri dikkate alınarak (orijinal O'Sullivan kriterlerinde kullanılan Somogyi–Nelson metodundan 5 mg/dl düşük) Carpenter ve Coustan(1982) kriterleri belirlendi. GDM tanısında 75 gram OGTT kullanımı ilk olarak WHO tarafından önerildi ve 1999 yılında da gebeliğe ait değerler belirlendi (WHO, 1999).

GDM tanısı için kullanılan glikoz sınır değerleri başlangıçtan itibaren glikoz düzeylerinin gebelik sonuçları üzerine olan etkileri değil, annelerin tip 2 diyabet geliştirme riskleri dikkate alınarak ortaya konuldu. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO, 2008) çalışması, maternal glikoz seviyeleri ile olumsuz obstetrik sonuçlar arasında devamlılık gösteren linear bir ilişki olduğunu ortaya koydu. International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) 2010 yılında ilk defa, HAPO çalışmasındaki verileri kullanarak olumsuz obstetrik sonuçları

Tablo 3 Organizasyonlar Tarafından Önerilen GDM Tanı Kriterleri

Organizasyon	OGTT	AKŞ mg/dl	1. saat mg/dl	2. saat mg/dl	3. saat mg/dl	Anormal Değer
NDDG (1979)	100 gr	105	190	165	145	≥2
Carpenter ve Coustan (1982)	100 gr	95	180	155	140	≥2
ACOG (2013)	100 gr	95	180	155	140	≥2
IADPSG (2010)	75 gr	92	180	153		≥1
WHO (2013)	75 gr	92	180	153		≥1
FIGO (2015)	75 gr	92	180	153		≥1
NICE (2015)	75 gr	100	180	140		≥1
ADA (2016)	75 gr 100 gr	92 95	180 180	153 155	 140	≥1 ≥2

WHO, World Health Organization; IADPSG, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; ADA, American Diabetes Association; NDDG, National Diabetes and Data Group

dikkate alan tanı kriterlerini belirledi. IADPSG tarafından önerilen 75-gram OGTT sınır glikoz değerleri, bebek doğum ağırlığının, kordon C-peptid düzeyinin ve yenidoğan vücut yağ oranının %90 persantilde olması risklerini %75 (OR 1.75) oranında arttıran glikoz değerleri olarak belirlendi. IADPSG'nin ortaya koyduğu tanı kriterleri WHO (2013), Endorine Society of USA (Blumer veark.,2013) ve FIGO (Hod ve ark.,2015) tarafından kabul edildi. ADA (2016) 75 ve 100 gr OGTT'nin her ikisinin de kullanılabileceğini, ACOG (2013) ise IADPSG kriterlerine geçiş için yeterli kanıtın olmadığını ve 100 gr OGTT kriterlerinin kullanılmasını önerdi.

IADPSG kriterleri GDM tanısınının genel populasyonda yaklaşık %18 oranlarına çıkmasına ve GDM prevelansında 2-3 kat artışa neden olmaktadır (Gupta ve ark., 2015). Gebelikte gestayonel diyabet tanısı konulması, gebelerde amaçlanan kan glikoz seviyeleri sağlansa dahi sezaryen, müdahaleli doğum ve yenidoğan bakım ünitesinde yatış oranlarında artışlara neden olmaktadır (Long ve Cundy, 2013). Bu da maliyeti arttırmaktadır. Ayrıca diğer bir eleştiri noktası da, IADPSG kriterleri ile belirlenen "hafif GDM" olgularında, obstetrik olumsuzluk oranlarının anlamlı olarak arttığının ve uygulanacak tedavilerin de bu olumsuzlukları azalttığının açıklıkla ortaya konulmamış olmasıdır (Gupta ve ark., 2015). Horvath ve ark. (2010) yaptıkları meta-analizde, GDM tanısı ve tedavisi için glikoz sınır değerlerinin düşürülmesinin, fetal makrosemi (OR

0.38, %95 CI 0.30-0.49), LGA infant (OR 0.48, %95 CI 0.38-0.62) ve omuz distosisi (OR 0.40, %95 CI 0.21-0.75) oranlarını azalttığını bildirdiler. Ancak bir ciddi perinatal komplikasyonunun önlenmesi için 34 olgunun tedavisinin gerektiğini, buna karşıklık 11'e 1 oranında doğum induksiyonu ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış riskinin'de artışa neden olduğunu hesapladılar. Dolayısıyla GDM tanısı için daha düşük glikoz seviyelerinin kabul edilmesi, intrauterin dönemde daha uygun glikoz seviyelerine maruz kalmayı ve buna bağlı kısa ve uzun vadedeki riskleri azaltmaktadır, ancak fayda-maliyet ve olası zararları konusunda da tartışmalar mevcuttur.

Yönetimi ve Tedavisi

İki büyük randomize kontrollü çalışma ile gestasyonel diyabet tedavisinin yararı değerlendirildi (Crowther ve ark, 2005;Landon ve ark., 2009). Birincisi "Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS)"çalışmasıdır (Crowther ve ark, 2005). Çalışmada, 1000 GDM'li gebe tedavi alan (diyet, kan şekeri monitorizasyonu, insulin tedavisi) ve almayan olarak iki grupta kıyaslandı ve GDM tedavisinin perinatal ölüm, omuz distosisi, klavikula kırığı, sinir hasarı, 4000 gr üzerinde doğum oranı (%10 vs %21) ve preeklampsi (%12 vs %18) risklerini azalttığı gösterildi. İkincisi ise Landon ve ark. (2009) 958 hafif GDM'li (AKŞ<95 mg/dl) gebeyi içeren çok merkezli (Maternal Fetal Medicine Network (MFMN)) çalışmasıdır (Landon ve ark., 2009). Çalışmada perinatal ölüm, neonatal hipoglisemi, doğum travması sıklıklarında anlamlı fark bulunmadığı, 4000 gr üzerinde doğum ağırlığı, neonatal yağ kitlesi miktarı, sezaryen ile doğum, omuz distosisi ve preeklampsi sıklılıklarında ise tedavi ile anlamlı azalmanın olduğu gösterildi. Gestasyonel diyabet tedavisinin etkinliğini irdeleyen ve bahsi geçen iki büyük çalışmayla birlikte diğer çalışmaları da içeren meta-analizlerde, gestasyonel diyabet tedavisi (diyet, insulin vb) ile preeklampsi, iri bebek ve omuz distosisi oranlarında anlamlı olarak azalmanın olduğu gösterildi (Alwan ve ark., 2009; Harling ve ark.,2013; Poolsup ve ark.,2014). Dolayısıyla gestasyonel diyabet tanı ve tedavisi anne ve çocuk açısından yararlı olmaktadır.

Gestasyonel diyabet tedavisinde amaç, kan glikoz seviyelerinin istenilen düzeylerde olmasını sağlamaktır. Amaçlanan kan glikoz değerleri, açlık, postprandial 1. ve 2. saatler için sırasıyla <95 mg/dl, 140 mg/dl ve 120 mg/dl'dir (ACOG 2013; ADA 2015). Glikoz seviyesinin monitorizasyonu gebenin kendisinin parmak ucundan kapiller glikoz değerlerine bakması ile sağlanır. Glikoz ölçümünün optimal sıklığı belirsiz olmakla birlikte, sıklıkla uygulanan yöntem günde 4 kere, sabah açlık ve öğünler sonrası 1. veya 2. saat postprandial glikoz ölçümleri yapılmasıdır (ACOG, 2013).de Veciana ve ark (1995) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada postprandial 1. saat kan şekeri düzeylerine bakılarak glikoz monitorizasyonu yapılmasının açlık ve 2. saat değerlerine kıyasla daha etkili olduğu belirlendi.

Gestasyonel diyabet tanısı alan gebelerde 1. basamak tedavi, diyet ve eksersiz ile kan şekerinin düzenlenmesidir (Koning ve ark.,2016). Diyet ile GDM'li gebelerin yak-

laşık %70-85'inin amaçlanan glisemik kontrolü sağlanabilmektedir (ADA, 2015). Gestasyonel diyabet tedavisinde genel anlamda karbonhidrat alımının azaltılması, günlük diyet içinde eşit dağıtılması, glisemik indeksi düşük ürünlerin seçilmesi ve kalori kısıtlanması esasına dayanan değişik diyetler önerilmektedir (Koning ve ark.,2016). Cochrane meta-analizinde, gestasyonel diyabet tedavisinde önerilen farklı diyet yöntemlerinin birbirlerine olan üstünlükleri gösterilememiştir (Han ve ark.,2013). Diyet tedavisi ile 1-2 hafta içinde amaçlanan glisemik kontrolün sağlanamadığı gebelerde insulin tedavisine başlanır (ACOG, 2013). Son yıllarda oral antidiyabetik ilaçların (glyburide ve metformin) kullanımı üzerinde durulmaktadır. Oral antidiyabetikler daha ucuz ve kullanımı daha kolay ilaçlardır. Glyburide'in (2. jenerasyon sulfonilürea) major yan etkisi maternal hipoglisemiye ve kilo alımına neden olabilmesidir (Koning ve ark.,2016). Glyburide ve metformin plasenta bariyerini geçen ilaçlardır (Koning ve ark.,2016).Plasenta bariyerini geçmelerine karşın fetusda anomali riskini arttırdıkları gösterilememiştir (Koning ve ark.,2016). Balsells ve ark (2015) GDM tedavisinde insulin ve glyburide kullanımını kıyasladıkları meta-analizlerinde, glyburide tedavisinin insuline kıyasla daha yüksek oranda makrosemi ve neonatal hipogisemiye neden olduğu belirlendi. Gui ve ark (2013) insulin ile metformin tedavilerini kıyasladıkalrı meta-analizlerinde, her iki tedavi yöntemi arasında maternal glisemi kontrolü ve neonatal sonuçlar açısından anlamlı fark olmadığı sonucuna vardılar. Dolayısıyla son yıllarda özellikle metformin, GDM tedavisinde kullanımı seçenekler dahilinde olan bir ilaç olarak değerlendirilmektedir (ACOG 2013; NICE, 2015).

TARAMA

Gestasyonel diyabet sıklığı tüm dünyada artmaktadır (Farrar ve ark.,2015).Gebelikte gestasyonel diyabet tanısının konulması ve tedavisinın anne, fetus ve yenidoğanların kısa vade sonuçları açısından yararlı olduğu gösterilmiştir (Crowther ve ark.,2005; Landon ve ark.,2009). Dolayısıyla gebelerde gestasyonel diyabet taraması genel anlamda kabul gören ve önerilen bir yöntemdir (Kampmann ve ark.,2015).

Gestasyonel diyabet taraması 24 ile 28 gebelik haftaları arasında tüm gebelere önerilmektedir (WHO, 2013; ACOG 2013; NICE, 2015; ADA, 2016). Tarama için önerilen testler; tek seferlik 75 gr veya iki aşamalı 100 gr OGTT'leridir. Tek seferde uygulanan 75 gr OGTT'inde, açlık ve 75 gr glikoz yüklemesi sonrası 1. ve 2. saat kan şekeri seviyelerine bakılır. Kan şekeri değerlerinden herhangi biri IADPSG'nin ortaya koyduğu sınır değerlerin üzerinde ise gestasyonel diyabet tanısı konulur (IADPSG, 2010). İki aşamalı taramada, aç olmaya gereksinim duyulmadan öncelikle 50 gram glikoz yüklemesi yapılır. Yükleme sonrası 1.saat kan şekeri değeri 135 veya 140 mg/dl üzerinde (sınır değer tercihe bırakılmıştır) olan gebelere tanı koydurucu 100 gr 3 saatlik OGTT uygulanır (ACOG, 2013). Açlık, 100 gr yükleme sonrası 1., 2. ve 3. saat kan şekeri değerlerinden iki tanesi Carpenter ve Coustan (1982) kriterlerinin üzerinde ise gestasyonel diyabet tanısı konulur. IADPSG (2010), WHO (2013), FİGO (Hod ve ark.,2015), ADA (2016) ve NICE

(2015) tek seferlik 75-gram OGTT ile taramayı, ACOG (2013) ve National Institutes of Health (NIH) (2013) ise iki aşamalı 50 ve 100 gr glikoz tarama testlerini önermektedir (Tablo 4).

Tek seferde 75 gr OGTT taraması pratik olarak uygulanımı daha kolay bir tarama yöntemidir. Ancak GDM tanısı için daha düşük glikoz seviyelerinin kabul edilmesi nedeniyle genel populasyonda GDM tanısının yaklaşık %18 oranlarına çıkmasına ve GDM prevelansında 2-3 kat artışa neden olmaktadır (Gupta ve ark., 2015). Bir bakış açısıyla, GDM tanısı için daha düşük glikoz seviyelerinin kabul edilmesi intrauterin dönemde daha uygun glikoz seviyelerine maruz kalmayı ve buna bağlı olarak da kısa ve uzun vadedeki riskleri azaltmaktadır (IADPSG, 2010). Buna karşı bakış açısı ise, "hafif glikoz intoleransı" durumunun olumsuz obstetrik sonuçlar doğurduğunun ve uygulanacak tedavinin de yararının kesin olarak ortaya konulamamış olmasıdır (ACOG, 2013). Glikoz yüklemesi sonrası kan şekeri değerleri değişkenlikler gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, kısa süre aralıklar ile aynı gebe grubuna yapılan iki ayrı 100 gr OGTT'inde, pozitif testi olan gebelerin bir kısmının negatif gruba, negatif testi olan gebelerin bir kısmının ise pozitif gruba geçtiği gözlenmiştir (Catalano ve ark.1993b). Dolayısyla iki aşamalı tarama yöntemi gebenin glikoz intoleransının iki kere sınanmasına olanak sağlayarak taramanın etkinliğini arttırmaktadır (ACOG, 2013). Farrar ve ark. (2015) yaptıkları Cochrane meta-analizi sonucunda, gestasyonel diyabet taraması için kullanılan yöntemlerin birbirlerine olan üstünlüklerini ortaya koymak için yeterli kanıtın olmadığı sonucuna vardılar.

Tablo 4 Organizasyonlar Tarafından Önerilen GDM Tarama Yöntemleri

Organizasyon	Kriter	1.antenal muayene tarama	24-28 GH tarama	1 veya 2 aşamalı
WHO 2013	IADPSG	Universal veya risk	Universal	1 aşamalı 75 gr
FIGO 2015	IADPSG	Universal veya risk	Universal	1 aşamalı 75 gr
NICE 2015	IADPSG	Risk faktör	Universal	1 aşamalı 75 gr
ADA 2016	IADPSG	Risk faktör	Universal	1 aşamalı 75 gr
ACOG 2013	Carpenter ve Coustan	Risk faktör	Universal	2 aşamalı 100 gr
NIH 2013	Carpenter ve Coustan		Universal	2 aşamalı 100 gr

Gestasyonel diyabet taraması 24 ile 28 gebelik haftaları arasında önerilmektedir (Farrar ve ark.,2015). Bu tarihlerin seçimindeki ana amaç, glikoz intoleransının ortaya çıkması vegestasyonel diyabetin belirlenmesi sonrası da yönetimi için yeterli zamanın kalmasını sağlamaktır. Ancak daha erken gebelik haftalarında kan şekerinin değerlendirilmesi görüşü de gittikçe ağırlık kazanmaktadır. IADPSG (2010) ve FIGO (Hod ve ark.,2015), ilk antenatal muayenede açlık kan şekeri (AKŞ), random kan şekeri veya HbA1c bakılmasını; AKŞ >126 mg/dl, random kan şekeri>200 mg/dl veya HbA1c> %6.5 ise diyabet olarak değerlendirilmesini, AKŞ 92 ile 126 mg/dl ise gestasyonel diyabet olarak kabul edilmesini, AKŞ < 92 mg/dl olan gebelere ise 24-28 gebelik haftaları arasında 75-gram 2 saatlik OGTT ile gestasyonel diyabet taraması yapılmasını önermektedir. NICE (2015) yüksek riskli gebelere (gestasyonel diyabet veya 1.derece yakınında diyabet öyküsü olan, obez, makrosemik doğum öyküsü olan gebeler) ilk antenatal muayenede 75 gr OGTT taraması yapılmasını, bu grup içinde gestasyonel diyabet tanısı almayanlara 24 ile 28 gebelik haftaları arasında tekrar 75 gram OGTT taramasını önermektedir.

Kaynaklar

Alwan N, Tuffnell DJ, West J (2009) Treatments for gestational diabetes. Cochrane Databese Syst Rev.,3:CD003395

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins Obstetrics (2013). Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol122(2 pt 1):406-416.

American Diabetes Association (ADA) (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 37:S81-S90

American Diabetes Association (ADA) (2015). Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes care, 38(1):S77-S9.

American Diabetes Association (ADA) (2016). Standards of medical care in diabetes—2016. Diabetes Care, 39(suppl 1):S1-S106

Balsells M, García-Patterson A, Solà I ve ark (2015) Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ,350:h102.

Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL ve ark. (2009) Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. Am J Med, 122(3):207e14. e204

Baz B, Riveline JP, Gautier JF (2016) Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. Eur J Endocrinol, 174: R43–R51

Blumer I, Hadar E, Hadden DR ve ark (2013) Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metabol, 98:4227-49

Buckley BS, Harreiter J, Damm P ve ark., (2012) Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. Diabet Med 29:844–854

Carpenter MW ve Coustan DR (1982) Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol, 144:768–773.

Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM ve ark (1991) Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. Am J Obstet Gynecol, 165:1667–1672.

Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR ve ark (1993a) Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Physiol, 264: E60–E67.

Catalano PM, Drago NM, Amini SB (1993b). Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. Am J Obstet Gynecol, 169: 874–881.

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR ve ark (2005) for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med, 352(24): 2477–546.

de Veciana M, Major CA, Morgan MA ve ark (1995) Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med, 333:1237–41

Farrar D, Duley L, Medley N ve ark (2015). Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health.CochraneDatabase of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art.No.:CD007122.

Garrison A (2015) Screening, Diagnosis, and Management of Gestational Diabetes Mellitus. American Family Physician, 91:460-67

Gui J, Liu Q, Feng L (2013) Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. PLoS One, 27;8(5):e64585

Gupta Y, Kalra B, Baruah MP ve ark. (2015) Updated guidelines on screening for gestational diabetes. International Journal of Women's Health, 7: 539–550

Han S, Crowther CA, Middleton P ve ark (2013) Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. Cochrane Databese Syst Rev, 3:CD009275

HAPO Collaborative Research Group (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med, 358:1991–2002

Hashimoto K ve Koga M (2015)Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. World J Diabetes, 25; 6(8): 1045-1056

Hartling L, Dryden DM, Guthrie A ve ark.,(2013) Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. Ann Intern Med, 159(2):123-9.

Hod M, Kapur A, Sacks DA ve ark. (FIGO)(2015) The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynecol Obstet, 131; S173–S211

Horvath K, Koch K, Jeitler K ve ark. (2010) Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systemic review and meta-analysis. BMJ. 340:c1395.

IADPSG Consensus Panel (2010). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33: 676.

International Diabetes Federation (2013). IDF Atlas. Sixth Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. Diabetes Atlas International Diabetes Federation. 6th ed. Availablefrom: URL: http://www.idf.org/diabetesatlas

Kalkhoff RK, Kissebah AH, Kim HJ (1978) Carbohydrate and lipid metabolism during normal pregnancy: Relationship to gestational hormone action. Semin Perinatol, 2:291–307.

Kamana KC,Shakya S,Zhang H (2015) Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. Ann Nutr Metab, 66(suppl 2):14–20

Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO ve ark (2015)Gestational diabetes: A clinical update. World J Diabetes, 25; 1065-1072

Koning SH, Hoogenberg K, Lutgers HL ve ark (2016). Gestational Diabetes Mellitus: current knowledge and unmet needs. J Diabetes 8:770-781

Landon MB, Spong CY, Thom E ve ark (2009) A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med, 361(14):1339–48.

Long H ve Cundy T (2013) Establishing consensus in the diagnosis of gestational diabetes following HAPO: where do we stand? Curr Diab Rep, 13:43–50.

Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N ve ark. (1980) Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids and individual amino acids. Diabetes Care, 3:402–409.

Mills JL, Jovanovic L, Knopp R ve ark. (1998) Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: The Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolism, 47:1140–1144.

Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U (2014) Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: Mild Neonatal Effects, a Long-term Threatto Global Health. The J Pediatrics 164: 445-450.

National Diabetes Data Group (NDDG)(1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes, 28: 1039–1057

National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference Statement (2013) Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus, March 4–6, 2013

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2015). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. Clinical guideline NG3 (2015). Available from: http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021. Accessed 22 September 2015.

O'Sullivan JB ve Mahan CM (1964) Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes, 13:278–285.

Poolsup N, Suksomboon N, Amin M ve ark. (2014) Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. PloS one, 9(3):e92485

Poulakos P, Mintziori G, Tsirou E ve ark (2015)Comments on gestational diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical practice. Hormones, 14:335-344

Shoengold DM, DeFiore RH, Parlett RC (1978) Free amino acids in plasma throughout pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 131: 490–499.

World Health Organization (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of aWHOconsultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization;1999. Available at: http://whqlibdoc.who.int/ hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf.

World Health Organization(2012) Diabetes. Fact Sheet number 312

World Health Organization (2013) Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract 2014; 103:341-363 [PMID: 24847517 DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.012]

World Health Organization (2015). Obesity and overweight. Fact sheet N°311. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Updated January 2015.

Yogev Y, Xenakis EM, Langer O (2004) The association betweenpreeclampsia and the severity of gestational diabetes:the impact of glycemic control. Am J Obstet Gynecol, 191:1655–60

Zhu Y ve Zhang C (2016) Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. Curr Diab Rep, 16: 7.

Bölüm

9

ERKEN DOĞUM VE ÖNGÖRÜSÜ

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Erken doğum, fetal viabilite ile 37 tamamlanmış gebelik haftası arasında olan doğumlar olarak tanımlanmaktadır (Blencowe ve ark., 2012). Fetusun 20 ile 24 gebelik haftalarının üzerinde dış ortamda yaşayabileceği kabul edilmektedir. The Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth (GAPPS), erken doğumu 16 hafta 0 gün ile 38 hafta 6 gün (112 -272 gün) arasındaki doğumlar (canlı doğum, ölü doğum ve gebelik sonlandırmaları da dahil olmak üzere) olarak tanımlamaktadır (Kramer ve ark., 2012). Bu tarifin altında yatan mantık, 37 ile 39 gebelik haftası arasındaki doğumlarda da neonatal morbidite de artışın gözlenmesi ve 16 ile 22 gebelik haftaları arasında gerçekleşen spontan abortus ile erken doğum nedenlerinin benzer olmasıdır (McIntire ve Leveno, 2008; MacKay ve ark.,2010). Erken doğum sıklığı %6-15 arasında bildirilmektedir (Hamilton ve Tower, 2013). Geç preterm doğum 34-37 gebelik haftaları, orta derece preterm doğum 32-34 hafta, ağır preterm doğum 28-32 hafta ve aşırı derecede ağır preterm doğum ise 28 gebelik haftasının altındaki doğumlardır (McParland, 2012). Erken doğumların büyük çoğunluğu, yaklaşık %85'i 32 gebelik haftasından sonra gerçekleşir ve 32 gebelik haftası altındaki doğum oranları %1-2 arasındadır (Harrison ve Goldenberg, 2016). Erken doğumların %75'i spontan (%45'i intakt membranlar, %30'u erken membran rüptürü), %25'ise fetal veya maternal nedenler ile iatrojenik olarak hekimler tarafından gerçekleştirilir (Harrison ve Goldenberg, 2016). GAPPS, erken doğumları fenotipik özelliklere göre 1- anne, fetüs ve plasentaya ait nedenler 2- doğum eyleminin varlığı ve 3- spontan veya endikasyonlu olmalarına göre sınıflandırmaktadır (Villar ve ark.,2012).

Erken doğum, neonatal mortalite ve morbiditenin en önde gelen, 5 yaşın altındaki çocuk ölümlerinin de 2. sıradaki nedenidir (Kinney ve ark.,2012; Frey ve Klebanoff, 2016). Dünyada her yıl erken doğum nedeniyle 965 000 neonatal ve beş yaş altı 125 000 çocuk ölümü gerçekleşmektedir (Nour, 2012). Mortalite dışında erken doğan bebeklerde, respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriosuz, nekrotizan enterokolit, sepsis, apne ve retinopati riskleri de artmaktadır (WHO,2015). Yaşayan çocukların bir kısmında da serebral palsi, görme bozuklukları, öğrenme güçlüklükleri ve kronik hastalıklar gibi ciddi sekellere yol açmaktadır (WHO, 2015). Doğum haftası ile ortaya çıkan sorunlar arasında ters orantılı bir ilişki vardır, özellikle 28-30 gebelik haftası altındaki doğumlarda mortalite ve morbidite

artmaktadır (Harrison ve Goldenberg, 2016). Gebelik süresinin 30 haftadan 34 haftaya uzatılması neonatal mortaliteyi %9.6'dan %0.9'a azaltmaktadır (Chandiramani ve ark.,2007). Surviv açısından en önemli artış 25 ile 26 gebelik haftaları arasında gerçekleşmekte ve 34. gebelik haftasında %99'ların üzerine çıkmaktadır (Harrison ve Goldenberg, 2016). Yirmi altı gebelik haftasında surviv %75'ler dolayındadır, ancak yaşan çocukların %40'ında ciddi sekeller gelişir (Chandiramani ve ark.,2007). Otuzdört gebelik haftasından sonraki doğumlarda gözlenen neonatal sonuçlar miadındaki doğumlara yakın değerlere ulaşmaktadır (Harrison ve Goldenberg, 2016). Ancak unutulmamalıdır ki, 34, 35 ve 36. gebelik haftalarında (geç preterm doğumlar) 1000 canlı doğumda neonatal ölüm hızları sırasıyla 1.5, 1.1 ve 0.5 olarak bildirilmiştir ve 39 gebelik haftasındaki 0.2'den yüksektir (McIntire ve Leveno, 2008). Mateus ve ark.(2010) RDS sıklığını 34, 35 ve 36 gebelik haftaları için sırasıyla %35, %11 ve %4 olarak bildirmiştir. Dolayısıyla unutulmamalıdır ki, erken doğuma bağlı olumsuz sonuçların tamamen ortadan kalkacağı kesin bir gebelik haftası sınırı yoktur. Erken doğum, çocuk, ailesi ve toplum açısından çok önemli bir sorundur. Dünyada pek çok yenidoğan sırf erken doğdukları için ölmekte, ve belki daha da önemlisi ciddi sekelli olarak yaşamaktadır.

Patogenez ve Risk Faktörleri

Doğum eylemi, myometrium kasılmasında artma, servikal değişiklikler ve desidual/membranlarda aktivasyon sonucunda gerçekleşir (Frey ve Klebanoff, 2016). Mekanizmaların normal zamanında birarada ve fizyolojik olarak aktivasyonu sonucunda miadında doğum gerçekleşir. Zamanından önce patolojik aktivasyonu ise erken doğuma yol açar. Mekanizmaların aktivasyonu senkronize değilse, servikal değişikliklerin, patolojik uterus kasılmalarının veya erken membran rüptürünün ön planda olduğu farklı klinik tabloları ortaya çıkarır (Vink ve Feltovich, 2016). Erken doğum pek çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan bir sendrom olarak değerlendirilmelidir. İntrauterin enfeksiyon, intrauterin inflamasyon, desidual kanama, iskemi, anormal allograft reksiyonu, maternal/fetal hipatolomik-hipofizer-adrenal aksın aktivasyon, uterin gerilme ve servikal yetmezlik erken doğuma yol açan patolojik faktörler olarak değerlendirilebilir (Romero ve ark.,2014a). Doğum mekanizmalarını uyaran patolojik faktörler, tek başına veya bir arada belirli bir eşik değeri aşarak doğum eyleminin başlamasına yol açarlar. Erken doğumların bir kısmında ve özellikle de 32 hafta üzerinde olanlarda, patolojik faktörlerden bağımsız olarak, normal doğum mekanizmalarının zamanından önce aktivasyonu söz konusudur.

Erken doğum ile ilişkili risk faktörleri Tablo 1'de belirtildi. Demografik, klinik ve çevresel faktörler erken doğum riskini artırır. Ancak erken doğum olgularının %50'sinde herhangi bir risk faktörü belirlenemez (Muglia ve ark.,2010).

- **Demografik ve Davranışsal Faktörler**

Siyah ırkta erken doğum riski beyaz ırka kıyasla 1.2 kat daha fazladır (Goldenberg ve ark.,1996). Düşük sosyoekonomik seviye, genç veya ileri anne yaşı erken doğum ris-

Tablo 1 Erken Doğum ile İlişkili Risk Faktörleri

	Pozitif LR
Demografik Faktörler	
Yaş <20, >35	1.4, 1.2
Irk Siyah	1.2
Sosyoekonomik seviye	
Davranış Özellikleri	
Sigara (>10 tane/gün)	1.3
Alkol (>10 bardak(hafta)	3.1
Ayakta kalmak (>6 saat/gün)	1.3
Yetersiz beslenme	
Maternal Medikal Kondisyonlar	
Erken doğum öyküsü	5-8
Tekrarlayan düşük öyküsü	1.6
Servikal operasyon	2.1
Diayabet hipertansiyon gibi hastalıklar	
Myom	
Uterin anomaliler	
Depresyon, stres	
Gebeliğe ait özellikler	
Çoğul gebelik	
Polihidramnios	
İnfeksiyonlar (sistemik veya lokal)	
Kısa serviks	
Vaginal kanama	
Plasenta previa	

kini artırır (Voltolini ve ark.,2013). Gebelikte az veya aşırı kilo alımı, sigara kullanımı, aşırı fiziksel aktivite erken doğum riskini artıran faktörlerdir (Savitz ve ark.,2010; Han ve ark.,2011). Maternal stres, depresyon, anksiyete, gebelikte emasyonel, fiziksel veya seksuel kötü kullanım da erken doğum ile ilişkilidir (Copper ve ark.,1996; Neggers ve ark.,2004).

- **Genetik Faktörler**

Erken doğum öyküsü, erken doğum üzerine etkili en önemli risk faktörüdür ve yaklaşık 5-8 kat riski artırır (Nour, 2012). Bir, iki ve üç erken doğumdan sonraki gebelikler için erken doğum oranları sırasıyla %14-22, %28-42 ve %67'ye yükselir (Mercer ve ark.,

1999; Bloom ve ark.,2001). Önceki doğumları 20 ile 31 gebelik haftaları arasında gerçekleşen gebelerin yaklaşık %30'u 37 gebelik haftasından önce, %10'u da 20 ile 32 gebelik haftaları arasında doğurur (Flood ve Malone, 2012). Annenin yakın akrabalarında erken doğum öyküsü olması riski artırır ve tek yumurta ikizlerinde de doğum süreleri açısından benzerlikler vardır (Kistka ve ark.,2008; Svensson ve ark.,2009).

- **Servikal ve Uterin Faktörler**

Konjenital müllerian anomaliler erken doğum riskini artırır, erken doğumların yaklaşık %3-16'sında yapısal müller anomalileri mevcuttur (Voltolini ve ark.,2013). Unicornuate, uterus didelfis ve bicornuate anomalilerde erken doğum oranları %18-80, uterus septum da ise %4-17 oranlarında bildirilmektedir (Rackow ve Arıcı, 2007). Serviks, proteoglikan matriks içine gömülmüş kollegen liflerden ve az oranda düz kas lifleri (%10) ve fibrobalastlardan oluşmuştur (Norman,2007). Doğum esnasında serviksde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler serviksi yumuşatır, kısaltır ve açar. Serviksin yapısında meydana gelen değişiklikler; kollegen miktarında azalma, prostoglandin, proinflamatuar sitokinler, lökosit, adezyon mollekülleri ve nitrik oksit sentetaz üretiminde artıştır (Norman, 2007). Servikal yetmezlik tanısı, serviksin yapısal zayıflığına bağlı, 12-20 gebelik haftaları arasında ağrısız spontan servikal dilatasyon ve düşük öyküsü ile konulur. Serviks medikal veya cerrahi girişimler ile de zarar görerek, erken doğum riskinde artışa neden olabilir. Dilatasyon küretaj öyküsü, serviks lezyonları nedeniyle uygulanan (LEEP, konizasyon vb) operasyonlar, intrauterin dönemde diethylstilbestrola (DES) maruz kalmak servikal yetmezlik ve erken doğuma yol açabilir (Voltolini ve ark.,2013).

- **Uterusun Aşırı Gerilmesi**

Polihidramnios ve çoğul gebelikler uterusda aşırı gerilmeye neden olarak erken doğuma yol açabilir. Normal koşullarda fetus ve plasentanın büyümesine karşın intramaniyotik basınç gebelik boyunca nisbeten sabit düzeyde kalır (Fisk ve ark., 1992). Ancak myometriyal gerilme, myometriumda kontraktiliteyi, prostoglandin sentezini, oksitosin resöptör ekspresyonunu, gap junksion proteinlerini artırır ve servikal biyokimyasal değişiklikleri uyarabilir (Ou ve ark.,1998). Dolayısıyla uterusun aşırı gerildiği koşullarda erken doğum ve erken membran rütürü riskleri artar (Voltolini ve ark.,2013).

- **Enfeksiyonlar**

Doğumda gerçekleşen servikal değişiklikler, membran rüptürü ve myometriumun kasılması inflamatuar yolların aktivasyonu ile yakından ilşkilidir (Agrawal ve Hirsch,2012). Spontan erken doğum ile enflamasyon arasındaki bağlantı belirgin olarak ortaya konmuş ve en azından %40'ında intrauterin enfeksiyon gösterilmiştir (Agrawal ve Hirsch,2012). Vaginadaki bakteriyel kolonizasyon ve ekstragenital maternal enfeksiyonlar erken doğum riskini artıran faktörlerdir (Voltolini ve ark.,2013).

- **Diğer**

Vaginal kanama öyküsü, diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, anemi gibi maternal hastalıklar, gebelikler arasında 6 aydan daha kısa süre olması da erken doğum riskini artıran faktörlerdir (ACOG, 2012).

Tanı

Erken doğum eylemi ve erken doğum birbirinden farklı kavramlardır. Klasik olarak erken doğum eylemi, düzenli uterus kasılmaları (≥6/saat) ve buna eşlik eden servikal silinme (≥ %80) ve dilatasyonun (≥ 3cm) saptanması ile konulur (Ness, 2009). Tanımdan da anlaşılacağı üzere gerçekte oturmuş ve yerleşmiş erken doğum eylemi erken doğumla sonuçlanmaktadır. Buna karşılık uterus kontraksiyonları ile başvuran ve erken doğum tehtidi olarak tanımlanan gebelerin büyük bir çoğunluğunda servikal değişikler oluşmamıştır ve erken doğum da gerçekleşmez. Erken doğum tehtidi tanısı alan gebelerin %8-24'ünde erken doğum gerçekleşir (Hamilton ve Mullan,2016). Erken doğum tehtidi olan olguların %10'a yakını 7 gün içinde, %30'u ise 35 gebelik haftasından önce doğurur, yaklaşık %30'unda ise uterus kontraksiyonları kendiliğinden durur (Ness,2009). Birden başlayan ve düzenli gelen uterus kasılmaları, uzun süredir var olan ve fakat düzensiz olan kasılmalardan daha çok erken doğuma ile sonlanır (Herbst ve Nilsson, 2006). Uterus kasılmalarının ağrılı olması, kontraksiyonun şiddetine ve ayrıca serviksin gösterdiği dirence bağlıdır. Kontraksiyonlardan önce servikal değişikliklerin oluştuğu durumlarda, ağrılı olmayan kasılmalar erken doğum ile sonuçlanabilir (Hamilton ve Mullan,2016). Menstruel kramp tarzı veya sırta vuran ağrı, pelvik bası, sık idrara çıkma, vaginal kanama da erken doğum belirtileri olabilir (Herbst ve Nilsson, 2006).

Gerçek ile yalancı erken doğum eylemini ayırmak, başka bir deyiş ile erken doğum tehtidi tanısı konulan gebelerde (uterus kontraksiyonları olan semptomatik gebeler) erken doğum riski yüksek olan ve tedavi gerektiren olguları belirlemek için kullanılacak yöntemler aşağıda özetlenmiştir.

- **Servikal Uzunluğun Değerlendirilmesi**

Servikal uzunluğun transvaginal ultrasonografi ile değerlendirilmesi 48 saat ve 7 gün içinde erken doğum yapacak gebelerin belirlenmesinde oldukça etkili metoddur. Servikal uzunluk ≥30 mm ise spontan erken doğumun gerçekleşme olasılığı çok çok düşüktür (SOGC, 2011). Sotiriadis ve ark., (2010) 28 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde; erken doğum tehtidi olan olguların %7'sinin 48 saat, %11'inin ise 7 gün içinde doğum yaptıklarını, servikal uzunluğun 15mm, 20mm ve 25mm olmasının 1 hafta içinde doğumu belirlemedeki negatif belirleyici değerlerinin (servikal uzunluk belirtilen değerlerin üstünde ise doğumun olmayacağını belirlemek) sırasıyla %94.8, %96.3 ve %95.8 olduğunu bildirdiler. Aynı meta-analizde servikal uzunluğun < 15 mm olmasının 48 saat içinde doğumu belirlemedeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif belirleyici değerlerinin sırasıyla %71.1, %86.6, %28.8 ve %97.5; 1 hafta içinde doğumu

belirlemede ise %59.9, %90.5, %44.1 ve %94.7 olduğunu bidirdiler. Boots ve ark. (2014) 24 çalışmayı dahil ettikleri meta-analizlerinde; servikal uzunluğun < 15 mm olmasının 48 saat içinde doğumu belirlemedeki sensitivite ve spesifisitesini sırasıyla %77 (%95 CI, 54-90) ve %88 (%95CI, 84-91), 1 hafta içinde doğumu belirlemede sensitivite ve spesifitesini ise %74 (%95 CI, 58-85) ve %89 (%95 CI, 85-92) olarak bildirdiler ve servikal uzunluğun 15 mm üzerinde olduğu olgularda 48 saat içinde doğum olasılığını %3, bir hafta içinde doğum olasılığını ise %7 olarak hesapladılar.

- **Fetal Fibronektin**

Fetal fibronektin (FFN) amniyosit ve sitotrofoblastlar tarafından sentezlenen ektraselluler bir glikoproteindir, koryon ile desidua arasında yoğun miktarda bulunur ve uterus ile geblik ürününü birbirine "yapıştırcı-birleştirici" etkisi vardır (Berghella ve ark.,2008). Normal koşullarda koryon ile desidua arasında bulunan glikoprotein'in, 22 gebelik haftasından sonra servikovaginal sekresyonda saptanmasının (≥50 ng/mL) erken doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir (Goldenberg ve ark.,2000). Sanchez-Ramos ve ark. (2009) 32 çalışmayı içeren meta-analizlerinde; FFN'nin semptomatik gebelerde 7 gün içinde doğumu belirlemedeki sensitivitesi %76.1 (%95 CI, 69.1-81.9), spesifitesi %81.9 (%95 CI, 78.9-84.5), pozitif likelihood ratio'su 4.20 (%95 CI, 3.53-4.99) ve negatif likelihood ratio'su 0.29 (%95 CI, 0.22-0.38) olarak bildirildi. Boots ve ark. (2014) 38 çalışmayı dahil ettikleri daha yeni bir meta-analizde; FFN'nin semptomatik gebelerde 7 gün içinde doğumu belirlemedeki sensitivitesi %75 (%95 CI, 69.0-80), spesifitesi %79 (%95 CI, 76-83), pozitif likelihood ratio'su 3.6 (%95 CI, 3.1-4.3) ve negatif likelihood ratio'su 0.31 (%95 CI, 0.25-0.39) olarak bildirdi. Fetal fibronektin'in asıl kullanımı, erken doğum semptomları olan gebelerde, negatif test sonucunun gerçek doğum eyleminde olmayan gebeleri belirleyerek gereksiz tokoliz tedavisinin yapılmasını önlemesidir. Bu amaçla bakıldığında her iki meta-analizde de FFN'nin negatif LHR'su 0.3, pozitif LHR'su 3.5-4 dolayındadır, genel kural olarak +LHR ≥10,- LHR≤ 0.1 ise uygulanan test anlam kazanır. Sonuç olarak FFN semptomatik gebelerde erken doğumu belirlemede yardımcı olabilir ancak etkin bir test değildir.

Önleme

- **Progestogenler**

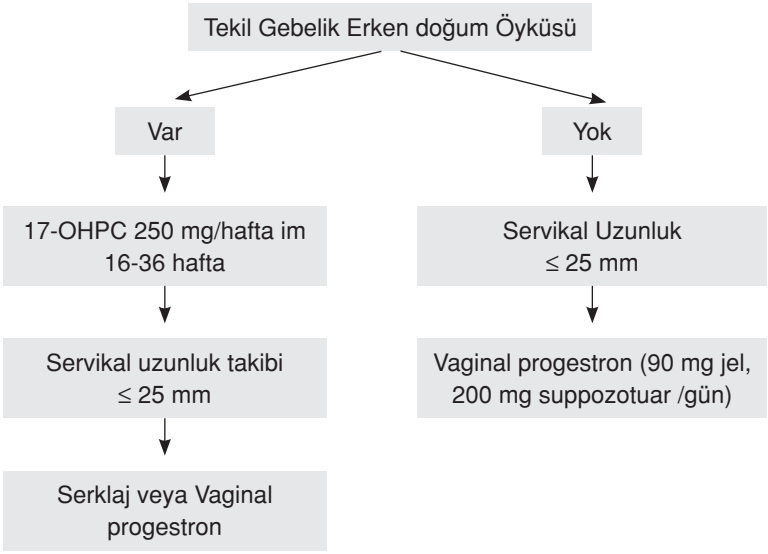
Progestogen, doğal veya sentetik progesteron benzeri etkisi olan (proliferatif endometriumu sekretuar endometriuma çeviren) madde anlamına gelir. Progestin, sentetik progestogen demektir, medroksiprogesteron asetat, norethindrone, levonorgestrel bunlara örnektir. Erken doğumun önlenmesi amacı ile kullanılan 17α-hidroksiprogesteron caproate (17-OHPC) sentetik, progesteron ise doğal progestogendir. Erken doğum proflaksisinde 17-OHPC haftada bir kere 250 mg im enjeksiyon şeklinde, doğal progestron ise vaginal yoldan günde bir kere 90 mg jel, 100 mg suppozutuar veya 200 mg kapsül dozlarında kullanılmaktadır (Schmouder ve ark.,2013). Progestogenlerin erken doğu-

mu önleyici etkisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genel anlamda iki mekanizma altında toplanmaktadır; antienflamatuar etkileri ile erken doğumu başlattığı öngörülen enflamatuar olaylara karşı gelmeleri ve gestasyonel dokularda lokal progesteron artışına neden olarak erken doğum ile ilişkilendirilen fonksiyonel progesteron azalmasını önlemeleridir (Romero ve ark.,2014b). 17-OHP'a eklenen caproate'ın ana amacı ilacın yarılanma ömrünü uzatmaktır (ortalama 16±*6gün) (*Caritis ve ark.,2012). Ancak, eklenen caproate eki, yarılanma ömrünü uzatmanın *dışında progesteron ve 17-OHPC*'ı birbirlerinden nispeten farklı farmokodinamik ve kinetik etkilere sahip ilaçlar haline de getirir (Romero ve Stanczyk, 2013). Doğal progesteronun invitro koşullarda myometrial kontraktiliteyi baskıladığı, buna karşılık 17-OHPC'ın etkili olmadığı gösterilmiştir (Ruddock ve ark.,2008). Doğal progesteronun servikal dokuda kollajen yıkımını, apoptosisi azalttığı, sitokin, nitritik oksit ve prostoglandin sentezini etkilediği ve dolayısyla servikal olgunlaşma ve silinmeyi önleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Feghali ve ark., 2014). 17-OHPC'un ise servikal yapı üzerine benzer etkileri *gösterilememiştir* (Romero ve Stanczyk, 2013).

Progestagenlerin erken doğumu önlemedeki etkinlikleri ve kullanımına yönelik öneriler farklı koşullar için aşağıda özetlenmiş ve *Şekil* 1 de belirtilmiştir.

- **Erken Doğum Öyküsü Olmayan ve Servikal Uzunluğu Normal veya Bilinmeyen Tekil Gebelikler**

Hauth ve ark (1983) 168 gebe (%3 erken doğum öyküsü olan) üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, 17-OHPC proflaksisinin (16-20 haftada başlayıp, 1000mg/



Şekil 1. Progestagenlerin erken doğumu önlemedeki etkinlikleri ve kullanımına yönelik öneriler

haftada im) erken doğum sıklığı ve perinatal sonuçlar üzerine anlamlı etkisinin olmadığını gösterdiler. Bu grupta erken doğumu önlemeye yönelik progestagen proflaksisi önerilmemektedir (SFMF,2012)

- **Erken Doğum Öyküsü Olmayan ve Servikal Uzunluğu Kısa Tekil Gebelikler**

Dodd ve ark (2013) Cochrane meta-analizinde, progestogenlerin 34 hafta (RR 0.64, % 95 CI 0.45 - 0.90) ve 28 hafta altında (RR 0.59, %95 CI 0.37 - 0.93) erken doğum riskini azalttığını bildirdiler. Romero ve ark., (2012) 5 çalışmayı dahil ettikleri, servikal uzunluğun ≤25 mm olduğu ve vaginal progesteron proflaksisi uygulanan gebeliklerin değerlendirildiği meta-analizlerinde; 35 hafta (RR 0.69, % 95 CI 0.55 - 0.88), 33 hafta (RR 0.58, %95 CI 0.42 - 0.80) ve 28 hafta (RR 0.50, %95 CI 0.30 - 0.81) altında erken doğum, neonatal morbidite ve mortalite (RR 0.57, %95 CI 0.40 - 0.81) oranlarının azaldığı belirlendi. Grobman ve ark (2012) vaginal uzunluğun < 30mm olduğu gebelerde, 17-OHPC'ın (250 mg/hafta, im) proflaktik etkisini değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmalarında, erken doğumu önlemede anlamlı etkisinin olmadığı saptandı. Erken doğum öyküsü olmayan ancak servikal uzunluğu kısa (≤25 veya ≤20 mm) gebelerde vaginal 90mg/günde jel veya 200 mg/günde suppozutuar şeklinde uygulanan doğal progestron proflaksisi önerilmektedir (SFMF,2012; ACOG,2012; FIGO, 2015; Conde-Agudelo ve Romero, 2016a). Paranteral 17-OHPC proflaksisi ise tercih edilmemektedir (Romero ve ark.,2013; Conde-Agudelo ve Romero, 2016a).

- **Erken Doğum Öyküsü Olan ve Servikal Uzunluğu Normal veya Bilinmeyen Tekil Gebelikler**

Dodd ve ark (2013) Cochrane meta-analizinde, progestogenlerin 37 hafta (RR 0.55, % 95 CI 0.42 - 0.74) ve 34 hafta altında (RR 0.31, % 95 CI 0.14 - 0.69) erken doğum ve perinatal mortalite (RR 0.50, % 95 CI 0.33 - 0.75) risklerini azalttığını bildirdiler. Meis ve ark (2003) 463 gebe üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 250 mg im/hafta 17-OHPC uygulamasının 35 hafta öncesinde doğum oranını (RR, 0.66, %95 CI 0.54–0.81) azalttığını gösterdiler. O'Brien ve ark. (2007) 659 gebede yaptıkları randomize çalışmada 90 mg /günde progestron jel uygulamasının 37, 36, 33 ve 32 hafta öncesi doğum oranları üzerine anlamlı etkisinin olmadığını bildirdiler. Erken doğum öyküsü olan ve servikal uzunluğu normal olan gebelerde, erken doğum proflaksisi amacıyla 16-20 gebelik haftaları arasında başlayarak hafta bir 250 mg 17-OHPC injeksiyonu uygulaması önerilmektedir (SFMF,2012; ACOG,2012).

- **Erken Doğum Öyküsü Olan ve Servikal Uzunluğu Kısa Tekil Gebelikler**

Erken doğum öyküsü olan gebelere 16-20 gebelik haftalarında 17-OHPC injeksiyonuna başlanması, takiplerinde servikal kısalma saptanırsa tedavide değişiklik yapılmamasını ve gerekirse serklaj uygulanmasını önerenler (SFMF,2012) olduğu gibi, vaginal yoldan doğal progesetron proflaksisine geçilmesi gerektiğini önerenler de vardır (Romero ve ark.,2013).

• **Çoğul Gebelikler**

Dodd ve ark (2013) yaptıkları Cochrane meta-analizinde, progestogenlerin erken doğumu önlemeye yönelik anlamlı etkileri gösterilememiştir. Schuit ve ark (2015) ikiz gebeliklerde progestron proflaksisi ile ilgili 13 çalışmayı içeren meta anlizlerinde, 17-OHPC (RR 1.1, %95CI, 0.97-1.4) ve vaginal progesteron (RR 0.97, %85CI 0.77-1.2) tedavilerinin perinatal sonuçlar üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını ancak servikal uzunluğun 24. haftadan önce ≤25mm olduğu seçilmiş olgularda vaginal progestron proflaksisinin perinatal sonuçlar açısından (RR 0.57, %95CI 0.47-0.70) anlamlı olabileceğini bildirdiler.

• **Serklaj**

Serklaj, serviksin etrafının cerrahi olarak serklaj ipi ile büzülmesi veya desteklenmesi anlamına gelir. Ana amacı mekanik olarak serviksi desteklemek, bir anlamda zayıf olan torbanın ağzını büzmektir. Gerçek endikasyonu servikal yetmezlik olgularında (tekrarlayan ağrısız 2. trimestir kayıpları) servikse mekanik destek sağlanmasıdır. Ancak günümüzde klasik servikal yetmezlik dışında tekrarlayan erken doğumlar (öykü endikasyonlu), ultrasonografi ile serviks kısalığının saptanması (ultrasonografi endikasyonlu) ve servikal dilatasyon ve mebranların prolapsusu (acil serklaj) sonrası da serklaj uygulanmaktadır. Ultrason endikasyonlu serklaj uygulaması, 24 gebelik haftasından önce servikal uzunluğu <25 mm olan ve erken doğum öyküsü bulanan gebelere proflaktik serklaj uygulanması anlamına gelmektedir (Suhag ve Berghella, 2014). Bu uygulama 36 haftadan önce doğum oranını %30, perinatal mortalite ve morbiditeyi ise %36 oranında azaltmaktadır (Berghella ve ark.,2011). Erken doğum öyküsü olmayan ancak serviksi kısa saptanan gebeliklerde serklajın yararı gösterilememiştir (Berghella, 2005). Berghella ve Mackeen (2011) ultrasonografi ve öykü endikasyonlu serklaj uygulamalarını kıyasladıkları meta-analizlerinde; erken doğum öyküsü olan tekil gebeliklerin transvaginal ultrasonografi ile takip edilerek servikal uzunlukları 25 mm altına inince serklaj uygulanmasının daha etkili bir yöntem olduğunu bildirdiler. Çogul gebeliklerde proflaktik serklajın yararı yoktur (Flood ve Malone, 2012). Conde-Agudelo ve ark (2013) erken doğum öyküsü ve servikal uzunluğu <25 mm olan gebeliklerde, serklaj ve vaginal progestronun proflaktik etkinliklerini indirek olarak kıyasladıkları meta-analizlerinde, sonuçlar açısından her iki uygulama arasında anlamlı farkın bulunamadığını bildirdiler.

Son yıllarda servikal kısalma saptanan gebelerde serklaj yerine servikal pessary uygulamasının da erken doğumu önlemede etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (Abdel-Aleem ve ark.,2010). Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Tedavi

• **Tokoliz**

Tokoliz (Yunanca- tokos; doğum, lysis;önleme) uterus kasılmalarını önlemek anlamına gelir. Tokoliz tedavisinin ana amacı fetusun rahim içinde kalma süresini uzatarak organ

maturasyonunu arttırmak, akçiğer maturasyonu için uygulanan kortikosteroid tedavisinin etkili olabilmesini sağlamak ve doğumun uygun merkezlerde olması için zaman kazanmaktır (Neilson ve ark.,2014). Tokolitik ilaçlar ile erken doğum riski olan gebeliklerin bir kısmı kısa-süreli 7 güne kadar uzatılmaktadır, ancak erken doğum oranları, perinatal ve neonatal mortalite ve morbiditenin azalması üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (RCOG,2011). Tokolitik ilaçlar fetus ve anne açısından riskler taşıdığından doğumu geciktirmenin gerçekten yararlı olacağı erken doğum olasılığı yüksek olan 24 ile 34 gebelik haftaları arasındaki gebelerde kullanılmalıdır (ACOG, 2016). Gebeliği uzatmanın anne ve fetus açısından sakıncalı olduğu durumlarda tokoliz yapılmamalıdır. Tokolizin kontraendike olduğu durumlar; koryomaniyonit, antepartum kanama, dekolman, servikal dilatasyonun 4 cm den fazla olması, kardiyotokografi bozuklukları, preeklampsi, plasenta yetmezliği ve fetal anomalidir.

Uterus kasılmalarını durdurmak için kullanılan tokolitik ilaçlar Tablo 2'de belirtildi. Kalsiyum kanal blokörleri, beta-adrenarjik resöptör agonistleri, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar birinci seçenek tokolitik ilaçlar olarak ön plana çıkmaktadır (ACOG, 2016). Kalsiyum kanal blokörleri özellikle nifedipin günümüzde en sık kullanılan akut tokolitik ilaçtır (ACOG,2016). Cochrane meta-analizinde; kalsiyum kanal blökörlerinin erken doğumun önlenmesinde beta-mimetikler kadar etkili olduğu, buna karşın daha az maternal yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (King ve ark.,2003). Kalsiyum kanal blokörleri ile diğer tokolitik ilaçlara kıyasla, daha az RDS (RR 0.63;% 95CI 0.46–0.88), NEC (RR 0.21; %95 CI 0.05–0.96) ve intraventriküler kanama (RR 0.59; %95 CI 0.36–0.98) gözlenmiştir (King ve ark.,2003). Beta mimetik ilaçların 48 saat (RR;0.68, %95 CI 0.53 - 0.88, 10 çalışma, 1209 gebe) ve 7 gün (RR; 0.80, % 95 CI 0.65 - 0.98, 5 çalışma, 911 gebe) süreyle gebeliği uzattığı ancak tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek ölçüde önemli maternal yan etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (Neilson ve ark.,2014). FDA (2011) maternal yan etkileri nedeniyle tokolitik ilaç olarak beta-mimetik kullanımında dikkatli olunması gerektiğini bildirmiştir. Transdermal nitrogliserin'in tokoloitik ilaç olarak özellikle 28 gebelik haftasının altındaki gebeliklerde etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü bir tek çalışma mevcuttur (Smith ve ark.,2007). Etkinliğini göstermek için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır ve maternal yan etkileri fazladır. Oksitosin anatgonisti atosiban'ın etkinliğinin değerlendirildiği Cochrane meta- anlizinde; plasebo, betamimetik ve kalsiyum kanal blokörleri'ne üstünlüğü gösterilememiştir (Flenady ve ark.,2014). Magnezyum sulfat teorik olarak tokolitik etkiye sahiptir, ancak etkin bir tokolitik ilaç değildir ve bu amaçla kullanılması önerilmemektedir (Crowther ve ark., 2014). Magnezyum sulfatın fetus açısından nörokoruyucu etkiye sahip olduğu ve özellikle 32 gebelik haftasından önceki doğumlarda fetal nörokoruyucu amaçla kullanımınının serberal palsi gelişimini azalttığı bildirilmiştir (Doyle ve ark.,2009; Conde-Agudelo ve ark.,2009). Magnezyum sulfatın diğer tokolitik ilaçlar ile birlikte kullanımında dikkatli olmak gerekir ve fetal nöroprotektif amaçla kullanılacaksa buna uygun protokollerin hazırlanması önerilmektedir. NICE erken doğum kılavuzunda (2015), kalsiyum kanal blokörlerinin en etkili ve cost-effective tokolitik ilaç olduğu bildirilmekte, birinci seçenek tokolitik ilaç

Tablo 2 Uterus Kasılmalarını Durdurmak için Kullanılan Tokolitik İlaçlar

İlaç Doz	Maternal	Fetal/neonatal Yan Etki	Yan etki	Kontraendikasyon
Kalsiyum Kanal Blokör (Nifedipin)	20 mg oral yükleme (30 dk aralıklar ile 2 doz 20 mg daha verilebilir) 10-20 mg /6-8 saate, idame (Maksimum 160 mg/24 saat)	Hipotansiyon, flushing, baş ağrısı, sersemlik hali, geçici taşikardi, bulantı, karaciğer enzim artış,	Yok, uteroplasental kan akımında azalma?	Hipotansiyon, kalp hastalığı (Aort yetmezliği), $MgSO_4$ ile dikkatli kullanmalı
Beta-mimetik (Ritordin)	50 µg/dk, maksimum 350 µg/ dk, (maternal taşikardiye göre infüzyon doz ayarlama)	Taşikardi, baş ağrısı, flushing, çarpıntı, kardiak aritmi, myokard iskemi, tremor, dispne, pulmoner ödem, hipokalemi, hiperglisemi	Taşikardi, yenidoğan hipoglisemi	Kalp hastalığı, Diyabet
Nonsteroid anti-enflamatuar (indometasin)	50 mg rektal vetya 50-100 mg oral yükleme 25-50 mg/6 saate idame (Maksimum 200 mg/24 saat)	Bulantı, mide yanma, reflü, böbrek yetmezliği, baş ağrısı, depresyon	Duktus arteriosus kontraksiyon (32 hafta üzeri kullanma), pulmoner hipertansiyon, oligohidramnios	Yenidoğanda NEC Kanama bozukluğu, ülser, karaciğer bozukluğu, renal yetmezlik
Oksitosin resöptör antagonist (Atosiban)	6.75 mg ıv yükleme 24 ml/saat (3 saat), 8 ml/saat (45 saat) infüzyon idame	Baş ağrısı, ateş basması, bulantı sersemlik, hipotansiyon, hipergisemi, alerjik reaksiyon	Yok	
Nitrik oksid donor (GTN petch)	GTN 5 mg/24 saat petch maternal abdomen yapıştır, 1 saat sonra 1 tane daha yapıştırılabilir, 16 saat sonra petch çıkarılır	Baş ağrısı, hipotansiyon	Neonatal hipotansiyon	
Magnesyum sulfat	4-6 gr bolus/20 dk, yükleme 2-3 gr/saat perfüzyon	Flushing, letarji, baş ağrısı, kas zayıflığı, ağız kuruluğu, pulmoner ödem, kardiak arest	Neonatal depresyon	Myastania gravis

olarak nifedipin'in kullanılmasını, kontraendike olduğu durumlarda oksitosin antoganistlerin kullanımını ve tokoliz amaçlı betamimetik kulllanılmamasını önermektedir. Aynı kılavuzda 24-32 gebelik haftaları arasında 24 saat içinde doğumun gerçekleşeceği düşünülen gebelerde nöroprotektif amaçlı magnesyum sulfat tedavisi (4 gr iv bolus, 1 gr/saat infüzyon, 24 saat) de önerilmektedir (NICE, 2015).

Birden fazla tokolitik ilaçın birlikte kullanımının erken doğumu önlemedeki etkinliği konusunda yapılan Cochrane derlemesinde, yorumda bulunabilmek için yeterli kanıtın olmadığı sonucuna varılmıştır (Vogel ve ark.,2014). Ancak birden fazla tokolitik ilaç, yan etkilerin artmasına neden olmakta ve bu nedenle de genel anlamda kullanımı önerilmemektedir (Bolden, 2014). Akut tokolitik tedavi sonrası uzun süreli oral proflaktik tokoliz tedavisinin etkinliği gösterilememiştir ve idame tokolitik tedavi önerilmemektedir (Dodd ve ark.,2012; AGOC, 2016). Erken doğum tehtidi ve membranların intakt olduğu gebeliklerde, erken doğumu önlemeye yönelik proflaktik antibiyotik tedavisinin etkili olmadığı gösterilmiştir ve kullanımı önerilmemektedir (Flenady ve ark.,2013; ACOG, 2016). Yatak istirahati ve hidrasyon tedavisinin erken doğumu önlemede etkisi olmadığı bildirilmektedir (ACOG, 2016).

- **Antenatal Kortikosteroid Uygulaması**

Annelerine antenatal kortikosteroid proflaksisi uygulanan ve erken doğan yenidoğanların, kortikosteroid proflaksisi uygulanmayanlara kıyasla RDS (RR 0.66; %95CI 0.59–0.73), intrakaranial kanama (RR, 0.54; %95CI, 0.43–0.69), NEC (RR, 0.46; %95CI, 0.29–0.74), ve ölüm (RR, 0.69; %95CI, 0.58–0.81) oranlarının azaldığı gösterilmiştir (Roberts ve Dalziel, 2006). Erken doğumda neonatal sonuçlar üzerine en etkili uygulama antenatal kortikosteroid uygulamasıdır (AGOC, 2016). Tek doz kortikosteroid proflaksisi, 24 ile 34 gebelik haftaları arasında ve 7 gün içinde doğum olasılığı yüksek olan bütün gebelere, membran rüptürü durumuna bakılmaksızın önerilmektedir (NICE, 2015; ACOG 2016). Korrtikosteroid proflaksi dozu olarak, betametazon 12 mg 24 saat ara ile 2 doz intramüsküler veya 6 mg dekzametazon intramusküler 12 saat arayla 4 doz olarak önerilir (ACOG, 2016). Tedaviden en etkin yararlanım ilk ilaç dozundan sonra 24 saat ile 7 gün içinde gerçekleşen doğumlarda sağlanır (ACOG, 2016). Ancak ilk dozdan sonra 24 saat içinde ikinci doz yapılamadan da doğum gerçekleşse neonatal mortalite ve morbiditede anlamlı azalmaya neden olmaktadır (NIH, 2000). Geç preterm (34 ile 37 haftalar arası) dönemde antenatal kortikosteroid kullanımının respiratuar morbidite üzerine anlamlı yararının olmadığını gösteren yayınlar (Gyamfi-Bannerman ve ark.,2012; Kamath-Rayne ve ark.,2012) olmakla birlikte, bu konuda daha geniş çalışmalara gereksinim vardır. Yedi gün içinde doğumun olmadığı durumlarda kortikosteroid uygulanmasının tekrarlanması konusunda tartışmalar mevcuttur. Cochrane meta-analizinde; tekrarlayan doz veya dozların RDS (RR;0.83, %95CI 0.75-0.91) ve ciddi neonatal morbiditeleri (RR 0.84; %95CI 0.76-0.94) azalttığı belirlendi (Crowther ve ark.,2015). Ancak RCOG (2010), tekrarlayan kortikosteroid uygulamasını önermemekte, ACOG (2016) ise 7 gün içinde doğum gerçekleşmez ise bir kerelik doz tekrarının düşünülebileceğini bildirmektedir.

Erken Doğum Öngörüsü

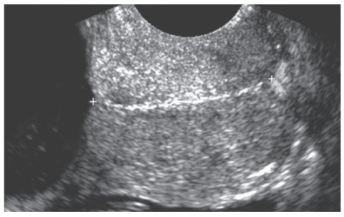
- **Servikal Uzunluk Ölçümü**

Serviks, vaginal muayene ve ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Vaginal muayenede el ile serviksin dilatasyonu, posizyonu, kıvamı ve uzunlunluğu değerlendirilebilir. Ancak el ile muayene subjektif bir değerlendirmedir, ve servikal uzunluğun belirlenmesinde yeterli etkinliğe sahip değildir. Ultrasonografi ile ise servikal uzunluk ve değişimler kolaylıkla ve etkili olarak belirlenebilir. Transvaginal (TVS), transabdominal (TAS) ve transperineal (TPS) ultrasonografik servikal uzunluk ölçümleri yapılabilir. En sıklıkla kullanılan ve etkili olan yöntem transvaginal servikal uzunluk (TVSU) ölçümüdür (Kagan ve Sonek, 2015). Transbadominal ölçüm rutin anomali taraması sırasında maternal mesane kısmen dolu ise yapılabilir, ancak serviksin kısa değerlendirildiği olgularda (<35-30 mm) transvaginal olarak teyid edilmelidir. Transabdomial yol ile serviks hatalı olarak daha uzun ölçülebilir ve 25 mm'den daha kısa olan servikslerin ölçümleri zordur (Berendena ve ark.,2014).

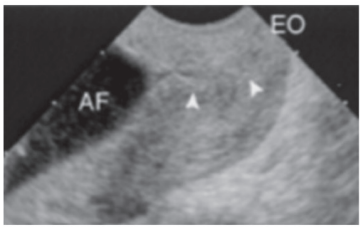
Transvaginal servikal uzunluk ölçümünde uyulması gereken kriterler aşağıda belirtilmiştir (Berendena ve ark.,2014; Kagan ve Sonek, 2015)

a. Serviksin uzunlamasına tamamının görünümü elde edilmelidir (Resim 1a). Görüntü büyültülmeli, ve serviks ekranının %50-75'ini kapsamalıdır. İnceleme 3-5 dakika sürmelidir. Annenin mesanesi boş olamalıdır.
b. Vaginal prob serviks üzerine fazla bası uygulamamalıdır. Prob uygun yerleştirilirse serviksin anterior ve posterior kısımlarının servikal kanala olan uzunlukları eşit kalınlıkta olur. Fazla bası uygulanırsa (kalınlıklar eşit değilse) serviks hatalı olarak uzun ölçülür (Resim1b).
c. Servikal kanal uzunluğu internal os ile ekternal os arasındaki mesafedir. Kanal düz ise direk olarak ölçüm yapılır. Ancak servikal kanal uzunluğu 25 mm üzerinde ise olguların yaklaşık %50'sinde servikal kalan düz değil eğimlidir (To ve rak.,2001). Eğim varsa, iki ayrı ölçüm yapılarak toplamı alınmalıdır (Resim 1c). En az 3 ölçüm yapılarak en kısa olanı değerlendirilmeye alınmalıdır.
d. Internal os açılmış ve amnios zarı kanal içine fıtıklaşmış ise buna funneling denir. Fıtıklaşma Y, V veya U şeklinde olabilir (Resim 2). Funneling durumunda, ölçüm fıtıklaşmanın tepe noktası ile eksternal os arasında yapılır. Funneling'in kendi başına erken doğum riski açısından anlamlı olmadığı, servikal kanal uzunluğu ölçümünün asıl etkili olduğu kabul edilmektedir (Berendena ve ark. 2014).
e. Servikal kanal hipoekojen ince bir çizgi olarak görülür. Bazı durumlarda özellikle de üçüncü trimestirde mukus birikimi nedeniyle servikal kanal hipoekojenitesi artmış olarak gözlenebilir. Bu görüntüyü funneling'den ayırt etmek için amnios zarının internal os'un üzerinde ayrıca görüntülenmesi gerekir (Resim 1d).
f. Dolu mesane servikal uzunluğun hatalı olarak daha uzun ölçülmesine (ortalama 4 mm kadar daha uzun) ve internal os hizasında bası yaparak mevcut funnelling'in görülmesinin engellenmesine neden olabilir (To ve ark.,2000). Uterus kontraksiyonu

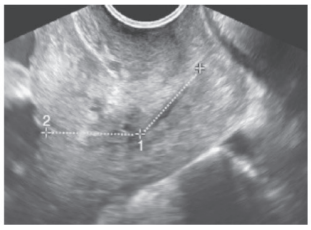
a



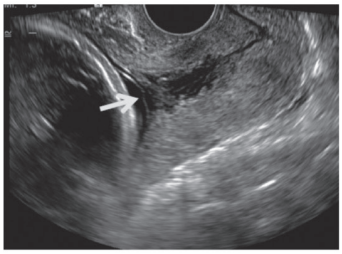
b



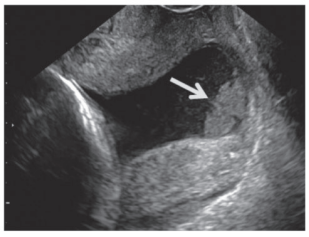
c



d



e



Resim 1a. Serviksin uzunlamasına tamamının görünümü elde edilmelidir (Berendena ve ark.,2014; Kagan ve Sonek, 2015) **b:** Fazla bası uygulanırsa (kalınlıklar eşit değilse) serviks hatalı olarak uzun ölçülür. **c:** Eğim varsa, iki ayrı ölçüm yapılarak toplamı alınmalıdır. **d:** Servikal mukus'u funneling'den ayırt etmek için amnios zarının internal os'un üzerinde ayrıca görüntülenmesi gerekir. **e:** Internal os hizasında veya fıtık kesesinin (funnel) içinde gözlenen hiperekojen birikintiye "sludge" denir.

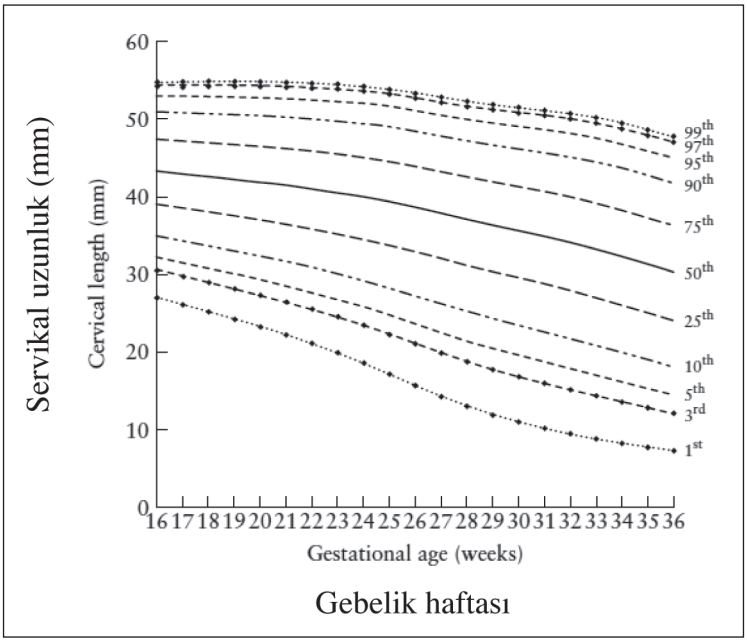
da servikal uzunluğun 5 mm'ye kadar daha uzun ölçümüne neden olabilir (Di Tommaso ve Berghella, 2013).

g. Internal os hizasında veya fıtık kesesinin (funnel) içinde gözlenen hiperekojen birikintiye "sludge" denilmektedir (Resim 1e) (Kagan ve Sonek, 2015). Bu görünüm veya bulgu amnios kesesinin mikrobial invazyonu ile ilişkilendirilmekte ve erken doğum ve erken mebran rüptürü için kendi başına bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Kusanovic ve ark.,2007; Kagan ve Sonek, 2015).

Resim 2. Internal os açılmış ve amnios zarı kanal içine fıtıklaşmış ise buna funneling denir. Fıtıklaşma Y, V veya U şeklinde olabilir (Berendena ve ark.,2014 ; Kagan ve Sonek, 2015)

h. Internal os hizasında fetal membranın desiduadan ayrışması "moon (ay) belirtisi" erken doğum ve erken membran rüptürü açısından risk faktörü olarak bildirilmektedir (Devlieger ve ark.,2003).

Servikal kanal uzunluğunun gebelik haftalarına göre dağılımı Şekil 2'de gösterildi (Salomon ve ark.,2009). Servikal uzunluğun 24. gebelik haftasındaki 90 th, 50th, 25th,



Şekil 2. Servikal kanal uzunluğunun gebelik haftalarına göre dağılımı (Salomon ve ark.,2009)

10th, 5th ve 1th persantil değerleri sırasıyla 45 mm, 35 mm, 30 mm, 25 mm, 22 mm ve 13 mm olarak bildirilmektedir (Di Tommaso ve Berghella, 2013). Paritenin servikal uzunluk üzerine anlamlı bir etkisi yoktur ve nullipar ve multiparlar için aynı normogramlar kullanılabilir (Hibbard ve ark.,2000; Salomon ve ark.,2009). Yirmi yaşın altındaki gebelerin serviklerinin ileri yaşlardakilerden daha uzun olduğu bildirilmiştir (Londero ve ark.,2011). Genel anlamda "kısa serviks (KS)" serviks uzunluğunun 25 mm'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır (ACOG, 2012).

Servikal uzunluk kısaldıkça erken doğum riski artar (Iams ve ark., 1996). Erken doğum öngörüsünde en etkili olan testin, 18-24 gebelik haftaları arasında transvaginal servikal uzunluk ölçümü olduğu pek çok metaanaliz ile ortaya konulmuştur (Crane ve Hutchens, 2008; Domin ve ark.,2010; Lim ve ark.,2001; Kindinger ve ark.,2014). Düşük riskli tekil gebeliklerde 24 gebelik haftasından önce serviks uzunluğunun 25 mm'nin altında ölçülmesinin 35 gebelik haftasından önce doğumu belirlemedeki sensitivitesi %37 ve pozitif belirleyici değeri %18 olarak bildirilmiştir (Iams ve ark., 1996). Van Der Ven ve ark (2015) yaptıkları çok merkezli ülke bazlı çalışmalarında, düşük riskli tekil gebeliklerde 16-21 gebelik haftaları arasında servikal uzunluk ölçümünün 30 mm'nin altında ölçülmesinin 34 gebelik haftasından önceki doğumları belirlemedeki sensitivitesi %10.8, spesifisitesi ise %98 olarak bildirilmiştir. Yapılan bir metaanalizde, daha önce erken doğum öyküsü olan yüksek riskli gebeliklerde 24 gebelik haftasından önce servikal uzunluğun 25 mm'nin altında ölçülmesinin 35 gebelik haftasından önceki doğumları belirlemedeki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif belirleyici değerleri sırasıyla %60.3, %78.5, %41.1 ve %88.7 olarak bildirildi (Crane ve Hutchens, 2008). Domin ve ark. (2010) yılında yaptıkları düşük ve yüksek riskli tekil gebeliklerin birlikte değerlendirildiği metaanalizlerinde; 24 gebelik haftasından önce servikal uzunluğun 25 mm'nin altında ölçülmesinin 35 gebelik haftasından önceki doğumları belirlemedeki sensitivite, spesifite, +LR ve -LR değerlerini sırasıyla %33.3, %95.9, 6.30 ve 0.65 olarak bildirdiler. UKNSC (2014) düşük ve yüksek riskli tekil gebeliklerin birlikte değerlendirildiği sistematik derlemelerinde; midtrimestirde 20 mm ve altında servikal uzunluk ölçümünün en etkili sınır değer olarak, 35 gebelik haftasından önceki erken doğumların öngörüsünde %22.1 sensitivite, %98.2 spesifisite, 12.4 +LR ve 0.74 –LR'ye sahip olduğunu bildirdiler. Lim ve ark (2011) yaptıkları ve çoğul gebeliklerin değerlendirildiği metaanalizlerinde, midtrimestirde servikal uzunluğun 25 ve 20 mm altında ölçülmesinin 34 gebelik haftasından önceki doğumları belirlemedeki sensitivite ve spesifisitelerini sırasıyla %36 ve%94, %30 ve %94 olarak bildirdiler. Tek bir servikal uzunluk ölçümü yerine zaman içinde servikal kısalmanın belirlenmesi ile erken doğum öngörüsünün etkinliğinin artacağı üzerinde durulmuştur. Ancak Conde-Agudelo ve Romero (2015) yaptıkları metaanaliz sonucunda, tek bir serviks ölçümünün seri ölçümler kadar etkili olduğu ve serviks uzunluğunun zaman içindeki değişiminin erken doğum öngörüsünde ilave bir yarar sağlamadığı görüşünü ortaya koydular.

- **Biyokimyasal Belirteçler**

Erken doğum öngörüsünde tek başına yeterli etkinliğe sahip bir biyokimyasal belirteç mevcut değildir (Heng ve ark.,2015).

Fetal Fibronektin: Fetal fibronektin erken doğum tehtidi bulguları olan semptomatik gebelerde 7 gün içinde doğumu belirlemede etkili bir metoddur (Boots ve ark.,2014). Buna karşılık Leitich ve ark (1999) yaptıkları metaanalize göre asemptomatik olgularda erken doğum öngörüsünde sensitivitesi %22, spesifisitesi ise %97 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla öngörü testi olarak etkinliği zayıftır. Son yıllarda daha çok erken doğum öngörüsünde servikal uzunluk ölçümü ile birlikte kullanımı üzerinde durulmaktadır (Bolt ve ark.,2011).

Fosforillenmiş İnsulin like Growth Faktör Bağlayıcı Protein *-1 (PhIGFBP 1);* PhIGFBP-1 gebelikte desidual endometrium hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoptoteindir (Rutanen, 2000). Koryo-desidual bileşkedeki ayrışmalar servikal sekresyonda PhIGFBP-1 salınımına neden olur (Rutanen, 2000). Fetal fibronektin'inkine benzer mekanizma ile erken doğum bulguları olan gebelerde, servikal sekresyonda artan PHIGFB düzeyleri erken doğum ile ilişkili bulunmuştur (Kekki ve ark.,2001). Asemptomatik gebelerde erken doğum önörü testi olarak kullanımı üzerinde de durulmaktadır. Conde-Agudelo ve Romero (2016b) yaptıkları metaanalizde, servikal sürüntüde PhIGFBP-1'in 34 hafta öncesinde erken doğum öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, +LR ve –LR'su sırasıyla %34, %90, 3.4 ve 0.7 olarak bildirildi.

Servikal Uzunluk Taraması

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2012), Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)(2012), Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)(2011) erken doğum açısından yüksek riskli gebelerde (erken doğum veya servikal operasyon öyküsü olan vb) 18-24 gebelik haftaları arasında transvaginal servikal uzunluk taramasını önermektedir. Düşük riskli gebelerde universal servikal uzunluk taraması ise SOGC (2011) tarafından önerilmemektedir, ACOG (2012) ve SMFM (2012), düşük riskli gebelerde universal servikal uzunluk taraması için yorumda bulunmak için yeterli kanıt olmadığını bildirmektedir. ACOG (2012), 18-24 gebelik haftaları arasında transabdominal ultrasonografi ile fetal anomali taraması yapılırken serviksin de değerlendirilmesini ve kısalıktan şühelenilirse transvaginal olarak ölçülmesini önermektedir. Bütün gebelere rutin servikal uzunluk taraması önerilmemesinin altında yatan ana neden erken doğum prevelansınn genel populasyonda düşük olması ve erken doğumu önleyeci tedavilerin etkinliğinin tartışmalı olmasıdır. Ancak son yıllarda özellikle kısa serviks uzunluğu (<25 mm) belirlenen gebelerde transvaginal progestron tedavisinin erken doğumu önlemedeki etkinkiğinin gösterilmesi (Romero ve ark., 2012) universal taramayı gündeme getirmektedir. Son ve ark. (2016), 17 590 düşük riskli gebeyi içeren universal servikal uzunluk taraması çalışmalarında, servikal uzunluğun 25 mm altında saptanma oranı % 0.89 olarak bildirildi. Universal servikal uzunluk taraması ile 37 gebelik haftası (%6.7 vs %6.0; AOR, 0.82), 34 gebelik haftası (%1.9 vs %1.7; AOR, 0.74), ve 32 gebelik haftası (%1.1 vs %1.0; AOR, 0.74) altındaki doğum oranlarının anlamlı olarak azaltıldığı gösterildi (Son ve ark.,2016).

Kaynaklar

Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA (2010). Cervical pessary for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev, 8

Agrawal V ve Hirsch E (2012) Intrauterine infection and preterm labor. Semin Fet Neonat Med,17:12-19.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) Committee on Practice Bulletins- Prediction and prevention of preterm birth. Practice bulletin no. 130. Obstet Gynecol. 120:964-973.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2016) Committee on Practice Bulletins- Managemet of preterm labor. Practice bulletin no. 159. Obstet Gynecol. 127:e29-e38.

Berghella V (2005) Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. Obstet Gynecol, 106: 181–189.

Berghella V ve Mackeen AD (2011) Cervical length screening with ultrasoundindicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. Obstet Gynecol, 118:148e55.

Berghella V, Hayes E, Visintine J ve ark (2008) Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4

Berghella V, Rafael T, Szychowski J ve ark (2011) Cerclage for short cervix on ultrasound in singleton gestations with prior preterm birth: meta-analysis of trials using individual patient-level data. Obstet Gynecol, 117:663–671.

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ ve ark (2012) National, regional and World wide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis and implications. Lancet,379:2162-72

Bloom SL, Yost NP, McIntire DD ve ark. (2001) Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. Obstet Gynecol, 98:379-385.

Bolden JR (2014) Acute and ChronicTocolysis. Clinic Obstet Gynecol, 57: 568–578

Bolt LA, Chandiramani M, DeGreeff A (2011) The value of combined cervical length measurement and fetal fibronectin testing to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. J Matern Fetal Neonatal Med, 24:928–932.

Boots AB, Sanchez-Ramos L, Bowers DM ve ark. (2014) The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 210:54.e1-10

Caritis SN, Sharma S, Venkataramanan R ve ark (2012) Pharmacology and placental transport of 17-hydroxy progesterone caproate in singleton gestation. Am J Obstet Gynecol, 207:e391–e398

Conde-Agudelo A ve Romero R (2009) Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 200:595–609

Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K ve ark (2013) Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 208:42.e1-18

Conde-Agudelo A ve Romero R (2015) Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 213:789-801

Conde-Agudelo A ve Romero R (2016a) Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. Am J Obstet Gynecol, 214:235-242

Conde-Agudelo A ve Romero R (2016b) Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 214:57-73

Copper RL, Goldenberg RL, Das A ve ark (1996). The preterm prediction study: Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol,175:1286–1292.

Crane JM ve Hutchens D (2008) Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol, 31:579-87.

Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD ve ark. (2014) Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8.

Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P ve ark. (2015) Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7.

Devlieger R, Scherjon SA, Oepkes D ve ark. (2003) Ultrasound visualization of fetal membrane detachment at the uterine cervix: the 'moon sign'. Ultrasound Obstet Gynecol, 22:431–432.

Di Tommaso M ve Berghella V (2013) Cervical length for the prediction and prevention of preterm birth. Exp Rev Obstet Gynecol, 8:345-355

Dodd JM, Crowther CA, Middleton P (2012) Oral betamimetics formaintenance therapy after threatened pretermlabour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12

Dodd JM, Jones L, Flenady V ve ark (2013) Prenatal administration of progesterone for preventing pretermbirth in women considered to be at risk of pretermbirth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7.

Domin CM, Smith EJ, Terplan M (2010) Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. Ultrasound Q, 26:241-8.

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P ve ark. (2009) Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1.

Feghali M, Venkataramanan R, Caritiss S (2014) Prevention of preterm delivery with 17-hydroxyprogesterone caproate: Pharmacologic considerations. Semin Perinat 38:516-522

Flenady V, Hawley G, Stock OM ve ark.(2013) Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 12

Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG ve ark. (2014) Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6.

Flood K ve Malone FD (2012) Prevention of preterm birth. Semin Fet Neonat Med 17: 58-63

FIGO Working Group (2015) Best Practice in Maternal–Fetal Medicine. Int J Obstet Gynecol Obstet, 128: 80–82

Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Tannirandorn Y ve ark. (1992) Normal amniotic pressure throughout gestation. Br J Obstet Gynaecol. 99:18-22.

Food and Drug Administration (FDA) (2012). FDA Drug Safety Communication: New Warnings Against Use of Terbutaline to Treat Preterm Labor. Silver Spring, MD: FDA 2011. Available at: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm 243539.htm.

Frey HA ve Klebanoff (2016) The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Semin Fet Neonat Med 21: 68-73

Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX ve ark (1996) Medical, psychosocial, and behavioural risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among blackwomen. Am J Obstet Gynecol, 175(5):1317-1324.

Goldenberg RL, Iams JD, Das A ve ark (2000) The preterm prediction study: sequential cervical length and fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol, 182:636–43.

Grobman W, Thorn EA, Spong CY ve ark (2012) Randomized controlled trial of progesterone treatment for preterm birth prevention in nulliparous women withcervical length less than 30 mm. Am J Obstet Gynecol, 207: 390e1-8

Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, London MB ve ark. (2012) Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. Obstet Gynecol, 119:555-9.

Hamilton SA ve Tower CL (2013) Management of preterm labour Obstetrics Gynecology and Reproductive Medicine 24;114-120

Hamilton SA ve Mullan C (2016) Management of preterm labour. Obstet Gynecol Reprod Med 26:1
Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G ve ark. (2011) Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight : a systematic review and meta-analyses. Int J Epidemiol, 40:65–101.
Harrison MS ve Goldenberg RL (2016) Global burden of prematurity. Semin Fet Neonat Med, 21:74-79
Hauth JC, Gilstrap LC III, Brekken AL ve ark (1983) The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. Am J Obstet Gynecol, 146:187-90.
Heng YJ, Liong S, Permezel M (2015) Human cervicovaginal fluid biomarkers to predict term and preterm labor. Front Physiol 6:151-156
Herbst A ve Nilsson C (2006). Diagnosis of early preterm labour. BJOG, 113:60–67
Hibbard JU, Tart M, Moawad AH (2000) Cervical length at 16–22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. Obstet Gynecol, 96: 972–978.
Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ ve ark (1996) The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development. Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med, 334:567–572
Kagan KO ve Sonek J (2015) How to measure cervical length. Ultrasound Obstet Gynecol, 45: 358–362
Kamath-Rayne DE, Franco EA, Marcotte MP (2009) Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation: an evaluation of neonatal outcomes. Obstet Gynecol, 119:909.
Kekki M, Kurki T, Kärkkäinen T ve ark (2001)Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand, 80:546-51.
Kindinger L, Ashrafian H, Poon L ve ark (2014) Prediction of preterm delivery with cervical length in twin pregnancy: a meta-analysis and systematic review. Reprod Sci, 21(Suppl 1):256A.
King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN ve ark (2003) Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev, 1:CD002255.
Kinney MV, Lawn JE, Howson CP ve ark (2012) 15 Million preterm births annually: what has changed this year? Reprod Health, 9:28.
Kistka ZAF, DeFranco EA, Ligthart L ve ark. (2008) Heritability of parturition timing: an extended twin design analysis. Am J Obstet Gynecol, 199:43
Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J ve ark (2012) Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome, Am J ObstetGynecol 206(2):108–112
Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R ve ark (2007) Clinical significance of the presence of amniotic fluid "sludge" in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol, 30: 706–714.
Leitich H, Egarter C, Kaider A ve ark (1999) Cervico vaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 180:1169–1176.
Lim AC, Hegeman MA, Huis T (2011) Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol,38:10-7.
Londero AP, Bertozzi S, Fruscalzo A (2011) Ultrasonographic assessment of cervix size and its correlation with female characteristics, pregnancy, BMI, and other anthropometric features. Arch Gynecol Obstet, 283: 545–550
MacKay DF, Smith GC, Dobbie R ve ark (2010) Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 school children, PLoSMed 7(6):e1000289
Mateus J, Fox K, Jain S ve ark (2010) Preterm premature rupture of membranes: clinical outcomes of late-preterm infants. Clin Pediatr, 49:60
McIntire DD ve Leveno KJ (2008) Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. Obstet Gynecol, 111:35.
McParland PC (2012) Obstetric management of moderate and late preterm labour. Semin Fet Neonat Med, 17:138-142
Meis PJ, Klebanoff M, Thom E ve ark. (2003) Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha hydroxy progesterone caproate. N Engl J Med, 348:2379-85

Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH ve ark.(1999) The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child
Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol, 181:1216-1221.
Muglia LJ ve Katz M (2010) The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. N Eng J Med, 362:529–535.
National Screening Committee UK (UK NSC) (2014) Screening for Preterm Labour in asymptomatic, low-risk women.Version: 6, Bazian August
Neggers Y, Goldenberg RL, Cliver S ve ark. (2004) Effects of domestic violence on preterm birth and low birth weight. Acta Obstet Gynecol Scand, 83:455–60.
Neilson JP, West HM, Dowswell T (2014) Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2.
Ness A (2009) Prevention of Preterm Birth Based on Short Cervix: Symptomatic Women With Preterm Labor or Premature Prelabor Rupture of Membranes. Semin Perinatol, 33:343-351
NICE Guideline (2015) Preterm labour and birth
NIH Concensus Statement (2000) Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses.17:1–18
Norman JE (2007) Preterm labour. Cervical function and prematurity, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 21:791–806
Nour NM (2012) Premature Delivery and the Millennium Development Goal. Rev Obstet Gynecol, 5:100-105
O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF ve ark (2007) Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol, 30:687-96.
Ou CW, Chen ZQ, Qi S ve ark. (1998). Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. Biol Reprod. 59:1055-1061.
Rackow BW ve Arici A (2007) Reproductive performance of women with mullerian anomalies. Curr Opin Obstet Gynecol, 19:229-237.
Roberts D ve Dalziel SR (2006) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3
Romero R ve Stanczyk FZ (2013) Progesterone is not the same as 17_-hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. Am J Obstet Gynecol 208:421-426
Romero R, Yeo L, Miranda J ve ark. (2013) A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix . J Perinat Med, 41:27–44
Romero R, Dey SK, Fisher SJ (2014a) Preterm labor: One syndrome, many causes. Science 345: 760-764
Romero R, Yeo L, Chaemsaithong P ve ark. (2014b) Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. Semin Fet Neonat Med, 19: 15-26
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2010). Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity. Green-top Guideline No 7
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2011) Tocolysis for Women in Preterm Labour. Green-top Guideline No. 1b
Ruddock NK, Shi SQ, Jain S ve ark (2008) Progesterone, but not 17-alpha-hydroxy progesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. Am J Obstet Gynecol, 199:e391–e397
Rutanen EM (2000). Insulin-like growth factors in obstetrics. Curr Opin Obstet Gynecol, 12: 163-8.
Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP ve ark (2009) Reference range for cervical length throughout pregnancy:non-parametric LMS-based model applied to a large sample. Ultrasound Obstet Gynecol, 33: 459–464
Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J ve ark (2009) Fetal Fibronectin as a Short-Term Predictor of Preterm Birth in Symptomatic Patients. A Meta-Analysis. Obstet Gynecol, 114:631–40
Savitz DA ve Murnane P (2010) Behavioral Influences on Preterm Birth A Review. Epidemiology, 21(3):291–299.
Schmouder VM, Prescott GM, Franco A ve ark (2013) The Rebirth of Progesterone in the Prevention of Preterm Labor. Ann Pharmacother, 47:527-36.

Schuit E, Stock S, Rode L ve ark (2015) Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG, 122:27–37.

Shennan AH, Chandiramani M, Tribe RM ve ark (2007) Preterm labour and prematurity. Obstet Gynecol Reprod Med, 17:232-237

Smith GN, Walker MC, Ohlsson A ve ark (2007) Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group. Am J Obstet Gynecol,196:37.e1–8.

SOGC Clinical Practice Guideline (2011) Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies, No,257

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) (2012) Publications Committee, Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(5):376-386.

Son M, Grobman WA, Ayala NK ve ark (2016) A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. Am J Obstet Gynecol, 214:365.e1-5.

Suhag A ve Berghella V (2014) Cervical Cerclage. Clin Obstet Gynecol, 57:557-567

Svensson AC, Sandin S, Cnattingius S ve ark. (2009) Maternal effects for preterm birth: a genetic epidemiologic study of 630,000 families. American Journal of Epidemiology, 170:1365–72.

To MS, Skentou C, Cicero S ve ark (2000) Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. Ultrasound Obstet Gynecol, 15: 292–296.

To MS, Skentou C, Chan C ve ark (2001) Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. Ultrasound Obstet Gynecol, 17: 217–219.

Tuig V, Berendena IM Ehsanipoor RM (2014) Sonographic Cervical Length Assessment. Postgraduate Obtet Gynecol, 34:1-7

Van Der Ven J, Van Os MA, Kazemier BM ve ark. (2015) The capacity of mid-pregnancy cervical length to predict preterm birth in low-risk women: a national cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 94;1223–1234

Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, ve ark (2012) The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification, Am J ObstetGynecol 206(2):119–123

Vink J ve Feltovich H (2016) Cervical etiology of spontaneous preterm birth. Semin Fet Neonat Med 21: 106-112

Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T ve ark (2014). Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7

Voltolini C, Torricelli M, Conti N ve ark (2013) Understanding Spontaneous Preterm Birth: From Underlying Mechanisms to Predictive and Preventive Interventions. Reproductive Sciences,20:1274-1292

World Health Organization (2015). Newborn: reducing mortality. http://www.who. int/ mediacentre/ factsheets/ fs333/en

Bölüm

10

FETAL ANEUPLOİDİ TARAMASI

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Aneuploidi, kromozom sayısının 46 kromozomdan (euploid) farklı olması, dolayısıyla sayısal kromozom anomalisi anlamına gelir. Genel anlamda bir veya daha fazla sayıda kromozomun fazlalığı veya azlığı söz konusudur. Her bir kromozom yüzlerce sayıda gen içerdiğinden, fetal aneuploidi genetik materyalde anlamlı bozukluğa neden olarak, abortus, fetal kayıp ve neonatal ölüme neden olabilir. Yaşayan bireylerde de yapısal anomalilere, fonksiyonel bozukluklara, zeka proplemlerine, motor ve mental gelişim sorunlarına, infertiliteye ve yaşam sürelerinin kısıtlanmasına yol açabilir (Chaveeva ve ark., 2016). Fetal aneuploidiler perinatal mortalite ve morbiditenin ve ayrıca da çocukluk dönemi engelliliğinin önde gelen nedenlerindendir (Spencer, 2007).Genel olarak kromozom anomalisi sıklığı 150 canlı doğumda 1 oranında bildirilmektedir (Dashe, 2016). Bir kromozomun fazlalığı anlamına gelen otozomal trizomiler en sık rastlanılan fetal aneuploidilerdir (Dashe, 2016). Trizomi 21 (Down sendromu), tizomi 18 (Edward sendromu) ve trizomi 13 (Patau sendromu) prevalansları sırasıyla 800 doğumda, 6500 doğumda ve 12500 doğumda 1 olarak bildirilmektedir (Spencer, 2007). Seks kromozom anomalilerinin en sık görünenleri de Turner sendromu (45, X0) ve Klinefelter sendromudur (47,XXY). Down sendromu en sık rastlanılan, riski anne yaşıyla birlikte artan ve de yaşam ile kabil olup mental retardasyona neden olan bir kromozom anomalisi olduğundan üzerinde en fazla durulan fetal kromozom anomalisidir.

Otozomal trizomilerin sıklığı anne yaşı ile birlikte artar (Tablo 1) (Mai ve ark., 2013). Aneuploid fetusların anne karnında olüm olasılığı euploidlere kıyasla daha fazla olduğundan, erken gebelik haftalarındaki oranları doğumdaki oranlarından yüksektir (Chaveeva ve ark., 2016). Trizomi 21'li fetusların yaklaşık %30'u, trizomi 18 ve 13'lerin ise %80'i intrauterin dönemde ölür (Snijders ve ark.,1994; Snijders ve ark.,1999).Turner sendromu prevelansı anne yaşı ile değişmez ve sıklığı bir kısmı anne karnında öldüğünden, 12 gebelik haftasında 1500'de, doğumda ise 4000'de 1 dir (Chaveeva ve ark., 2016). Diğer seks kromozom anomalilerinin (47 XXX, 47 XXY ve 47 XYY) sıklığı da anne yaşı ile değişmez ve yaklaşık prevelansları 500 doğumda 1 dir (Chaveeva ve ark., 2016).

Fetusda kromozom anomalisi tanısı fetusa ait elde edilen hücrelerin sitogenetik analizi ile konulur. Fetusa ait hücre elde edebilmek için de koryon villus örneklemesi, amniyosentez veya fetal kan örneklemesi gibi invaziv işlemlere gereksinim vardır. Invaziv işlemlerin de yaklaşık 500 ile 100'de 1 oranında fetal kayıp riski vardır (ACOG, 2007; RCOG, 2010; ISUOG, 2016). Ancak, 2015 yılında yapılan bir meta-analizde amniyosentez ve koryon villus örneklemesine bağlı fetal kayıp oranları sırasıyla % 0.1 ve % 0.2 olarak, klasik bilgiden daha az oranlarda bildirilmektedir (Akolker ve ark., 2015). Prenatal fetal aneuploidi taramasındaki ana amaç, fetusa ait kromozom anomalisi riskini belirleyerek asıl tanı koydurucu ve fetal kayıp riski de içeren invaziv işlemlerin uygulanacağı "yüksek riskli" grubu belirlemektir. Dolayısıyla fetal aneuploidi tarama testleri risk belirleme testleridir, tanı koydurucu testler değildir. Yüksek riskli gruptaki fetuslarda kromozom anomalisi var, düşük risklilerde de yok anlamına gelmez. Fetusda kromozom anomalisi riskini belirlemeye yönelik, fetal aneuploidi daha yaygın kullanımı ile Down sendromu tarama testleri konusunda bütün gebelerin bilgilendirilmeleri ve isteyen gebelere de uygulanmaları konusunda fikir birliği mevcuttur (ACOG, 2007; Benn ve ark.,2013; ACOG 2016).

Maternal Serum Biyokimyasal Tarama

Kromozom sayısı normal ve anormal (aneuploidi)fetuslara sahip gebelerin serumlarında feto-plasental kaynaklı biyokimyasal ürünlerin miktarlarında farklılıklar mevcuttur (Tablo 2) (Rink ve Norton.,2016). Fetal aneuploidi taramasında kullanılan biyokimyasal hormonlar veya belirteçler; pregnancy associated plasental protein A (PAPP-A), serbest beta human koryonik gonadotropin (sβ-hCG), alfa-feto protein (AFP), inhibin A ve unkonjuge östriol (uE3) dür (Chasen, 2014). Bahsi geçen her bir plasenta kaynaklı hormonun gebelik haftasına bağlı olarak maternal serum düzeyleri değişikliğe uğrar. Ayrıca ırk, kilo, sigara kullanımı, gebeliğin yardımlı üreme teknikleri ile oluşması, diyabet ve kullanılan kitlerin özellikleri de maternal hormon düzeylerine etkili faktörlerdir (Tablo 3)(Spencer.,2007). Bütün bu özellikler dikkate alınarak hormonların gebelik haftalarına özgü median değerleri belirlenir ve örnek gebedeki incelenecek hormon düzeyi multiple of median (MoM) değeri olarak hesaplanır, dolayısıyla gebelik haftası değişkenliği ortadan kaldırılır. Örneğin 12. gebelik haftasında median β-hCG değeri 100 IU/ml ise, örnek gebedeki değer de 200 IU/ml ise 2 MoM, 50 IU/ml ise 0.5 MoM dur. Daha sonra trizomi 21 riski belirlenecek ise, trizomi 21'li ve normal karyotipli fetuslara sahip gebelerin log10 (MoM) değerleri arasındaki oran hesaplanarak, ki bu oran likelihood ratio'yu belirler, maternal-yaş bağımlı priori risk, gebeye-özgü riske dönüştürülür (Rink ve Norton.,2016). Belirtecin taramada anlamlı olabilmesi için, normal ve aneuploidili fetuslardaki MoM değerleri arasındaki farkın fazla olması ve de bu farklılığın en fazla olduğu gebelik haftası aralığının belirlenmesi gerekir. Aneuploidi taramasında kullanılan plasenta kaynaklı hormonların aneuploid fetuslardaki ortalama MoM değerleri Tablo 4'de belirtildi (Cuckle ve ark.,2008; Cuckle ve ark.,2016).

Tablo 1 Doğumda Otozomal Trizomi Sıklığı (1/n)

Maternal Yaş	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 18	Total
20	1475	8960	13635	1160
25	1340	8630	13090	1065
28	1140	8010	12050	920
30	935	7215	10735	770
32	695	5990	8770	580
34	455	4380	6345	385
35	350	3530	5130	300
36	265	2725	4030	225
37	195	2025	3100	170
38	145	1455	2370	125
39	110	1035	1825	94
40	85	735	1430	72
41	66	530	1160	56
42	54	395	970	45
43	45	310	840	37
44	39	250	745	32
45	34	215	685	28

Maternal serum biyokimyasal analitler ve anne yaşının birlikte değerlendirildiği Down sendromu tarama testleri ve etkinlikleri Tablo 5'de gösterildi (Nicolaides, 2011). Birinci trimestirde tarama, 11-14 gebelik haftaları (CRL 38-45mm ve 84mm), 2.trimestirde tarama ise 15-22 (en uygun 16-18 gebelik haftaları) gebelik haftaları arasında ya-

Tablo 2 Aneuploid Fetsularda Maternal Serum Analitlerinin Değişimi

	Birinci Trimestir		İkinci Trimestir			
	PAPP-A	hCG	AFP	uE3	hCG	inh A
Trizomi 21	↓	↑	↓	↓	↑	↑
Trizomi 18	↓	↓	↓	↓	↓	↔
Trizomi 13	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Turner sendrom	↓↑	↑↓	↓	↓	↓↑	↓↑
Triploidi	↑↓	↓↑	↔	↓	↓	↓↑
Smith Lemli Opitz	?	?	↓	↓	↓	?

Tablo 3 **Maternal Serum Biyokimyasal Belirteçleri Etkileyen Faktörler**

Değişken	1. trimestir	2. trimestir
Gebelik haftası	PAPP-A↑, hCG 9 hf sonrası ↓	AFP, uE3↑, hCG↓, inhibin az değişik
Anne kilo	PAPP-A↓, hCG ↓	AFP↓, hCG↓, uE3↓, inhibin ↓
Çoğul gebelik	ikizlerde 2, üçüzlerde 3 kat ↑	İkizlerde 2, üçüzlerde 3 kat ↑
Diyabet	PAPP-A↓, hCG ↓	AFP↓, uE3↓, hCG ↓
Yardımlı üreme	PAPP-A↓, hCG ↑	uE3↓, hCG↑
Sigara	PAPP-A↓	hCG↓, uE3↓, AFP↑, inhibin↑
Vaginal kanama	?	AFP ↑
Fetal cinsiyet	kız fetus hCG ve PAPP-A↑	kız fetus hCG↑, AFP↓

pılmaktadır. Birinci trimestir taramada maternal yaş, PAPP-A ve s-BhCG'nin %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirleme oranı %60-70 dolayında bildirilmektedir (Chaveeva ve ark., 2016). Alldred ve ark (2015) yaptıkları 31 çalışmayı içeren 158,878 gebenin dahil olduğu ve 1430 Down sendromlu fetusun saptandığı Cochrane meta-analizinde, maternal yaş, PAPP-A ve s-BhCG'nin %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirlemedeki sensitivitesi %68 (%95CI 65-71), spesifitesi ise %95(%95 CI 95-95); 1/250 sınır değer alındığında, sensitivitesi 73 (%95CI, 67-79), spesifitesi ise %93 (%95 CI, 91-94) olarak saptandı. İkinci trimestirde maternal yaş, AFP,

Tablo 4 **Plasenta Kaynaklı Hormonların Aneuploid Fetuslardaki Ortalama MoM Değerleri**

	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13
1. Trimestir			
PAPP-A	0.50	0.20	0.25
s-BhCG	2.29	0.25	0.51
2. Trimestir			
AFP	0.74	0.66	0.98
uE3	0.61	0.36	0.91
BhCG	1.91	0.39	
s-BhCG	2.20	0.50	1.35
İnhibin-A	2.00	0.56	

s-BhCG, ve uE3 (triple, üçlü test)'in %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirleme oranı %65-70, maternal yaş, AFP, s-BhCG, uE3 ve inhibin A (quadruple, dörtlü test)'nın %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirleme oranı ise %70-75 dolayında bildirilmektedir (Chaveeva ve ark., 2016). Alldred ve ark (2012) yaptıkları Cochrane meta-analizinde; maternal yaş, AFP, s-BhCG, ve uE3 (triple, üçlü test)'in %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirlemedeki sensitivitesini %65.1 (%95 CI, 46.4-80.1); maternal yaş, AFP, s-BhCG, uE3 ve inhibin A'nın %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirlemedeki sensitivitesini ise %74 (%95 CI, 58-85) olarak belirlediler.

Ultrasonografi

Nukkal Translusensi (NT)

Nukkal translusensi (NT) tanımı ilk olarak Nicolaides ve ark. (1992) tarafından ortaya konuldu. NT mesafesi fetusun kafa ve boynunun arkasında servikal omurga ile üzerini örten cilt arasındaki anekojen (siyah) alanı tanımlamaktadır (Şekil 1). NT ölçümü 11 ile 13 hafta 6 gün, baş-popo mesafesi 38-45 mm ile 84 mm arasında yapılmaktadır. Olçüm için; a- Görüntü ultrason ekranını kaplayacak şekilde fetusun kafa, boyun ve toraksın üst kısmını içerecek büyüklükte olmalıdır b- Fetus midsagital planda olmalıdır (nazal kemik, damak ve anekojen diensephalon görülür) c- Fetusun boynu nötral pozisyonda olmalıdır (hiperfleksiyon ve ektansiyonda olmamalıdır) d- Amnion zarı ayrıca görülmelidir e- Ölçüm fetal aksa dikey olarak en geniş alanda yapılmalıdır f- Ölçüm işaretleri "+" şeklinde olmalıve yatay çizgiler içten – içe konulmalıdır. Gebelik haftası ve CRL ölçümlerine bağlı olarak NT değerlerinin dağılımı Tablo 6 ve Şekil 2'de gösterildi (Jel-

Tablo 5 Maternal Serum Biyokimyasal Analitler ve Anne Yaşının Birlikte Değerlendirildiği Down Sendromu Tarama Testleri ve Etkinlikleri

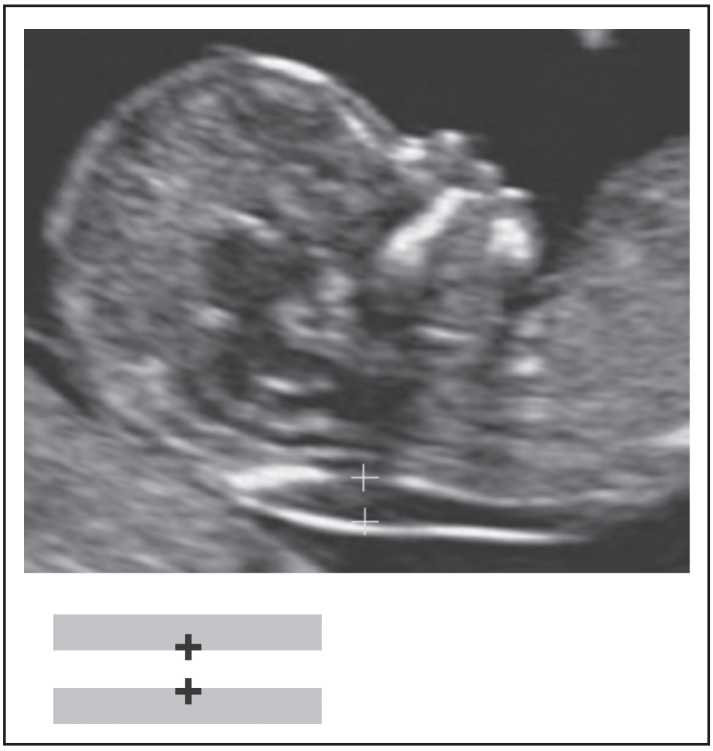
	Sensitivite (%)	Yanlış Pozitif (%)
1. Trimestir MY + serbest β-hCG, PAPP-A	60–70	5
2. Trimestir MY + AFP, hCG	55–60	5
MY + AFP, serbest β-hCG	60–65	5
MY + AFP, hCG, uE3 (üçlü test)	60–65	5
MY + AFP, serbest β-hCG, uE3 (üçlü test)	65–70	5
MY + AFP, hCG, uE3, inhibin A (dörtlü test)	65–70	5
MY + AFP, serbest β-hCG, uE3, inhibin A (dörtlü test)	70–75	5

MY: Maternal yaş

Tablo 6 NT Ölçümünün CRL'ye Göre Dağılımı

CRL	Gebelik haftası	Median (mm)	90th	95th	99th
45-50 mm	11.3-11.7	1.2	1.7	1.9	2.5
51-54 mm	11.8-12.0	1.3	1.7	1.9	2.5
55-58 mm	12.1-12.3	1.4	1.8	2.0	2.5
59-63 mm	12.4-12.7	1.5	2.0	2.2	2.6
64-67 mm	12.8-13.0	1.6	2.1	2.4	2.8
69-72 mm	13.-13.4	1.7	2.2	2.5	2.9
73-84 mm	13.4-14.2	1.8	2.4	2.5-2.7	2.9-3.3

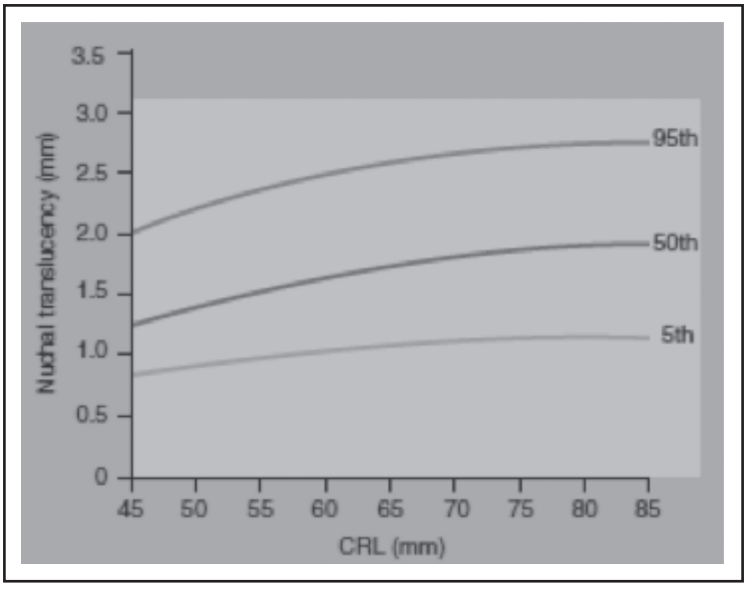
liffe-Pawlowski ve ark., 2015). NT ölçümünün gebelik haftasına göre 95th veya 99th (2.5-3.5 mm) persantil üzerinde olması artmış NT kalınlığı olarak tanımlanmaktadır (Bakker ve ark.,2014). NT kalınlığı arttıkça fetal aneuploidi riski de artmaktadır; fetal kromozom anomalisi riski NT ölçümleri 3.5 mm (99th persantil), 3.5-4.4mm, 5.5-6.4 mm ve ≥8.5 mm için sırasıyla %7, %20, %50 ve % 75 dolayında bildirilmektedir (Kagan ve ark., 2006). Aneuploid fetuslarda NT artışının mekanizması kesin olarak bilinmemekle



Şekil 1. Nukkal translusensi ölçümü.

birlikte, kardiak fonksiyon ve dolaşım bozukluğu, lenfatik direnaj sorunu, ciltin kollejen ve hyoluronon miktarında artış ve intratorasik basınç artışı gibi mekanizamalar üzerinde durulmaktadır (Bakker ve ark.,2014). Maternal yaş ve NT ölçümünün %5-8.1 yanlış pozitiflik oranları ile Down sendromunu belirleme gücü %69-80 arasında bildirilmektedir (Wald ve ark.,2003;Malone ve ark., 2005;Chaveeva ve ark., 2016). NT 3 veya 3.5 mm ve üzerinde ise biyokimyasal testler ile kombine etmek yerine direk tanı koydurucu CVS veya amniyosentez gibi tanı koydurucu invziv testlerin önerilmesinin daha doğru olacağı değerlendirilmektedir (Chaveeva ve ark., 2016). Konvasyonel karyotip analizi ile saptanamayacak submikroskopik kromozom anomalileri comparative genomic hiybridisazyon (CGH) mikroarray ile belirlenebilir. Array-CGH ile konvasyonel karyotip analizi normal olan fetusların %3.6-5.2'sinde submikroskopik kromozom problemlemlerinin bulunduğu bildirilmiştir (Hillman ve ark.,2011; Leung ve ark.,2011). Dolayısıyla özellikle artmış NT nedeniyle yapılan karyotip analizlerinde array-CGH eklenmesi gerektiğini öne süren araştırmacılar da mevcuttur (Bakker ve ark.,2014).

NT artışı kromozom anomalileri dışında, fetal yapısal anomaliler ve genetik sendromların olasılığını da arttırmaktadır (Bakker ve ark.,2014). NT artışı olan euploid fetusların yaklaşık %4-5'inde majör konjenital kalp anomalisi mevcuttur; NT 3.5 ve 8.5mm olan fetuslarda kalp anomalisi prevelansları sırasıyla %2.5 ve % 64 oranlarında bildirilmektedir (Bakker ve ark.,2014). Makrydimas ve ark (2003) yaptıkları meta-analizlerinde, kalp anomalilerinin %30'unda NT'nin 3.5 mm ve üzerinde olduğunu bildirdiler. Kalp anomalileri dışında orafasial anomalilerin oranının da NT artışı ile



Şekil 2. CRL'ye göre NT ölçüm grafiği

Tablo 7 Major Trizomilerde Gözlenen Yapısal Anomaliler

Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13
AV kanal defekt	Kalp anomalileri	Kalp anomalileri
Kalp anomalileri	SSS anomalileri	SSS anomalileri
Duedonal atrezi	Mikrognati	Omfolosel
Ventrikülomegali	Omfolosel	Yarık damak-dudak
Kistik higroma	Radial aplazi	Üriner sistem anomalileri
NIHF	Overlapping fingers	Rocker botom food
	Club foot	Diyaframa hernisi
	Serebeller disgenezi	NIHF
	NIHF	Orta-hat fasial anomaliler

beraber anlamlı olarak arttığı bildirilmektedir (Timmerman ve ark.,2010). Dolaysıyla NT artışı olan euploid fetuslarda detaylı ultrasonografi ve fetal ekokardiyografi ile yapısal anomalilerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Pek çok sayıda genetik sendrom da NT artışı ile ilişkilendirilmektedir (Bilardo ve ark.,2010). Bunların içinde Noonan sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, spinal musküler atrofiler ve diğer kas-iskelet sistemi bozuklukları ile NT artışı arasındaki ilişki ön plana çıkmaktadır (Bakker ve ark.,2014). Otozomal dominant geçiş gösteren ve çoğuluka PTPN11 gen mutasyonu sonucu oluşan Noonan sendromunun, euploid artmış NT'si olan fetusların %6-18'inde bulunduğu bildirilmiştir (Bakker ve ark.,2014). Dolayısyla özellikle ileri derecede artmış NT, persiste eden nukkal fold, hidrops fetalis, plevral effüzyon, polihidramnios, veya kardiak anomalisi olan olgularda Noonan mutasyonuna bakılması gerektiğini öneren araştırmacılar mevcuttur (Baker ve ark.,2011).

- **İlave Birinci Trimestir Ultrasonografik Belirteçler**

Nazal kemik, duktus venosus Doppleri ve triküspid yetmezliği NT'ye ilave olarak ortaya konan 1. trimestir ultrasonografik belirteçleridir. Nazal kemik yokluğu, duktus venosusda ters a-dalgası ve triküspid yetmezliği trizomi 21'li fetusların sırasıyla %60, %66 ve %55'inde, euploid fetusların ise %2.5, %3 ve %1'inde gözlenmektedir (Chaveeva ve ark., 2016). Adı geçen ultrason belirteçlerinin 1.trimestir kombine teste eklenmesi ile %3 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromlu fetusları belirleme gücü %93-96 arasında bildirilmektedir (Chaveeva ve ark., 2016).

- **Major Yapısal Anomaliler**

Fetal aneuploidiler ile ilişkili olabilecek majör yapısal anomaliler Tablo 7'de belirtildi. Fetal anomali taramasında saptanan majör yapısal anomali karyotip analizi için endikasyon oluşturmaktadır (Chaveeva ve ark., 2016).

- **18-22 Gebelik Haftası Ultrasonografisinde Saptanan Soft Markerlar**

"Soft marker" olarak tanımlanan minör ultrason bulguları kendi başlarına bir anomali olmayıp, fetusun kromozom anomalisi riski üzerine etkili olduğu düşünülen minör ultrason belirteçleridir. Minör ultrasonografi bulgularının trizomi 21'li ve euploid fetuslarda gözlenme sıklıkları arasındaki oran o belirteç için pozitif likelihood ratio'yu (+ LHR) belirler. Fetal anomali taramasında majör ve minör (soft marker) anomali saptanmaması durumunda ise negatif LHR 0.13 olarak bildirilmiştir ve bu oran da fetusun mevcut trizomi 21 riskini (a priori risk) 7.7 kat azaltmaktadır (Smith-Bindman ve ark., 2001; Van den Hof ve ark.,2005). Down sendromlu fetusların yaklaşık 1/3'ünde majör veya minör ultrasonografik anomali veya belirteç mecuttur (Rink ve Norton,2016). Dolayısıyla tek başına izole belirtecin saptanması "izole belirtece bağlı pozitif LHR" olarak tanımlanmaktadır. Ultrasonografik soft markerlar ve kromozom anomalisi riski üzerine etkileri Tablo 8'de belirtildi (Agathokleous ve ark 2013). Izole belirteç olarak koroid pleksus kisti, intrakardiyak hiperekojen odak, hafif piyelektazi, kısa femur ve kısa humerus'un Down sendromu riski üzerine anlamlı etkisi bulunmamaktadır (Agathokleous ve ark 2013; Norton,2013; Sonek ve Croom, 2014). Birden fazla soft belirtecin birlikte saptanması durumunda ise trizomi 21 riski artmaktadır.

Fetal Aneuploidi Tarama Metodları

Antenatal Down sendromu taraması için önerilen tarama metodları Tablo 9'da belirtildi.

a. 1. trimestir kombine test; Ultrason belirteci olarak NT ve biyokimyasal belirteçler olarak PAPP-A ve s-BhCG'nin birlikte değerlendirildiği yöntemdir. İki şekilde uy-

Tablo 8 Ultrasonografik Soft Belirteçler ve Kromozom Anomalisi Riski Üzerine Etkileri

Belirteç	Trizomi 21 (%)	Euploid (%)	+LHR	+LHR izole belirteç
İntrakardiyak ekojen odak	24.4	3.9	5.85	0.95
Hafif hidronefroz	13.9	1.7	7.63	1.08
Kısa humerus	30.3	4.6	4.81	0.78
Kısa femur	27.7	6.4	3.72	0.61
Hiperekojen barsak	16.7	1.1	11.44	1.65
Ventrikulomegali	7.5	0.2	27.52	3.81
Nukkal fold >6 mm	26.2	1.2	19.18	3.12
Aberant right subclavian arter	30.7	1.5	21.48	3.94
Hipoplazik nazal kemik	59.8	2.8	23.26	6.58

LHR: Likelihood oranı

Tablo 9 **Antenatal Down Sendromu Taraması için Önerilen Tarama Metodları ve Etkinlikleri**

	DR	YPO	PBD
1. Trimestir			
Kombine test			
PAPP-A+sBhCG (10 gh)+NT (12 gh)	82-87	3-5	1:29-46
PAPP-A+sBhCG(12 gh)+NT (12 gh)	80-87	3-5	1:29-46
2. Trimestir			
Üçlü test			
AFP, serbest β-hCG, uE3 (15-19gh)	65–70	3-5	1:59
Dörtlü test			
AFP, serbest β-hCG, uE3, inhibin A (15-19 gh)	70-75	3-5	1:36-54
Full Entegre Test			
1 trimestir Kombine + 2. Trimestir dörtlü	92-96	5	1: 30-42
Serum entegre			
1 trimestir PAPP-A + 2. Trimestir dörtlü test	76-88	5	1: 35-51

DR: Detection rate, sensitivite, FPO: Yanlış pozitif oranı, PBD: Pozitif belirleyici değer

gulanabilir; hormonlara 10. gebelik haftasında bakıp, NT ölçümünün 12. gebelik haftasında yapıldığı iki aşamalı yöntem, ve bütün değerlendirmelerin tek bir seferde çoğunlukla da 12. gebelik haftasında yapıldığı tek aşamalı yöntem. Tek seferlik uygulama daha pratik ve çoğunlukla da uygulanan metotdur. Kombine testin Down sendromunu belirleme gücü %3-5 yanlış pozitiflik oranı ile %82-87 dolayındadır (Benn ve ark., 2013;Chaveeva ve ark., 2016). Yüksek riskli olarak belirlenen grupta ve dolayısıyla da invaziv işlem başına Down sendromlu fetus saptama olasılığı da 29-46 invaziv işlemde 1 olarak bildirilmektedir (1:29-46) (Benn ve ark., 2013;Cuckle ve Maymon 2016). Birinci trimestir kombine test, kromozom anomalili fetusun ikinci trimestir maternal serum tarama testlerine kıyasla (üçlü ve dörtlü test) daha erken gebelik haftalarında belirlenebilmesine olanak sağladığından daha çok tercih edilen ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

b. Entegre Test; 1. ve 2. trimestir taramayı birlikte değerlendirerek risk belirleme yöntemidir. Birinci trimestirde NT ve PAPP-A ölçümü yapılır, ikinci trimestirde ise AFP, uE3, sBhCG ve inh-A ölçümleri yapılarak, risk en sonunda tek seferde belirlenir ve aileye iletilir (Full entegre test). NT ölçümünün yapılmadığı yönteme ise serum entegre test adı verilir. Entegre testin Down sendromlu fetusları belirleme gücü %5 yanlış pozitiflik oranı ile %96 ve invaziv işlem başına Down sendromlu fetus saptama olasılığı da 1:26-42 olarak bildirilmektedir (Benn ve ark., 2013;Cuckle

ve Maymon 2016). Entegre test sensitivitesi oldukça yüksek olan ve dolayısıyla da invaziv işlem oranını azaltan bir yöntemdir. Ancak riskin belirlenmesi uzun süre aldığından (dörtlü test sonrası) pratik değildir ve kullanımı arzu edilen seviyelere ulaşmamıştır. Ayrıca da kombine teste kıyasla daha maliyetli bir yöntemdir.

c. Ardışık (sequential) testler; 1. ve 2. trimestir taramaların birlikte ardışık olarak değerlendirildiği yöntemlerdir. Üç farklı metod uygulanabilir; bağımsız, basamaklı, şartlı. Bağımsız ardışık yöntemde, 1. trimestir kombine test yapılarak risk aileye bildirilir, ikinci trimestirde dörtlü test yapılarak ikinci bir risk daha aileye bildirilir. Bu yöntem Down sendromu belirleme gücünü bir miktar arttırmakla birlikte, yanlış pozitif ve dolayısıyla da gereksiz invaziv girişim oranını çok arttırdığından önerilen bir yöntem değildir (Wenstrom, 2005). Basamaklı ardışık test'de, 1. trimestir kombine test uygulanır, yüksek riskli sonuç elde edilirse aileye invaziv işlem seçeneği sunulur, düşük riskli gurupta ikinci trimestirde dörtlü test yapılalarak, risk entegre testte olduğu gibi birarda değerlendirilerek verilir. Bu yöntemin %5 yanlış pozitiflik oranı ile % 95 dolayında sensitivitesi bildirilmektedir (ACOG, 2016). Şartlı ardışık yöntemde, kombine test sonucuna göre yüksek riskli gruba (>1:100) invaziv işlem önerilir, düşük riskli gruba (<1:1000) ilave test yapılmaz, aradaki gruba (1:100-1:1000), dörtlü test yapılarak, risk entegre testte olduğu gibi birarda değerlendirilerek verilir. Bu yöntemin %5 yanlış pozitiflik oranı ile % 88-94 dolayında sensitivitesi bildirilmektedir (ACOG, 2016)

Maternal Kanda Hücre dışı Serbest Fetal DNA (cffDNA)

Fetusa ait hücre elde etmek için invaziv işlemlerde bulunmadan, maternal kandan elde edilecek fetal hücrelerde prenatal tanı uygulayabilmek uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. Maternal dolaşımda fetal hücreleri ayrıştırma çalışmaları, bu hücrelerin miktarı çok az olduğundan teknik olarak büyük zorluklar içermektedir. Ayrıca fetal hücreler uzun süreler maternal dolaşımda bulunabildiklerinden ve dolayısıyla önceki gebeliklere de ait olabilecekleri için prenatal tanı açısından sorun yaratmaktadır. Lo ve ark (1997), maternal dolaşımda hücre dışı serbest fetal DNA (cell-free fetal DNA, cffDNA) bulunduğunu ve fetal genetik değerlendirme için hücre yerine serbest fetal DNA'nın kullanılabileceği fikrini ortaya koydular. Maternal dolaşımda fetal ve anne kaynaklı 50-200 baz çifti içeren pek çok sayıda serbest DNA parçacıkları mevcuttur (Porreco, 2010). Fetal serbest DNA parçacıklarının kaynağı apoptosis sonrası intervillöz mesafeye bırakılan sinsisyotrofoblastlardır (Porreco, 2010). Maternal kanda fetal cfDNA 5. gebelik haftasından sonra tespit edilmeye başlanır, 9-10. gebelik haftasından itibaren de her zaman mevcuttur (Lo ve ark., 1998). Maternal kandaki cffDNA oranı 11-13 gebelik haftalarında yaklaşık %10 iken, ilerleyen gebelik haftası ile artmakta ve genel olarak da %3-20 arasında değişmektedir (Ashoor ve ark., 2013). Doğum sonrası maternal kandaki cffDNA düzeyi hızla azalır ve postpartum iki saat sonra ise tespit edilemez (Porreco, 2010).

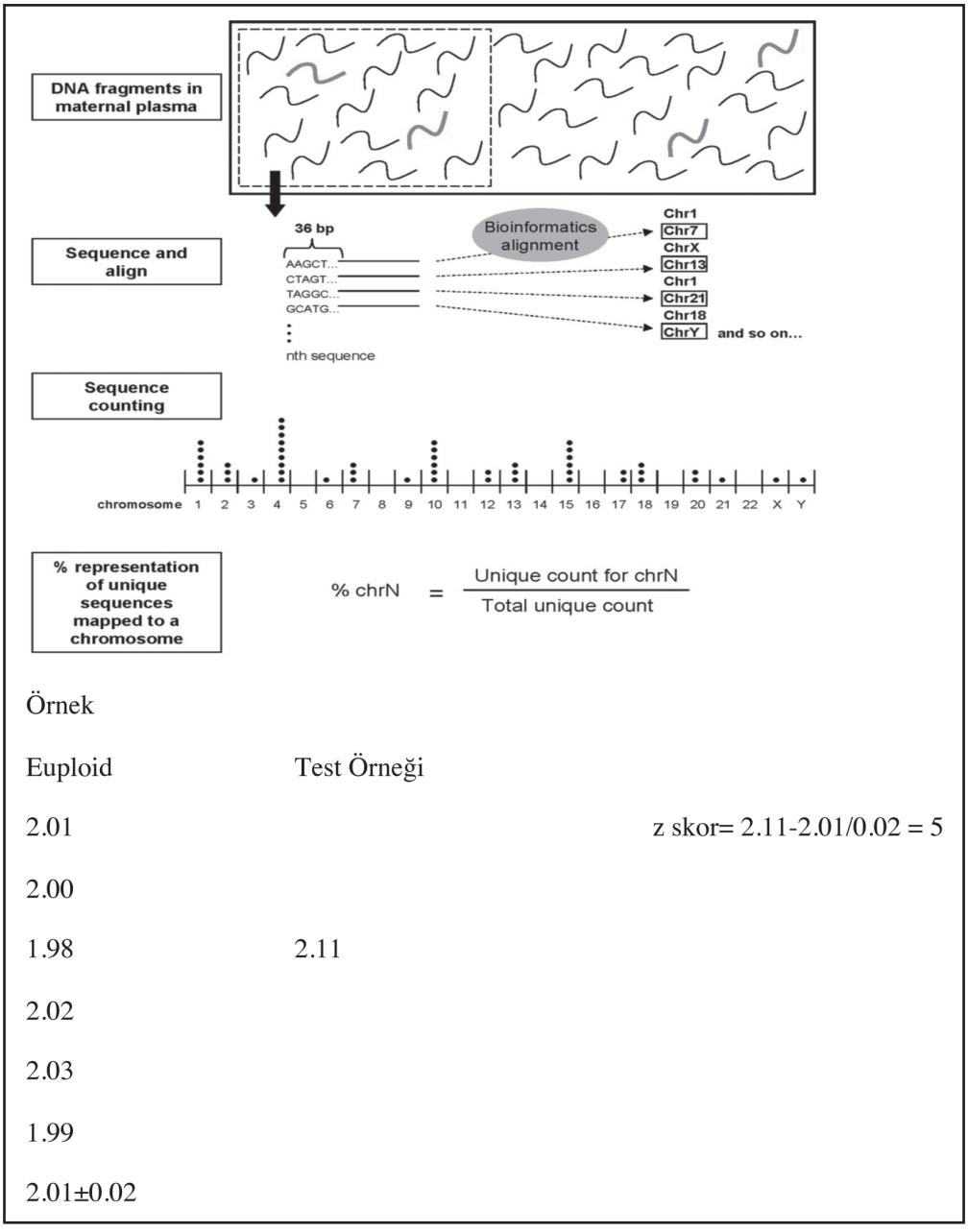
Teknik; Başlıca 3 metod uygulanmaktadır; a-Masif Paralel DNA Dizilenme Yöntemi (Massively parallel shotgun sequencing, MPSS), b-Hedeflenmiş-Kromozom spesifik Dizilenme Yöntemi (Chromosome-selective (Targeted) sequence analysis, CSS) ve c- Single nucleotide polymorphism (SNP) bağlı yöntem (Benn ve ark.,2013b). MPSS'de anneden alınan kandaki fetal ve maternal DNA parçaçıkları milyarlarca kez çoğaltılır. Her bir DNA parçaçığının köken aldığı kromozom bilinmektedir ve bu parçaçıklar köken aldıkları kromozomlara ayrıştırılarak dizilirler. Dizilenen DNA parçacıklarının fetal veya maternal orijinli olmasının önemi yoktur. Trizomi 21 araştırılacak ise; euploid fetusda 21. kromozomda 2, trizomi 21'li fetusda ise 3 kromozom vardır. Dolayısyla trizomi 21'li fetusa sahip annede 21. kromozoma ait DNA parçaçıklarının sayısı fazladır. Bu fazlalılığın matamatiksel olarak belirlenmesinde; öncelikle 21. kromozom DNA parçacıklarının total DNA parçaçıklarına oranı (% kromozom 21= 21. kromozom DNA parçacık sayısı / Total DNA parçaçık sayısı) hesaplanır. Daha sonra z skoru hesaplanır ki, örnekte sayılan kromozom 21 DNA parçaçıklarının normal karyotipli fetuslardakilerden ne oranda daha fazla olduğunun ifadesidir (z skoru = % kromozom 21örnek - % ortalama kromozom 21 euploid / standart sapma kromozom 21 euploid). Z skoru 3'ün üzerinde ise ki, bu farkın 3 standart deviasyonun üzerinde olması anlamına gelir, 21 kromozom DNA parçacıkları euploid fetuslar dakinden anlamlı olarak yüksek demektir ve dolayısyla trizomi 21 tanısını koydurur (Şekil 3). CSS'de DNA parçacıklarının tamamı değil de, incelenmek istenilen kromozoma ait parçaçıklar çoğaltılarak değerlendirme yapılır. Bu yöntemin maliyeti daha düşüktür ancak sonuç al**ına**mama olasılığı da bir miktar arttar (Benn ve ark.,2013b). SNP- bağımlı yöntemde, bireyler arasındaki DNA baz çiftlerindeki farklılıklardan hareketle anne ve fetusun DNA parçacıkları ayrıştıralarak, fetal DNA üzerinden değerlendirme yapılmaktadır.

Etkinlik; Maternal kanda cffDNA testinin piyasada fetal aneuploidi taramasında kullanımı 2011 yılından itibaren başlamıştır. Bu yönteme noninvaziv prenatal tarama testi (NIPT) adı da verilmektedir. Mackie ve ark'nın (2016) yaptıkları 31 çalışma ve 148 344 testin değerlendirildiği meta-analizde cffDNA'nın trizomi 21 tanısı için sensitivitesini %99.4 (%95 CI, 98.3-99.8), spesifisitesini ise %99.9 (%95 CI, 99.9-100) olarak bildirildi (Tablo 10). Aynı meta-analizde trizomi 18 için (24 çalışma, 146 940 test) sensitiviteyi %97.7 (%95 CI,

Tablo 10 **Maternal Kanda cffDNA Testinin Etkinliği**

	Çalışma	GP	YP	YN	GN	Sensitivite (%95CI)	Spesifisite (%95CI)
Trizomi 21	31	1574	83	13	146674	0.994(0.983-0.998)	0.999(0.999-1.000)
Trizomi 18	24	432	72	12	146424	0.977(0.952-0.989)	0.999(0.998-1.000)
Trizomi 13	16	77	53	8	134553	0.906(0.823-0.958)	1.000(0.999-1.000)
Monozomi X	9	68	12	3	6629	0.929(0.741-0.984)	0.999(0.995-0.999)

GP:Gerçek pozitif, YP:Yanlış pozitif, YN:Yanlış negatif, GN:Gerçek negatif



Örnek

Euploid	Test Örneği	
2.01		z skor= 2.11-2.01/0.02 = 5
2.00		
1.98	2.11	
2.02		
2.03		
1.99		
2.01±0.02		

Şekil 3. Masif Paralel DNA Dizilenme Yöntemi

95.2-98.9), spesifisiteyi %99.9 (%95 CI 99.8–100), trizomi 13 için (16 çalışma, 134 691 test) sensitiviteyi %90.6 (%95 CI, 82.3-95.8), spesifisiteyi %100 (%95 CI 99.9–100), monozomi X, fetal cinsiyet ve Rh D için ise sensitivite ve spesifisiteleri sırasıyla %92.9, %98.9, %99.3 ve %99.9, %99.6, %98.4 olarak bildirdiler (Mackie ve ark.,2016). Maternal kanda cffDNA testinin etkinliğinin değerlendirildiği en geniş seri Zhang ve ark (2015)'nın 146 958 gebelikteki sonuçlarını bildirdikleri seridir. Zhang ve ark'nın (2015) çalışmasında trizomi 21,18 ve 13 için cffDNA'nın sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla %99.2, %98.2, %100 ve %99.9, %99.9, %99.9 olarak bildirildi. Pozitif belirleyici değer ki, bir başka deyiş ile pozitif test sonrası kromozom anomalisi tespit etme olasılığıdır, trizomi 21, 18 ve 13 için sırasıyla %92, %76 ve %33 olarak saptandı (Zhang ve ark.,2016).Trizomi 21 için cffDNA testinin pozitif belirleyici değeri Bianchi ve ark (2014) çalışmasında %45.5, Norton ve ark (2015) çalışmasında ise %80.9 olarak bildirildi. Burada unutulmaması gereken konu, cffDNA'nın yanlış negatif sonuç verebileceğidir (meta-analizde trizomi 21 için 13 olgu, Zhang'ın serisinde 6 olgu). Bunun anlamı, test olumlu olmasına karşın fetusun Down sendromlu doğmasıdır, dolayısıyla tanı koydurucu değil, çok etkili bir tarama testidir.

Testin sonuç vermeme durumu, MPSS-testlerde %1.58 (% 0.12-3.81), CSS (targeted)-testlerde %3.56 (%2.86-4.88), SNP-testlerde ise %6.39 (%6.34-8.09) oranlarında bildirilmektedir (Yaron, 2016). Testin sonuç vermemesinin başlıca nedeni yeterli oranda fetal DNA'nın bulunmamasıdır (Cuckle ve ark.,2015).Fetal DNA oranı %4'ün altında ise sonuç verilmemesi önerilmektedir (Wataganara ve ark.2016). Fetal DNA oranı %8'in altında ise NIPT testinin sensitivitesinin azaldığı bildirilmiştir ve labratuarların fetal DNA fraksiyon oranlarını da bildirmeleri önerilmektedir (Canick ve ark. 2013; Wataganara ve ark.2016). Test başarısızlığı olan olgularının yaklaşık yarısında ikinci örnekleme ile sonuç elde edilebilmektedir (Yaron, 2016). Aneuploid fetuslarda maternal dolaşımda fetal DNA oranlarının azalabileceği ve dolayısıyla da test başarızılığı olgularında fetal aneuploidi riskinin artabileceği yönünde görüşler mevcuttur (Evans ve ark.,2016; Biggio, 2016). ACOG (2015) ve SMFM (2015) test başarısızlığı durumlarında invaziv işlem uygulanmasını önermektedir. Ancak bu konu tartışmalıdır ve kesin bir sonuca da varılamamıştır.

Tarama Önerileri; American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2016) bütün gebelere aneuploidi tarama testleri ve cffDNA testinin de en etkilisi olduğu konusunda bilgi verilmesini ve tercihin aileye bırakılmasını önermektedir. ACOG (2015) bütün gebelere cffDNA testi konusunda bilgi verilmesini, düşük riskli grupta konvasyonel tarama yöntemlerinin fayda-maliyet açısından daha etkili olacağını, konvasyonel tarama testlerinde "yüksek riskli" grupta olan gebelere ikinci seçenek test olarak önerilebileceğini; "yüksek riskli" grup olarak değerlendirilen, trizomili çocuk öyküsü, ebeveyinlerde dengeli translokayon anomalisi mevcudiyeti veya ileri anne yaşı olanlarda ise cffDNA testinin birinci seçenek test olarak önerilebileceğini belirtmektedir. SMFM (2015), düşük riskli gruba birinci seçenek tarama testleri olarak konvasyonel testlerin önerilmesini, ancak cffDNA testi konusunda da ailelerin bilgilendirilmesini önermektedir. FIGO (2015), gebelere 1. trimestir kombine test yapılmasını, kombine test

risk sonucu 1:100 üzerinde ise invaziv girişim veya cffDNA testini, 1:101 ile 1:2500 olanlara cffDNA testi seçeneğinin sunulabileceğini, 1:2500'den düşük riskli gruptakilere ise ilave test önerisinin gerekmiyeceğini bildirmektedir.

Çoğul Gebeliklerde Fetal Aneuploidi Taraması

Çoğul gebeliklerde fetal aneuploidi riski zigoziteye bağlıdır. Monozigotik ikizlerde her iki fetus da aynı zigottan oluştuğundan teorik olarak aynı kromozom yapısına sahiptir ve dolayısıyla ikisi de normal veya aneuploidili'dir. Örneğin 40 yaşında bir gebede yaşa bağlı Down sendrolu çocuk doğurma riski 1:100'dür. Monozigotik 40 yaşında bir ikiz gebelikte de Down sendromlu çocuk doğurma riski 1:100'dür (ikiside normal veya Downlu). Buna karşılık dizogotik ikizlerde her bir fetusun kendine ait riski vardır ve dolayısıyla, 40 yaşında dizigotik bir ikiz gebelikte, fetuslardan birinin Down'lu olma riski 1:50 (1:100+1:100), ikisinin birden Down'lu olma riski ise 1:10000 (1:100x1:100) dir. Monozigotik ikizler çok nadiren postzigotik nondisjunktiona bağlı olarak farklı kromozom yapısında olabilirler (Hirsberg ve Dugoff, 2015). Karyotip analizi nedeniyle amniyosentez uygulanacaksa monokoryonik diamniyotik (monozigotik) ikizlerde her iki keseden birden ayrı sıvı alınması önerilmektedir (Gagnon ve Audibert, 2014).

İkiz gebeliklerde fetal aneuploidi riski belirlenmesinde maternal serum biyokimyası kullanımı sorunludur. Anne kanındaki hormon düzeylerini her iki fetusun birlikte üretimi belirler. Fetuslara özgü değil, gebeliğe özgü total risk ortaya konabilir. Fetuslardan biri normal, diğerinin ise Down sendromlu olduğu olguların, serum biyokimyası üzerine etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Birinci trimestir s-BhCG düzeyleri dikoryonik ikizlerde tekillerden 2.04 (Spencer ve ark., 2008) ve 1.89 (Koster ve ark.,2010) kat, monokoryoniklerde ise 1.98 (Spencer ve ark., 2008) ve 1.87 (Koster ve ark.,2010) kat yüksek bildirilmiştir. Birinci trimestir PAPP-A düzeyleri de Spencer ve ark (2008) çalışmasında dikoryoniklerde 2.25 kat, monokoryoniklerde 1.76 kat, Koster ve ark. (2010) çalışmasında ise dikoryoniklerde 2.18 kat, monokoryoniklerde 2.03 kat yüksek bulundu. İkinci trimestir AFP, s-BhCG, inhibin ve uE3 değerleri ikizlerde tekillerden sırasıyla 2.23, 2.08, 2.03 ve 1.61 kat yüksek saptandı (Spencer, 2005). Aneuploidi riskinin belirlenmesinde hormon düzeyleri kabaca ikiye veya kendi katsayısına bölünerek, tekil gebelikmiş gibi risk belirlenmektedir (psuedo-risk). İkizlerde maternal serum biyokimyasına dayanan tarama testlerinin etkinliği tekilerden daha düşüktür (Hirsberg ve Dugoff, 2015). İkinci trimestir maternal serum testinin ikiz gebeliklerde Down sendromunu belirlemedeki etkinliği %10.8 yanlış pozitiflik oranı ile %63 (%71 her iki fetüs da Down, %60 fetuslardan biri Down) olarak bildirildi (Garchet-Beaudron, 2008). Fetuslardan birinin öldüğü durumlarda maternal serum biyokimyasının etkinliği azalır ve taramada kullanımı önerilmemektedir (Gagnon ve Audibert, 2014; ACOG, 2016).

NT ölçümü fetuslara özgü riskleri ayrı ayrı bireysel olarak belirlediğinden etkili ve ikizlerde tercih edilen yöntemdir (Chaveeva ve ark., 2016). Dikoryonik ikizlerde NT ve

maternal yaş taramasının Down sendromu'nu belirlemedeki etkinliği, fetüs başına %5, gebelik başına %10 yanlış pozitiflik oranları ile %75-80 olarak bildirilmektedir (Sebire ve ark.,1996). Prats ve ark (2014) 11 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, 1. trimestir kombine testin bütün olarak ikiz gebeliklerde Down sendrom'nu belirlemedeki sensitivitesini %89.3 (%95CI, 79.7-94.7), spesifitesini %94.6 (%95CI, 93.3- 95.7), dikoryonik ve monokoryonik ikizlerdeki sensitivite ve spesifitelerini ise sırasıyla %86.2 (%95 CI,72.8–93.6), %87.4 (%95CI, 52.6–97.7) ve %95.2 (%95CI, 94.2–96),%95.4 (%95 CI 94.3–96.3) olarak belirlediler. Monokoryonik ikizlerde, fetuslardan birinin NT'sinin artması, ikiz-ikiz transfüzyon sendromun erken belirtisi olabilir (Chaveeva ve ark., 2016). Monokoryoniklerde her iki fetusa ait NT'lerin ortalaması risk hesaplamasında kullanılır (Vandecruys ve ark.,2005). Üçüz ve üzeri gebeliklerde risk belirlenmesinde kullanılabilecek tek yöntem fetusların NT ölçümleri ve diğer ultrasonografik belirteçlerdir.

Çoğul gebeliklerde de NIPT'in etkinliği tekil gebeliklerden daha düşüktür (Cuckle ve ark., 2015). Gil ve ark (2015) meta-analizinde 31 trizomi 21 ve 399 euploid ikiz gebelikte NIPT'in Down sendromu'nu belirleme gücü %0.23 yanlış pozitiflik oranı ile %93.7(%95 CI, 83.6–99.2) olarak saptandı. İkiz gebeliklerde uygulanan test sayısı tekil gebeliklerdeki sayılardan çok daha azdır ve ACOG (2015) çoğul gebeliklerde cffDNA taramasını henüz önermemektedir. Fetuslardan birinin öldüğü durumda (vanishing twin), ölen fetusun aneuplodik olmasına bağlı olarak NIPT'in yanlış pozitiflik oranı artmaktadır (Curnow ve ark.,2015;Cuckle ve ark., 2015).

Tarama

- Bütün gebelere fetal aneuploidi tarama testleri ile ilgili bilgi verilmesi ve isteyenlere uygulanması önerilmektedir (EUROCAT,2010; SGOC 2011; ACOG, 2016).
- Fetal aneuploidi tarama testleri risk belirleyen testlerdir, tanı koydurucu testler değildir. Kişinin kromozom anomalili çocuk sahibi olma riskini belirler. Fetal aneuploidi tanısı ancak invaziv işlemler ile konulabilir.
- Test sonuçları risk olarak anlatılmalı ve invaziv işlem tercihi aileye bırakılmalıdır
- Testlere tarama mantığı açısından bakıldığında, belirli bir sınır değer seçilerek, sınır değerin üzerindeki risk oranları "yüksek riskli grup", altındakiler ise "düşük riskli grup" olarak ayrıştırılabilir ve "yüksek riskli gruba" invaziv girişim seçeneği sunulur. Yüksek riskli grup anomalili, düşük riskli grupta normal anlamına gelmez. Sınır değer olarak, %5 yanlış pozitiflik oranına karşılık gelen risk oranı veya 1:300, 1:270 veya 1:250 değerleri kullanılmaktadır (Maxwell ve ark.,2016).
- Tarama testlerinin sensitivitesi kromozom anomalili fetusları belirleme gücünü, yanlış pozitiflik oranı tarma pozitif ve dolayısıyla invaziv işlem önerilecek popülasyonun oranını, pozitif belirleyici değeri ise invaziv işlem başına fetal aneuplodi belirleme gücünü ifade eder. Birinci trimestir tarama testleri erken risk belirleme ve tanı konulmasına olanak sağladığından ve ayrıca da 2.trimestir maternal serum tarama testlerinden daha etkin olduklarından daha çok tercih edilmektedir (EUROCAT,2010;Benn

ve ark.,2013; ISUOG, 2014). İkinci trimestir maternal serum tarama testi yapılacak ise "üçlü test" yerine "dörtlü test" tercih edilmesi önerilmektedir (O'Leary ve ark., 2016). Birinci ve ikinci trimestir kombine testlerden "full entegre test" etkin bir testdir (%96 sensitivite, %5 yanlış pozitiflik oranı ve %2-4 pozitif belirleyici değer), ancak pratik uygulanım alanı sınırlıdır. Bağımsız ardışık test ise yüksek yanlış pozitiflik oranı nedeniyle önerilmemektedir (Wenstrom, 2005, ACOG,2016).

- Birinci trimestir NT ölçümü 3 veya 3.5 mm üzerinde ise biyokimyasal testler ile kombine etmek yerine direk tanı koydurucu invziv testlerin önerilmesinin daha doğru olacağı değerlendirilmektedir (Chaveeva ve ark., 2016).
- İkinci trimestir genetik sonografinin tek başına Down sendromu taramasında kullanılması önerilmemektedir (ACOG,2016). İzole koroid pleksus kisti, intrakardiyak ekojenik odak, kısa humerus, femur ve hafif piyelektazinin aneuploidi riski üzerine anlamlı etkisi yoktur (ACOG,2016). Hipoplastik nazal kemik, nukkal fold >6 mm ve ARSA ise aneuploidi riskini arttıran anlamlı "soft markerlardır" (ACOG,2016).
- İkiz gebelilerin aneuploidi taramasında NT veya birinci trimestir kombine test önerilmektedir (Prats ve ark.,2014; ACOG 2016). NIPT'de etkili bir tarama testidir, ancak vaka sayısı henüz yeterli olmadığından rutin olarak önerilmesi konusunda çekinceler mevcuttur (ISOOG, 2014; ACOG,2015).
- Maternal kanda hücre dışı serbest fetal DNA –cffDNA (NIPT) çok etkili bir tarama testidir. Bütün gebelere NIPT konusunda bilgi verilmesini öneren kılavuzlar vardır (ACOG 2015; SMFM 2015;ACMG 2016). Düşük riskli gruba birinci seçenek tarama testleri olarak konvasyonel testlerin önerilmesini, konvasyonel tarama testlerinde "yüksek riskli" grupta olan gebelere ikinci seçenek test olarak önerilebileceğini, ayrıca, trizomili çocuk öyküsü, ebeveyinlerde dengeli translokayon anomalisi veya ileri anne yaşı olanlarda ise birinci seçenek test olarak önerilebileceği belirtilmektedir (ACOG 2015; SMFM 2015). FIGO (2015), gebelere 1. trimestir kombine test yapılmasını, kombine test risk sonucu 1:100 üzerinde ise invaziv girişim veya cffDNA testini, 1:101 ile 1:2500 olanlara cffDNA testi seçeneğinin sunulabileceğini, 1:2500'den düşük riskli gruptakilere ise ilave test önerisinin gerekmiyeceğini bildirmektedir. ISUOG (2014) bütün gebelere birinci trimestir kombine test uygulanmasını, yüksek (risk <1:100) veya orta riskli (risk; 1:100 - 1:1000 veya 2500) gruba cffDNA testi seçeneğinin sunulmasını önermektedir.

Kaynaklar

Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY ve ark (2013) Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol, 41:247–261.

Akolekar R, Beta J, Pıccıarelli G ve ark (2015) Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol,45: 16–26

Alldred SK, Deeks JJ, Guo B ve ark (2012) Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6.

Alldred SK,Takwoingi Y, Guo B ve ark (2015) First trimester serumtests forDown's syndromescreening. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2007) Practice Bulletin No.77. Screening for fetal chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol. 2007;109(1):217–227

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2007) Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol, 110: 1459–1467.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2015) Practice Advisory on Cell-Free DNA Screening

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2016) Practice BulletinNo.163.Screening for fetal aneuploidy

American College of Medical Genetics and Genomics (2016) Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, Genetics in medicine 18; 1056-1065

Ashoor G, Syngelaki A, Poon LCY ve ark (2013) Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol, 41: 26–32.

Bakker M, Pajkrt E, Mathijssen IB ve ark (2011) Targeted ultrasound examination and DNA testing for Noonan syndrome, infetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. Prenat Diagn, 31:833–40.

Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM (2014) Increased nuchal translucency with normalkaryotype and anomaly scan: What next? Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 28: 355–366

Benn P, Borell A, Chiu R ve ark (2013a) Position statement from the Aneuploidy Screening Committee onbehalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Prenat Diagn, 33, 622–629

Benn P, Cuckle H, Pergament E (2013b) Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. Ultrasound Obstet Gynecol,42: 15–33

Bianchi DW, Rava RP, Sehnert AJ (2014) DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. N Engl J Med, 371:578-583

Biggio JR (2016) Prenatal screening for fetal aneuploidy: time to examine where we are and where we are going. Am J Obstet Gynecol, 214: 673-675

Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E ve ark (2010) Increased nuchal translucency in euploid fetuses – what should we be telling the parents? Prenat Diagn, 30:93–102.

Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM ve ark (2013) The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. Prenat Diagn, 33:667–74.

Chasen ST (2014) Maternal Serum Analyte Screening for Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol, 57:182-188

Chaveeva P, Agathokleous M, Nicolaides KH (2015)Fetal aneuploidies. Coady AM ve Bower S (eds). Twining's Textbook of Fetal Abnormalities, Third Edition, Churchill Livingstone, pp 31-59

Cuckle HS, Malone FD, Wright D ve ark (2008) Contingent screening for Down syndrome—results from theFASTER trial. Prenat Diagn,28: 89–94.

Cuckle H, Benn P, Pergament E (2015) Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy as a clinical service.Clin Biochem 48;932–941

Cuckle H ve Maymon R (2016) Development ofprenatal screening—A historical overview. Semin Perinat, 40:12-22

Cuckle H, Pergament E, Benn P (2016) Maternal Serum Screening forChromosomal Abnormalities and Neural Tube Defects. Milunsky A ve Milunsky JM (eds). Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment, Seventh Edition, pp 483-540

Curnow K, Wilkins-Haug L, Ryan A ve ark (2015) Detection of triploid molar and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. Am J Obstet Gynecol, 212:79e1-79e9

Dashe JS (2016) Aneuploidy Screening in Pregnancy. Obstet Gynecol, 128:181–94

Evans MI, Wapner RJ, Berkowitz RL (2016) Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing: caveat emptor. Am J Obstet Gynecol, 215: 298-305

EUROCAT Central Registry (2010) Special report: Prenatal screening policies in Europe 2010. www.eurocat.ulster.ac.uk.

FIGO (2015) COMMITTEE REPORT. Best practice in maternal–fetal medicine. Int J Gynecol Obstet, 128; 80–82

Gagnon A ve Audibert F (2014). Prenatal screening and diagnosis of aneuploidy in multiple pregnancies. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 28:285-294.

Garchet-BeaudronA, Dreux S, Leporrier N ve ark (2008) Second-trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective studyof 11,040 twin pregnancies. Prenat Diagn. 28:1105–1109.

Gil NM, Quezada MS, Revello R ve ark (2015) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol,45: 249–266.

Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A ve ark (2011) Additional information from array comparative genomic hybridizationtechnology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 37:6–14.

Hirshberg A ve Dugoff L (2015) First-trimester Ultrasound andAneuploidy Screeningin Multifetal Pregnancies. Clin Obstet Gynecol, 58:559-573.

ISUOG (2014) Consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. Ultrasound Obstet Gynecol,44: 122–123.

ISUOG (2016) Practice Guidelines: invasive procedures for prenataldiagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol,48: 256–268.

Jelliffe-Pawlowski LL, Norton ME, Shaw GM ve ark (2015) Risk of critical congenital heart defects by nuchal translucency norms. Am J Obstet Gynecol 212:518.e1-518.e10

Kagan KO, Avgidou K, Molina FS ve ark (2006) Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. Obstet Gynecol,107:6–10.

Koster MPH, Worelboer EJ, Stoutenbeek PH ve ark (2010)Distributions of current and new first-trimester Downsyndrome screening markers in twin pregnancies. Prenat Diagn 2010; 30: 413–417.

Leung TY, Vogel I, Lau TK ve ark (2011) Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increasednuchal translucency and apparently normal karyotype. Ultrasound Obstet Gynecol, 38:314–9.

Lo YMD, Tein MS, Lau TK ve ark (1998) Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. Am J Hum Genet, 62:768–775.

Lo YM, CorbettaN, Chamberlain PF ve ark (1997) Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet, 350, 485–487.

Mackie FL, Hemming K, Allen S ve ark (2016) The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG, 1-15.

Mai CT, Kucik JE, Isenburg J ve ark (2013) Selected birth defects data frompopulation-based birth defects surveillance programs in theUnited States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 97:709–25.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP (2003) Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiacdefects: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 189:1330–5.

Malone FD, CanickJA, Ball RH ve ark (2005) First and Second Trimester Evaluation of Risk(FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med, 353(19):2001–2011.

Nicolaides KH (2011) Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn,31: 7–15.

Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM ve ark (1992) Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. Lancet 340:704.

Norton ME (2013) Follow-up of sonographically detected soft markers for fetal aneuploidy. Semin Perinat, 365; 36-39.

Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK ve ark (2015)Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. N Engl J Med, 372:1589–97.

O'leary P, Maxwell S, Sınosich M ve ark (2016) Screening for Down syndrome in the second trimester of pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynecol, 56: 19–21.

Porreco RP (2010) Noninvasive Prenatal Diagnosis. Postgrad Obstet Gynecol 30; 1-5.
Prats P, Rodriguez I, Comas C ve ark (2014) Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis, Prenatal Diagnosis, 34, 1077–1083.
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2010). Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green TopGuideline No.8. RCOG Press: London, 2010.
Rink BD (2016) Screening forfetalaneuploidy. Seminar Perinat,40:35 – 43.
Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K ve ark (1996) Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. BJOG,103:999–1003.
Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein V ve ark (2001) Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome a meta-analysis. JAMA, 285:1044–55.
Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H ve ark (1994) Maternal age-specific risks for trisomies at 9 -14 weeks gestation. Prenat Diagn, 14:543–52.
Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W ve ark (1999) Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol, 13:167–70.
Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)(2015) Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. Obstet Gynecol, 126:e31–7.
Sonek JIR ve Croom C (2014) Second Trimester Ultrasound Markers of Fetal Aneuploidy. Clin Obstet Gynecol, 57:159-181.
Spencer K (2005). Non-invasive screening tests. In: Blickstein I,Keith LG, eds.Multiple pregnancy, epidemiology, gestation and perinatal outcome. London:Parthenon Publishing,pp 368.
Spencer K (2007). Aneuploidy screening in the first trimester.Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 145C:18–32.
Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. (2008) Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impactof chorionicity on maternal serum markers. Prenat Diagn 28:49–52.
Timmerman E, Pajkrt E, Maas SM ve ark (2010) Enlarged nuchal translucency in chromosomally normal fetuses: strong associationwith orofacial clefts. Ultrasound Obstet Gynecol, 36:427–32.
Van den Hof MC ve Wilson RD (2005) Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound. J Obstet Gynaecol Can, 27:592–612.
Vandecruys H, Faiola S, Auer M ve ark (2005) Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. Ultrasound Obstet Gynecol,25: 551–3.
Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK ve ark (2003) First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome the results of the Serum, Urineand Ultrasound Screening Study(SURUSS). J Med Screen,10:56-104.
Wataganara T, Bui T-H, Choy KW ve ark (2016) Debates on fetal fraction measurement and DNA-based noninvasive prenatal screening: time for standardisation? BJOG, 123 (S3): 31–35.
Wenstrom KD (2005) Evaluation of Down Syndrome Screening Strategies. Semin Perinatol 29:219-224
Zhang H, Gao Y, Jiang F ve ark (2015) Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol, 45:530–8.

Bölüm

11

FETAL YAPISAL ANOMALİ TARAMASI

Prof. Dr. Ali Ergün

Ultrasonografi birçok farklı alanda kullanılmakla birlikte, özellikle fetal anatomi ve gelişimin prenatal dönemde değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmakta ve antenatal bakımın temel parçasını oluşturmaktadır. Ultrasonografi ile elde edilen tanısal bulgular, problemli olgularda gebeliğin ilerleyen dönemi için yönetimi sağlamamıza olanak tanıyacaktır. Gebelikte, ultrasonografinin kullanım temel amaçlarından birisi olan fetal malformasyonların yaklaşık % 75'i risk faktörü bulunmayan gebelerde ortaya çıkmaktadır (Kalousek ve Lau, 1992). Bu nedenle konjenital malformasyonların tanısı için, tüm gebelerde fetal anatominin değerlendirilmesi için ultrasonografi önerilmelidir.

Fetal organların gelişimi kompleks ve devam eden bir süreç gösterdiği için tek bir ultrasonografik değerlendirme ile yeterli düzeyde tanı konulamayabilir (Kalousek ve Lau, 1992). Ancak, maliyet etkin bir uygulama, çoğu fetal anomalinin görüntülenebilmesi, ileri tanısal test uygulama ve gebelik terminasyonuna olanak sağlamak amaçlarıyla en uygun fetal anomali taraması 18-22. gebelik haftalarında önerilmektedir (Salomon ve ark.,2011). Hem yüksek risk grubunda hem de düşük risk grubunda 18-22 nci gebelik haftaları arasında uygulanan ikinci trimester anatomik değerlendirme standart hale gelmiştir (Saltvedt ve ark.,2006). Fetal yapısal değerlendirme için pek çok ülkede yerel rehberler oluşturulmuştur. Çoğu ülkede de standart perinatal bakımın bir parçası olarak en az bir defa midtrimester ultrasonografik değerlendirme önerilmektedir ((AC OG,2012;SOGC,2015;NICE,2017). Ancak, yüksek frekansa sahip ultrasonografik probların devreye girmesi ve transvajinal ultrasonografinin yaygınlaşması ile fetal anatomik değerlendirme ve anomali taraması birinci trimestere doğru kayma eğilimi göstermiştir (Chen ve ark.,2008; Timor-Tritsch ve ark.,2009; Abu-Rustum ve ark.,2010). 1990'lı yıllardan sonra özellikle Nuchal Translucency (NT) taramasının uygulamaya başlanması birinci trimesterde erken anatomik değerlendirmeyi de ön plana çıkartmıştır.

Birinci Trimestirde Fetal Anatomik Değerlendirme

Majör anomalilerin erken tanısı ile daha erken genetik tanı ve gebelik terminasyonu imkanı sağlanmaktadır. Birinci trimester ultrasonografik değerlendirme, bu konuda

deneyim gerektirmektedir. Birinci trimester taramanın etkin uygulanabilmesi bazı koşullara bağlıdır. Bu koşulla, operatöre bağlı ve kullanılan cihaza bağlı teknik koşullar olarak 2 kısımda incelenebilir. Operatöre bağlı koşullarda, ikinci trimester ultrasonografik değerlendirme konusunda tecrübeli olmak, değişen fetal pozisyona hızlı adapte olabilmek, fetal gelişimi anlayabilmek, sistematik değerlendirme yapma alışkanlığını kazanmaktır. Teknik koşullar arasında ise; yüksek görüntü rezolüsyona sahip cihazlar ile çalışmak, transabdominal ve transvajinal ultrasonografiyi kombine edebilmek ve 2D, 3D ve Doppler ultrasonografiyi kombine edebilmek gelmektedir.

Erken embriyonel dönemdeki bazı gelişimsel süreçler, yanlışlıkla anormal olarak değerlendirilebilir. Bunlardan birincisi, gebeliğin 7-9'ncu haftaları arasında gelişen rombensefalondur. Bu yapı 4. ventrikül, beyin sapı ve serebellumun gelişeceği yerdir. Yanlışlık ile hidrosefali veya Dandy-Walker malformasyonu olarak değerlendirilebilir. Diğer bir yapı fiyolojik umbilikal herniasyondur. Sekizinci gebelik haftasının başından itibaren kord inseriyon yerinin komşuluğunda maksimum 7 mm ye kadar yapı şeklinde görülür. Bu görünüm 7 mm den fazla olmamalıdır (Timor-Tritsch ve ark.,2009). 11nci haftadan sonra bağırsaklar intraabdominal bölgeye geri dönmelidir. Diğer akılda tutulması gereken nokta ise, bazı anatomik yapıların ve patolojilerin geç gelişimi (Örneğin. korpus kallosum, hipoplastik sol kalp) nedeni ile erken dönemde tüm anomalilerin tanısının zor olduğudur (Cedergren ve Selbing, 2006; Fisher, 2011).

Sistematik değerlendirmede, fetusu soldan sağa ve sefal kısımdan kaudal kısma olacak şekilde değerlendirmek önemlidir. Fetal anomalilerin birinci trimesterde tanısı gebelik haftasına göre değişkenlik göstermektedir. Tecrübeli ultrasonografistler tarafından bile 11 nci gebelik haftasında tanı oranı yaklaşık % 45'ler civarında iken, 12-14 hafta arasında bu oran progresif olarak artış göstererek % 70'lerin üzerine çıkmaktadır (Rossi ve Prefumo,2013). 11-14'ncü gebelik haftasında bazı anomalilerin % 100'e yakın doğrulukla tanısı konabilirken, bazı anomalilere ise bu haftada tanı konulamamaktadır. 11-14 ncü gebelik haftalarında doğruluklarına göre anomali tanısı Tablo 1'de özetlenmiştir (Rossi ve Prefumo, 2013). Onuncu gebelik haftasından itibaren, fetal kranium, beyin, boyun, gövde ve ekstremiteler vizualize edilebilir ve ilgili majör anomaliler ilk trimesterde tanınabilir. 11-13+6 gebelik haftasında önerilen anatomik değerlendirme Tablo 2'de verilmiştir (Salomon ve ark.,2013).

Baş Bölgesinin Değerlendirilmesi

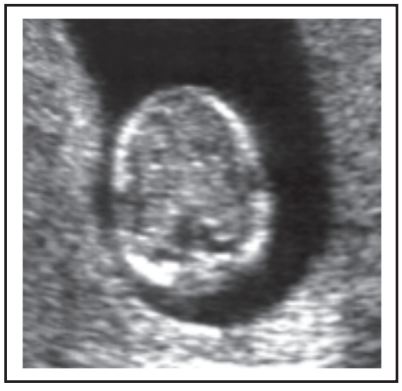
Birinci trimesterde fetal başın değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulacak temel yapılar, fetal başın varlığı, kranial kemiklerin bütünlüğü, ventrikülleri dolduran hiperekojen koroid pleksuslar ve midline falks'tır (Resim 1). 11-14 ncü gebelik haftasında, fetal kranium midfalks ve bilateral geniş koroid pleksustan (Kelebek görüntüsü) oluşur (Resim 1). Bu 2 yapının görülmesi erken gebelik haftasında anensefali ve alobar holoprosensefali tanısını ekarte etmek için önemlidir (Resim 2,3). Bununla birlikte standart olmamakla bir-

Tablo 1 **Fetal Anomalilerin Saptanması için 11-14. Gebelik Haftalarındaki Ultrasonografinin Doğruluğu.**

% 100	% 50-99	% 1-49	% 0
• Akrania	• Kistik Higroma	• Spina Bifida	• Korpus Kallosum Agenesisi
• Anensefali	• Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül	• Hidrosefali	• Serebellar Hipoplazi
• Ektopia Kordis	• Fallot Tetralojisi	• İskelet Displazisi	• Çift Böbrek
• Ensefalosel	• Hipoplastik Sol Kalp	• Fasial Defektler	• Hidronefroz
	• AVSD	• Dandy-Walker	• Renal Agenezi
	• BAT	• Aort Koarktasyonu	• Kistik Adenomatoid Malformasyon
	• Gastroşizis	• Artrogripozis	• Pulmoner Sekestrasyon
	• Omfalosel		• Duodenal Artezi
	• Holoprosensefali		• Bağırsak Obstrüksyonu
	• Gastroşizis		
	• Ekstremite yokluğu		
	• Polidaktili		

likte, intrakranial translucency (IT), göz ve lenslerin değerlendirilmesi, interorbital mesafe, profil, nazal kemik, mandibula, ağız ve dudak bütünlüğü değerlendirilebilir.

- Kranial kemiklerin ossifikasyonu genellikle 11'nci gebelik haftasının sonuna kadar tamamlanmış olmaktadır. Bu dönemde kemik yapıda defektin olmaması gerekmektedir.
  - Anensefali, fetal başın mevcut olduğu alanda, distrofik beyin dokusu ile birlikte kraniumun bulunmaması olarak tanımlanabilmektedir. Fetal baş irregüler sınırlar ile kendini göstermektedir. Kemik yapı bulunmamaktadır (Resim 3) (Chatzipapas ve ark.,1999; Liu ve ark.,2005).



Resim 1. Normal İntrakranial Anatomi. 11-14 hafta gebelik.

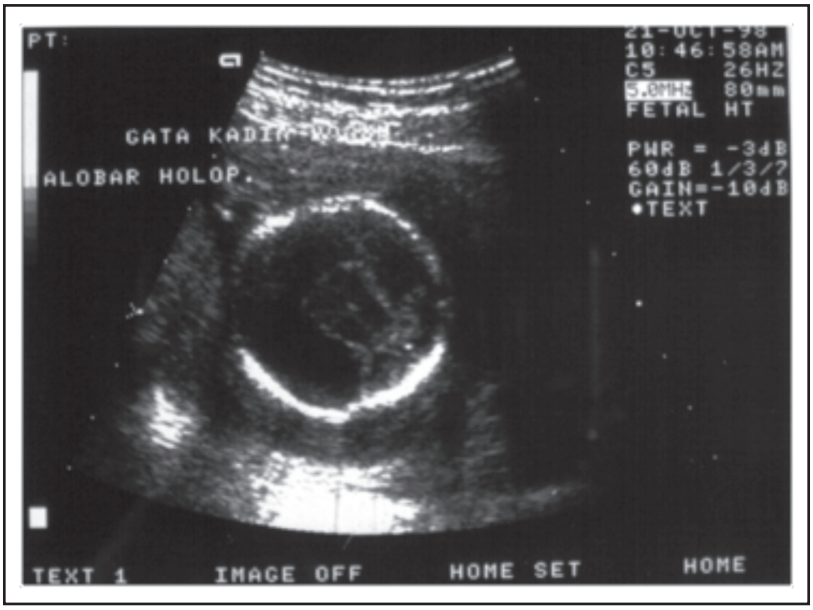
Koroid pleksuslar kelebek işareti göstermektedir.

Tablo 2 **Temel 11-14 Hafta Fetal Anatomik Değerlendirme için Minimum Önerilenler**

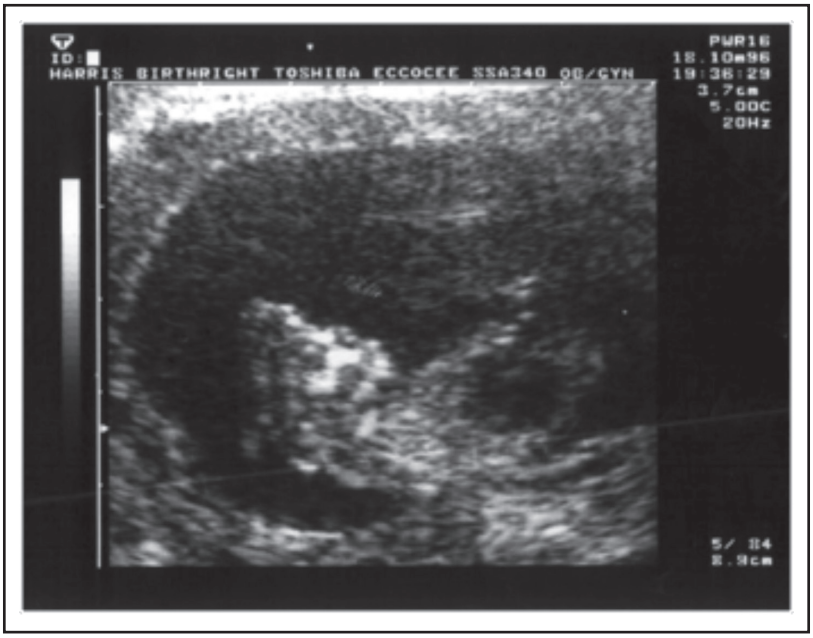
Anatomik Yapı	Var… ve/veya... Normal
Baş	• Var
	• Kranial Kemikler
	• Midline Falks
	• Ventrikülleri Dolduran Koroid Pleksus
Boyun	• Normal Görünüm
	• NT
Yüz	• Lens ve Gözler*
	• Nazal Kemik*
	• Normal Profil/Mandibula*
	• İntakt Dudaklar*
Spina	• Vertebra (Longitudinal ve aksial)*
	• İntakt Cilt*
Göğüs	• Simetrik Akciğer
	• Efüzyon ve Kitle olmaması
Kalp	• Regüler Kardiak Aktivite
	• 4 simetrik Odacık*
Abdomen	• Mide (Sol Üst Kadranda)
	• Mesane*
	• Böbrekler*
Abdominal Duvar	• Normal Kord İnsersiyonu
	• Umbilikal Defekt Olmaması
Ekstermiteler	• 4 ekstremite
	• El ve Ayaklar normal oryantasyonda*
Plasenta	• Boyut ve Yapı
Umbilikal Kord	• 3 Damar Görünümü*

* opsiyoneldir. Teknik olarak uygun ise önerilmektedir.

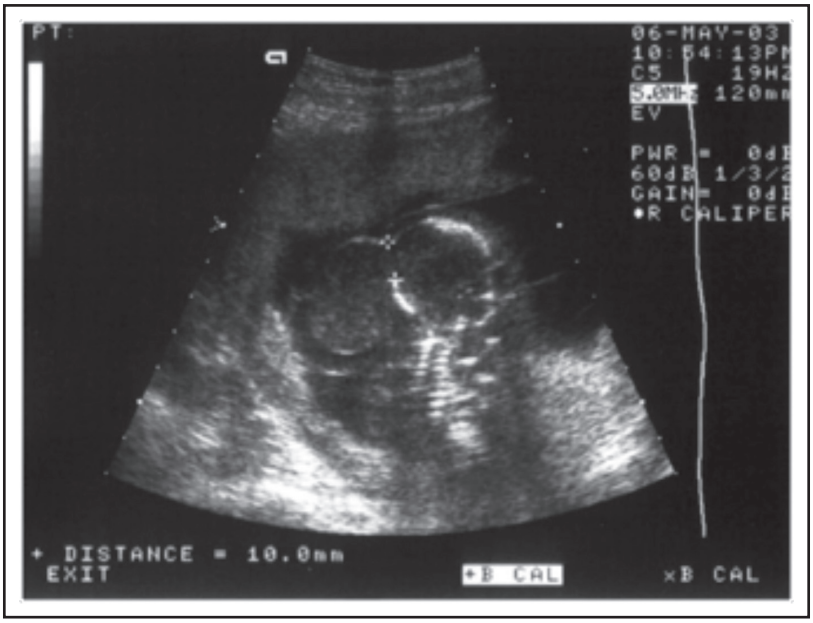
  - Ensefalosel, kraniumdaki bazı defektlere bağlı olarak intrakranial içeriğin herniye olmasıdır (Resim 4).
- 11-14'ncü gebelik haftalarında fetal başın önemli kısmı lateral ventriküller ve bunun posterior 2/3'ünü dolduran koroid pleksuslar tarafından oluşturulmaktadır. Koroid pleksuslar genellikle hiperekojen yapıya sahiptir.
- Hemisferler, interhemisferik fissür ve falks tarafından simetrik olarak ayrı şekilde görünmelidir.
  - Holoprosensefali, posterior prosensefalonun, serebral hemisferler içine klivajındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişmektedir. Fetal baş, geniş santral kistik yapı şeklinde görülür. Falks serebri ve koroid pleksuslar görülmez (Sepulveda ve



Resim 2. Holoprosensefali



Resim 3. Akrania



Resim 4. Ensefalosel

ark.,2004). Özellikle trizomi 13'te görülen bu bulgu, karyotipleme yapılmasını gerektirir (Resim 2).

Boyunun Değerlendirilmesi

NT ölçümü sırasında, boyun ve gövdenin uygun pozisyondaki kesitinde sıvı dolu kitle (Higroma ve juguler Lenf keseleri) olup olmadığı değerlendirilmelidir.

- Kistik Higroma, fetal baş, boyun ve gövdenin arka kısmında büyük kistik boşluk olarak görülür (Malone ve ark.,2005). Trizomi 13, 18, 21 ve Turner Sendromunda görülebilen bir bulgudur.

Kolumna Vertebralisin (Spina) Değerlendirilmesi

Kolumna vertebralisin değerlendirilmesinde vertebral dizilim, integrite ve üzerindeki cilt dokusunun bütünlüğü değerlendirilmelidir. Değerlendirmede aksial, koronal ve sagittal planlar kullanılmalıdır. BPD (Bipariyetal Çap) nin 5 persentilin altında olduğu durumda daha dikkatli değerlendirme gerekir.

Toraksın Değerlendirilmesi

Birinci trimesterde akciğerler homojen ekojenite gösterir. Özellikle hiperekojen, kistik veya solid kitlelerin olup olmadığı not edilmelidir. İntraabdomainal organların (mide ve akciğer) pozisyonu diafragma hernisi açısından değerlendirilmelidir. Toraksın değerlendirilmesinde ayrıca, kalbin aksı ve levokardi pozisyonu teyit edilmelidir. 11-14

ncü haftalarda rutin uygulamada olmamakla birlikte, yeterli ekipman ve tecrübe ile ayrıntılı kardiak değerlendirme yapılabilir (DeVore, 2002; Yagel ve ark., 2007).

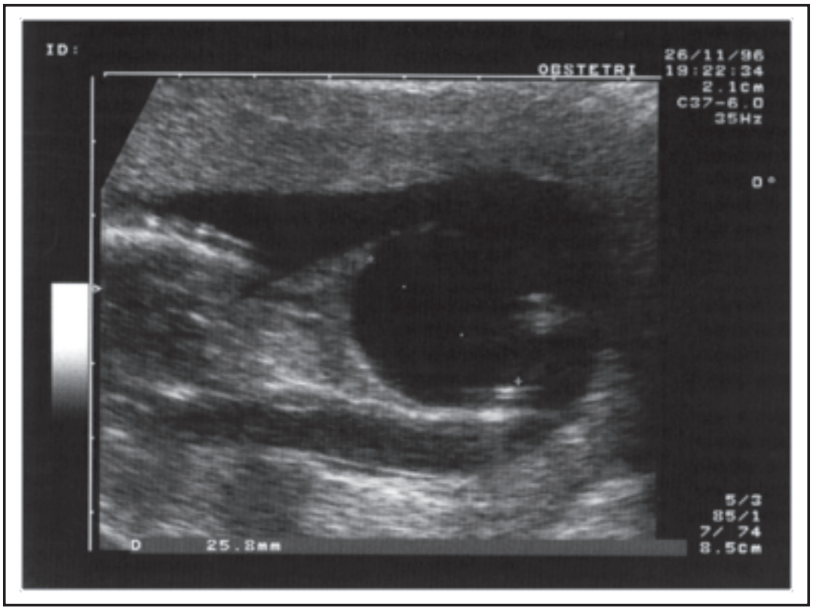
Abdomenin Değerlendirilmesi

Mide ve mesane intraabdominal hipoekoik yapı olarak izlenir. Mide intraabdominal bölgede sol tarafta hipoekoik yapı olarak izlenir. Böbrekler, her iki tarafta paraspinal yerleşimli, hafif hiperekojen yapı olarak izlenir. Mesane ise 12. Haftadan itibaren mid-pelviste hipoekoik yapı olarak izlenir.

- 11 - 13+6 gebelik haftalarında tanısı konulması gereken önemli bir patoloji megasistis'tir. Mesane çapının 7 mm ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Eğer mesane çapı 7-15 mm arasında ise; anöploidi riski yaklaşık % 30 iken, obstrüktif üropati riski minimaldir. 15 mm nin üzerinde ise; obstrüktif üropati riski artar, anöploidi riski ise azalır (Syngelaki ve ark 2011) (Resim 5).

Abdominal Duvarın Değerlendirilmesi

11nci gebelik haftasına kadar bağırsaklar karın ön duvarında fizyolojik herniasyon gösterir. Bu herniasyon özellikle 9-10 ncu gebelik haftalarında en yüksek düzeydedir. Bu durum süperior mezenterik arter civarında bağırsağın saatin tersi yönünde 90 derece rotasyonu ile aynı zamanda meydana gelmektedir. Ancak bu herniasyon boyutu 7 mm çapı geçmemelidir. Eğer 12 haftanın ötesinde (CRL; 45 mm) persiste veya 11 haftanın öncesinde 7 mm den daha büyük bir umbilikal herniasyon varsa omfalosel ve gastro-



Resim 5. Megasistis

Resim 6. Omfalosel ve Gastroşizis

şizis açısından değerlendirilmelidir (Resim 6). Fizyolojik exomfalus olgularında herniye olan yapı bağırsak ise geri dönerken, karaciğer herniye oldu ise genellikle persiste olur. Omfalosel olgularında anöploidi sıklığı % 52-56 oranında olup, sıklıkla trizomi 18 ve trizomi 13 ile birliktelik göstermektedir (van Zalen-Sprock ve ark.,1997; Fong ve ark.,2004). Karın ön duvarı defektleri bazen Amniotik Band Sendromunda görülür ve ensefalosel ve ekstremite ampütasyonları ile birliktelik gösterebilir.

Ekstremitelerin Değerlendirilmesi

Alt ve üst ekstremitelerin, ayak ve ellerin, kemik yapılarının varlığı, oryantasyonları ve harektelerinin mevcudiyeti değerlendirilmelidir. Dört ekstremitenin varlığı en kolay bu haftalarda yapılabilmektedir.

Dış Genital Organların Değerlendirilmesi

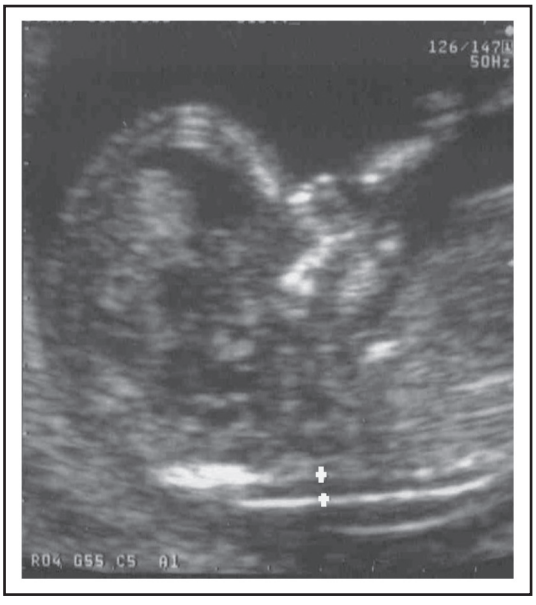
Cinsiyetin belirlenmesi, cinsiyet ile ilişkili hastalıklar açısından risk faktörüne sahip fetuslarda (aquaduktal stenosis ve hemofili) ve çoğul gebeliklerde (koryonisite tayini) önemli olabilir. Fetal cinsiyet 12nci haftadan itibaren görülebilmektedir. Yeterli güvenilirlikte olmamakla birlikte mid sagittal hatta genital tüberkülün pozisyonu ile cinsiyet ve genitalia değerlendirilebilir.

Umbilikal Kordun Değerlendirilmesi

Umbilikal kordun değerlendirilmesi sırasında damar sayısı ve karın ön duvarına insersiyon yeri değerlendirilmelidir. Rutin uygulamada olmamasına rağmen paravesikal bölgede Doppler ultrason ile çift umbilikal arter mevcudiyeti değerlendirilir. Bu sayede tek umbilikal arter ekarte edilir. Ayrıca, umbilikal kord çevresinde kist olup olmadığı değerlendirilmelidir. Monoamniotik ikizler, birinci trimesterde yapışık veya birbirine yakın yerleşimli olabilir. Bunu ayırt etmek zordur. Birinci trimester sonunda amniotik kavite genişledikçe bu ayrım daha kolay hale gelmektedir (Pajkrt ve Jauniaux 2005; Vural ve Vural, 2005).

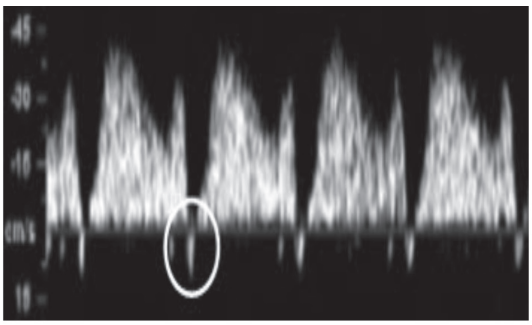
Anöploidi ile İlişkili Bulguların Değerlendirilmesi

Birinci trimester taramada ultrasonografi ile birlikte bazı maternal serum markerları kullanılmaktadır. Taramada en sık kullanılan ultrasonografik yöntem Nuchal Translucency (NT) ölçümüdür. NT ölçümü, 11 - 13+6 gebelik haftalarında, Crown Rump Lenth (CRL), 45-84 mm aralığında yapılır. Fakat NT ölçümü bazı standartlar gerektirmektedir. NT ölçümü tecrübeli bir sonografist tarafından yapılmalıdır. Fetus nötral pozisyonda, sagittal kesitte, resim sadece baş ve üst toraksı içerecek şekilde büyütülmelidir. Karışıklığa neden olmaması için, amniotik membran ayrı olarak vizualize edilmelidir. Fetal yüz median hatta olmalıdır. Bu pozisyonda, burnun ekojenik ucu, anteriorda damağın rektoanguler şekli, ortada hipoekoik diensefalon ve posteriorda nuchal membran izlenmelidir. Ölçümler 0.1 mm kaliper ile servikal vertebrayı örten yumuşak doku ve nuchal membran arasında on-to-on olarak yapılmalıdır. En az 3 ölçüm alınmalı ve maksimum olan ölçüm taramaya dahil edilmelidir (Resim 7). Artmış NT; Trizomi 21 ve

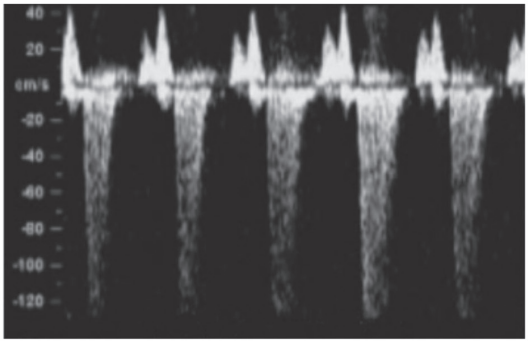


Resim 7. NT Ölçümü

diğer kromozomal bozukluklar ile ilişkilidir. Ayrıca 50 den fazla fetal defekt ve genetik sendromla ve fetal ölüm ile ilişkilidir. Diğer anöploidi markerları, nazal kemik, triküspit regürjitasyonu, maksillofasial açı ve duktus venosus regürjitasyonudur (Resim 8).



Duktus Venosus Reverse A Dalgası



Triküspit Regürjitasyonu

Nazal Kemik Hipoplazisi

Resim 8. 11-14 Hafta Anöploidi Bulguları

Sonuç olarak, birinci trimester fetal anomali taraması, daha fazla zaman gerektirmektedir. Genellikle birinci trimester fetal anomali taraması için önerilen süre, fetal pozisyon ve maternal koşullara göre değişmekle beraber, 45 dakikadır. 11-14 hafta ultrasonografisi, sadece NT ölçümü ile değil, diğer anatomik yapıların değerlendirilmesi için de önemlidir. Birçok anomali bu dönemde kolaylıkla tanınabilmektedir. Fetal anomalilerin daha yüksek oranda yakalanabilmesi için sistematik yaklaşım gereklidir. Şüpheli olgularda, 16-18 nci gebelik haftasında kontrol yapılmalıdır. Bazı fetal anomaliler in utero dönemde gelişmesine rağmen erken dönem ultrasonografik bulgu göstermeyebilir.

İkinci Trimestirde Fetal Anatomik Değerlendirme

İkinci trimester rutin ultrasonografik değerlendirmede temel amaç, maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve optimal antenatal bakımın sağlanması için daha doğru tanısal bilginin sağlanmasıdır. Bu amaçla, kardiak aktivite tespiti, tekil/çoğul gebelik ayırımı ve koryonisite tayini, gebelik yaşı ve fetal gelişim, temel fetal anatomi ve majör konjenital anomalilerin tespiti ve plasental görünüm ve lokalizayonu değerlendirilir. İkinci trimester ultrasonografik değerlendirme, özellikle gebeliğin daha sonraki dönemleri için önemli temel bilgiler sağlamaktadır.

İkinci trimester ultrasonografi özellikle fetal anomalilerin tanısında önemli role sahiptir. Ultrasonografi ile bir çok malformasyon identifiye edilmesine rağmen en iyi ekipman ve tecrübeli ultrasonografistlerde bile bazı bulgular atlanabilmektedir. Bazı bulgular ise geç gebelik döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle rutin ikinci trimester fetal ultrasonografik değerlendirmenin yararları ve limitasyonları hakkında hastaya bilgi verilmelidir.

Ultrasonografik değerlendirmede optimum performansın sağlanması için ultrasonografist; tanısal ultrasonografi kullanımı ve güvenliği açısından eğitim almış olmalı, fetal ultrasonografik değerlendirmeyi düzenli olarak uygulamalı, sürekli medikal eğitim aktivitelerine katılıyor olmalı, şüpheli ve anormal bulgular için uygun referans patern sağlamalıdır (Ville, 2008). Ayrıca ultrasonografik ekipmanda real time gray skala mevcut olmalı, transabdominal transduserlar bulunmalı (3–5-MHz range); freeze - frame yeteneğine sahip olmalı, elektronik kalipere sahip olmalı, print veya depolama özelliği olmalı, düzenli bakım ve kalibrasyonları yapılmalıdır.

On dört ülkede 61 obstetrik merkezde, normal popülasyonda rutin mid trimester ultrasonografik değerlendirmenin güvenilirliğini araştıran Eurofetus çalışmasında malformasyonların % 56'sı ultrasonografik değerlendirmede saptanmış olup, majör anomalilerin % 55'i 24. gebelik haftasından önce saptandığı ortaya konmuştur. Genel olarak ikinci trimester ultrasonografik değerlendirme 18-22 nci gebelik haftalarında uygulanmaktadır. Standart uluslararası kılavuzlar tarafından temel mid trimester fetal anatomik değerlendirme için minimum önerilen gereksinimler, Tablo 3'te sunulmuştur (Salomon ve ark.,2011).

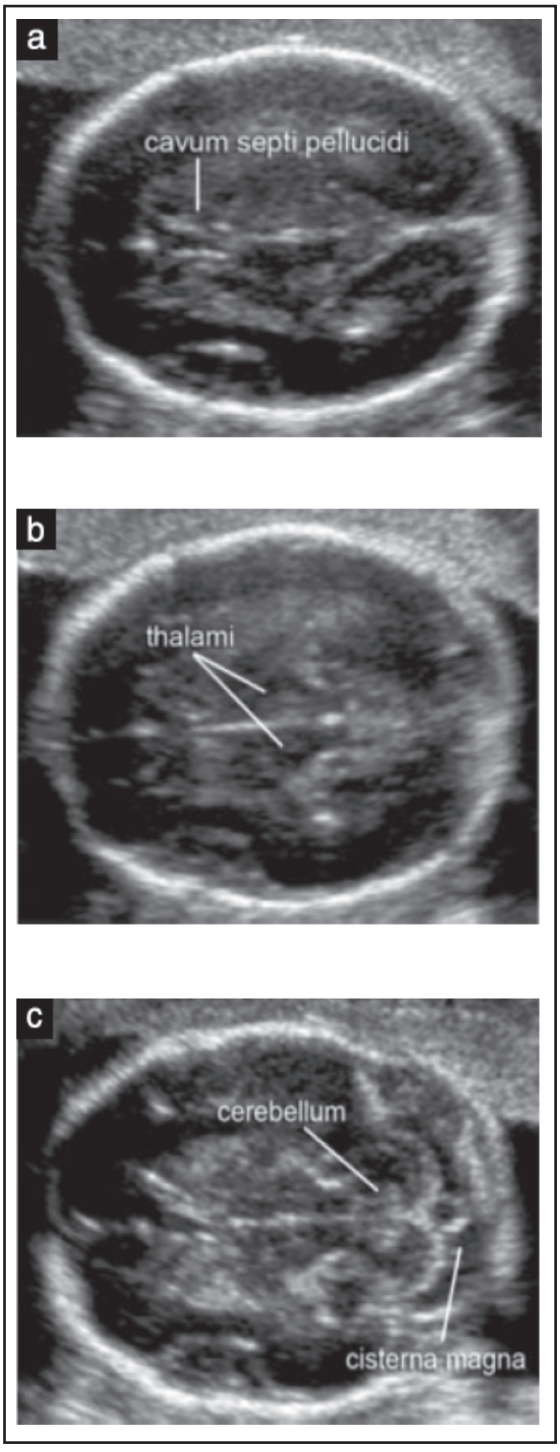
Tablo 3 **Temel Mid Trimester Fetal Anatomik Değerlendirme için Minimum Önerilenler**

Anatomik Yapı	Var… ve/veya... Normal
Baş	• İntakt kranium, • Kavum Septum Pellusidum, • Midline Falks, • Talamus, • Serebral Ventriküller, • Serebellum, • Sisterna Magna
Yüz	• Her iki orbitanın varlığı • Median Fasial profil* • Ağız varlığı • Üst dudak intaktlığı
Boyun	• Kite Var mı? (Örneğin: Kistik Higroma)
Toraks- Kalp	• Normal şekil ve boyutta kalp ve akciğerler • Fetal Kardiak Aktivitenin Varlığı • Normal Pozisyonda 4 odacık görünümü • Aortik ve Pulmoner Çıkışlar* • Diafragma Hernisinin mevcudiyeti
Abdomen	• Midenin pozisyonu • Bağırsakta dilatasyon • Bilateral böbreklerin varlığı • Kord insersiyon bölgesi
İskelet Sistemi	• Üst ekstremite ve eller mevcut mu? Normal İlişki Gösteriyor mu? • Alt ekstremite ve ayaklar mevcut mu? Normal İlişki Gösteriyor mu? • Spinal Defekt var mı? (Transverse ve sagittal kesitte)
Plasenta	• Pozisyon • Kitle mevcudiyeti • Aksesuar Lob mevcudiyeti
Umbilikal Kord	• 3 Damar Görünümü *
Genitalia	• Cinsiyet *

* opsiyoneldir. Teknik olarak uygun ise önerilmektedir.

Kraniumun Değerlendirilmesi

Onikinci haftadan itibaren kranial kemiklerde ossifikasyon görülmeye başlanır. Fetal kraniumun konturlarını kraniumun üst kısmından tabana kadar izlemek gerekir. Kraniumun üst kısmında sirküler bir şekil gözlenirken, tabana doğru inildikçe oval şekil almaktadır. Normal fetal beyin parankimi, dokuların yüksek su içeriği ve reflektörlerin boyutunun küçük olması nedeni ile hipoekoik olarak görünür. Sulkus ve gyruslar daha



hiperekojendir. Gebelik haftası ilerledikçe, sulkus ve gyrus arasındaki paternler daha kompleks ve belirgin olmaya başlar. Özellikle kraniumun ossifikasyonunun artışı ve fetal başın pelvis içerisinde yerleşmesi nedeni ile vizualizasyon daha zor hale gelebilir. Kraniumdaki ossifikasyona bağlı olarak proksimal hemisferde yankılanmaya bağlı artefaktlar izlenebilir. Çoğu beyin anomalileri bilateral olarak izlendiği için beyine ait dökümantasyon distal hemisfere bağlı olarak yapılmaktadır. Eğer fetusta intrakranial bir patoloji düşünülüyorsa, fetüs verteks prezentasyonda ise ve görüntü optimal değil ise transvajinal yaklaşım da düşünülebilir. İlave olarak spesifik hasta grubunda Nuchal fold ölçümü de, özellikle anöploidiler için artmış riski gösterebilir.

Öncelikle *transtalamik kesit* elde edilmelidir. Talamus, kavum septum pellisudum (KSP) ve lateral ventriküllerin frontal hornlarının görüldüğü transtalamik kesitte Baş çevresi (BÇ) ve Biparietal Çap (BPÇ) ölçümü yapılır. Midline beyin yapıları, midline eko, KSP ve her 2 taraflı talamustur (Resim 9). Talamuslar arasında üçüncü ventrikülün kavitesi bulunur. Aynı kesitte talamusun ön kısmında septum pellusidumun yaprakları tarafından oluşturulan kutu şeklinde KSP bulunur. Korpus Kallosum, transverse planda frontal

Resim 9. Normal İntrakranial anatomik işaretler

ventriküler horn lar arasında doku bandı olarak görülür. Sagittal kesitte ise linear band şeklinde izlenir. Probu hafifçe kaudale doğru kaydırdığımızda *transventriküler kesit* elde edilir. İdeal insonasyon açısı midline ekoya (Falx serebri) 90 derece olmalıdır. Bu kesitte koroid pleksusları içeren lateral ventrikülün oksipital hornu ve atrialar görülür. Midline eko devamlılığı, ortada KSP tarafından kesilir. Her iki hemisfer simetrik olarak görülür. Bu kesitte serebellum çerçeve içerisinde yer almamalıdır.

Fetal ventriküler sistem, 2 lateral ventrikül, 1 tane midline yerleşimli üçüncü ventrikül ve serebellum komşuluğunda dördüncü ventrikülden oluşmaktadır. Lateral ventriküllerin içinde yerleşimli olan koroid pleksuslar tarafından ventriküler sistem, beyin ve spinal kord içerisinde dolaşacak olan serebro spinal sıvı üretilir. Hiperekojenik görünüme sahip olan koroid pleksuslarda bazen kistik oluşumlar (Koroid Pleksus Kisti) meydana gelebilir. Bu durumun gelişmekte olan nöroepiteliel katlantı içerisinde serebrospinal sıvının kalmasına bağlı olarak geliştiği ve gebelik ilerledikçe ortadan kaybolduğu görülmektedir.

- Koroid pleksus kistleri genellikle normal olarak kabul edilmekle birlikte, nadiren Trizomi 18 ile ilişkilidir.
- Ventrikülomegali ve hidrosefali mevcudiyeti, SSS anomalilerin ve diğer konjenital anomalilerin bir bulgusu olabilir. Lateral ventriküllerin ölçümü için transventriküler planda, koroid pleksusların glomusları seviyesinde, ventriküle dik pozisyonda, ve kaliperların yerinin içten içe olacak şekilde ölçüm yapılmalıdır. Çünkü klinik pratik anlamda bu kısım gebelik boyunca sabit olarak kalmaktadır. Normalde atrium seviyesinde ölçüm 6.5 mm dir. Eğer 10 mm ve üzerinde ise seri ultrasonografik değerlendirme ve ileri evaluasyon için dikkatli olunmalıdır.
- Transventriküler kesit bize özellikle KSP un izlenmediği ve ventrikülomegali olgularında korpus kallosum Agenezisi; Midline yapıların kaybolduğu, holoprosensefali ve ventriküler sisteme ait obstrüksyonlar hakkında bilgi verebilir.

Daha sonra posterior fossanın değerlendirildiği *transserebellar kesite* geçilir. Bu kesitte serebellum ve sisterna magna değerlendirilir (Resim 9). Sıklıkla ossifikasyonun izlenmediği parieto-oksipital fissür yolu ile görüntüleme yapılmalıdır. Serebellar hemisferler simetrik görünümdedir. Serebellar vermis orta derecede hiperekoik yapıdadır. Bu kesitte gebelik yaşının belirlenmesi için transserebellar çap ölçülebilir. Serebellum, posterior fossa içerisinde serebral pedikülün arka kısmında lokalizedir. Serebellar hemisferler, serebellar vermis tarafından orta hatta birleşir. Serebellumun posterior kısımdaki konfigrasyonu ve boyutu birçok hastalık açısından ve gebelik yaşının belirlenmesinde önemli ipuçları sağlamaktadır.

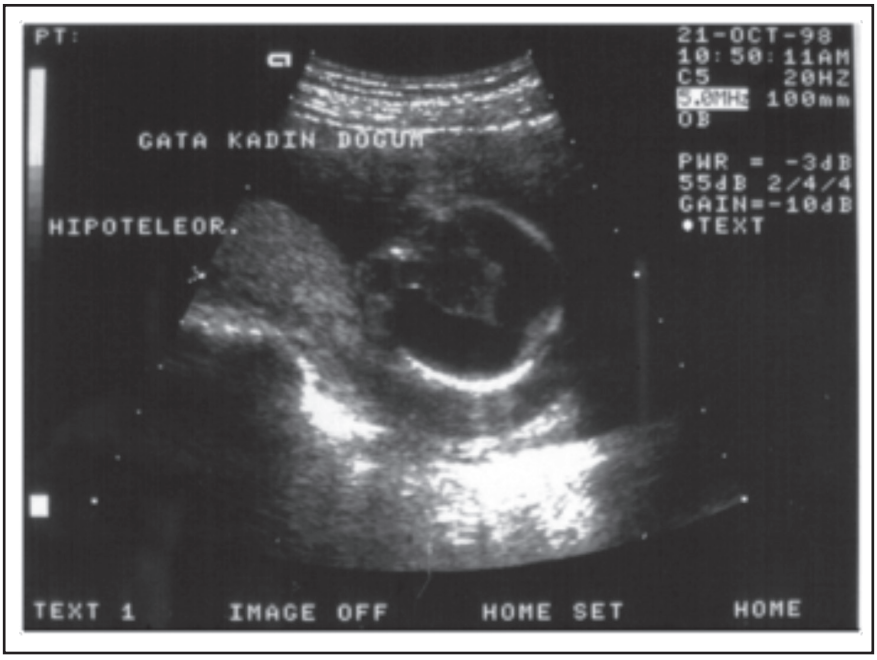
- Açık spina bifida olgularında serebellumda distorsiyon gözlenebilir. Banana Sign (Muz İşareti) ve lemon sign (limon işareti) Arnold Chiari Malformasyonunu tanımlamak için kullanılan terimdir. Bu durumda, nöral tüp defekti nedeniyle beyin arkaya doğru hernie olmakta, frontal içe çöküntü, limon belirtisini oluşturuken, serebellumun foramen magnuma doğru kayması da muz belirtisini oluşturmaktadır.

Sisterna Magna, serebellumun posterior kısmında yer alır ve posterior fossa olarak tanımlanmaktadır. Normalde sisterna magna 3-11 mm boyutlarında olup genellikle 5-6 mm genişliğe sahiptir. Ölçüm serebellumun vermisi ile oksipital kemiğin iç kısmı arasındaki mesafedir. Sisterna magnanın normal görünüme sahip olması özellikle açık spina bifidaların hemen hemen tümünü ekarte edilebilmesine olanak sağlar. Spina bifida açısından düşük riske sahip olan hastalarda, normal posterior fossanın görülmesi spina bifida olmadığını düşündürebilir. Küçük spina bifidaların veya spina bifidaya ait intrakranial bulguları olduğu durumlarda kolumna vertebralisin detaylı değerlendirilmesi yapılabilir.

- Sisterna magnanın genişlemesi, Dandy-Walker Malformayonu ve diğer posterior fossa anomalilerini düşündürmektedir. Bazen sisterna magna içerisinde, linear ekolar görülebilir. Bu ekojenik yapılar, falks serebelliye tutunan dural katlantılardır.
- Transserebellar kesitte, sisterna magnanın izlenmediği veya serebellumun dismorfik olup olmadığı değerlendirilmelidir. Vermis ile ilgili patolojiler (Vermian agenezis) ve oksipital kemik defektleri değerlendirilir.

Son olarak transorbital kesit alınarak, fetal orbitalar değerlendirilir. Transorbital kesitte, her iki fetal orbitanın ve aralarındaki mesafenin normal olduğu gösterilmelidir.

- Bu kesitte, anoftalmi (göz kürelerinin yokluğu), hipotelorizm (orbitalar arası mesafenin dar olması) ve hipertelorizm (orbitalar arası mesafenin geniş olması) olup olmadığı ortaya konabilir (Resim 10).



Resim 10. Hipotelorizm

- Hipotelorizm ve hipertelorizm tanısı için orbital mesafeyi gösteren nomogramlar kullanılabilir. Fakat normal interorbital mesafelerin geniş bir aralığa sahip olduğu akılda bulundurulmalıdır.

Mevcut 4 kesitteki görüntüleme yöntemi aksial planda elde edilmekte olup, gerekli olduğu durumda daha detaylı inceleme açısından sagittal ve koronal planlarda kullanılabilir. Midsagittal kesitte, serebellar vermis ve 4. ventrikülün bulunduğu posterior fossa ve kavum septum pellisudum üzerinde korpus kallosum görüntülenebilir. Ekstrakranial kitleler, Santral sinir sistemi anomalileri, iskelet sistemi patolojileri ve fetal ölüm kranium şeklinde distorsiyona neden olabilmektedir. İkinci trimesterda nuchal kalınlık ölçümüde özellikle anöploidi riskini belirlemede önemlidir. KSP, serebellum ve sisterna magnayı içeren kesitte 5 mm ve altındaki ölçümler normal olarak kabul edilir.

Fetal Yüzün Değerlendirilmesi

Fetal yüzün değerlendirilmesi için hem mid sagittal plan, hem koronal plan, hemde aksial plan kullanılmalıdır. Birinci trimesterden sonra fasial davranışları gösteren esneme, yutma ve göz hareketleri hem fetal anatomi hem de fetal iyilik hakkında bilgi sağlamaktadır.

Mid sagittal plan ile fetal yüz profili hakkında bilgi sağlanır iken, oblik/koronal planda dudak ve burun hakkında bilgi edinilebilir. Aksial planda ağız seviyesinde maksilla, dil ve farenks değerlendirilir (Resim 11).

- Makroglossi, persistan olarak büyük boyuttaki dilin ağız dışında yer almasıdır. Makroglossi, Beckwith-Wiedemann sendromu ve anöploidilerde görülebilir.

Ayrıca sagittal kesitte, fasial profil kesiti alındığında, frontal kemiğin konturu, burun, üst ve alt dudaklar ve çene değerlendirilir.

- Bu kesitte, anterior ensefalosel, frontal bossing, frontal çekiklik, mikrognati gibi anomaliler saptanabilir.

Resim 11. Normal Fetal Yüz

- Frontal bossing, iskelet sistemi displazilerinde görülürken, frontal çekiklik ise mikrosefalide görülür.
- Nazal kemik ise, midsagittal planda ekojenik cilt yüzeyine paralel ekojenik parlaklık olarak görülür. Gebelik haftasına göre nomogramları mevcut olup, kısalmış nazal kemik anöploidi açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Nazal kemik yokluğu, Down sendromlu olguların yaklaşık 1/3'ünde görülürken, Trizomi 18, 13 ve Turner sendromundada nazal kemik yokluğu görülebilmektedir.

Koronal kesitte, orbital çukur, parietal kemikler, etmoid kemikler, nazal septum, zigomatik kemik, maksilla ve mandibula değerlendirilir. Ayrıca bu planda, göz kapakları, göz küresi, lens ve hyaloid arter de değerlendirilebilir. Koronal ve aksial planlar birlikte kullanılarak dudak ve damaktaki yarıklıklar saptanabilir. Fakat özellikle sert damağın görüntülenmesi alveolar ve dile bağlı gölgelenme nedeni ile zor olabilir.

Kolumna Vertebralisin Değerlendirilmesi

Kolumna vertebralisin değerlendirilmesinde her 3 plan da kullanılmalıdır. En sık kullanılan plan longitüdinal plan olmakla birlikte akustik nedenlere bağlı olarak yeterli vizualizayon olmadığı durumlarda koronal ve aksial planlar kullanılabilir. Fakat ultrasonografi sırasında yanlış tanı koymamak için transducer vertebral elementlere dik doğrultuda olmalıdır. Servikal, torakal, lumbar ve sakral segment tümü ile incelenmelidir. Özellikle vertebral anomaliler ve sakral agenezis tanısında farklı kesitlerde dikkatli evaluasyon önemlidir. Koronal planda, laminalar seviyesinde tüm spinal kord gözlenir. Koronal ve sagittal planda sadece 2 ossifikasyon noktası görünür. Sagittal kesitte, spina servikal vertebradan sakruma doğru eğri şeklinde görülür. Normal fetal spine sakruma doğru giderek küçülen bir yapı gösterirken, servikal bölgeden kafa tabanına giderken genişleme gösterir. Spinanın çift çizgili görünümü "Tren Rayı" şekli olarak tanımlanabilir. Aksial planda ise 1 vertebral korpus ve 2 lamina posteriorda spinöz çıkıntı kapalı bir daire veya eşkenar bir üçgen yapısı oluşturur. Eğer pediküller U, C veya V şeklinde ise spinal defekti düşündürür. Ultrasonografi sırasında spinal kord üzerindeki cilt dokusunun bütünlüğü önemlidir. Cilt bütünlüğünü değerlendirmek için fetusun sırtının uterus duvarından ayrı olmasına dikkat etmelidir.

Toraksın Değerlendirilmesi

Toraks içerisinde akciğerler ve kalbin değerlendirilmesi bir çok konjenital anomali açısından önemlidir. Toraks değerlendirilirken hem sagittal hem de aksial planda değerlendirilmelidir. Akciğere ait kitlelerin saptanabilmesi için akciğer, boyut, yapı ve lokalizasyonu rutin olarak tanımlanmalıdır. Fetal akciğerler, sıvı dolu, solid homojen yapı olarak görünür. Fetal akciğerler, medialde kalp; lateralde kostalar ve inferiorda diyafragma ile çevrilidir. Kalp ise toraks içerisinde midline pozisyonda yer alır. Toraks içerisinde yer alan kitleler ve diafragma hernileri kalbin bu pozisyonunda değişikliğe neden olur. Ayrıca gebelik haftası ilerledikçe, fetal akciğer dokusu karaciğerden daha ekojenik görünüm gösterir.

Torakstaki kemik yapılar; kostalar, skapula ve klavikuladır. Rutin olarak tüm kostaları değerlendirmek pratik olmamakla birlikte osteogenezis imperfekta gibi hastalıklarda kostalarda fraktürler görülebilmektedir. Klavikulanın değerlendirilmesi, rutin ultrasonografik değerlendirmede bulunmamasına rağmen, klavikulanın ölçülmesi ve değerlendirilmesi gebelik yaşının değerlendirilmesi ve konjenital klavikular anomalilerin tespitinde bilgi sağlamaktadır. Ayrıca kısa klavikulanın anöploidi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Kalbin Değerlendirilmesi

İkinci trimesterde konjenital kalp hastalıklarının saptanmasını artırmak için temel ve genişletilmiş kalp muayenesi dizayn edilmiştir ((ISUOG, 2006). Fetal kalbin değerlendirilmesinde frame rate'i artırmak önemlidir. İlgili alan ekranın en az 1/3'ü ile 1/2'sini kapsamalıdır.

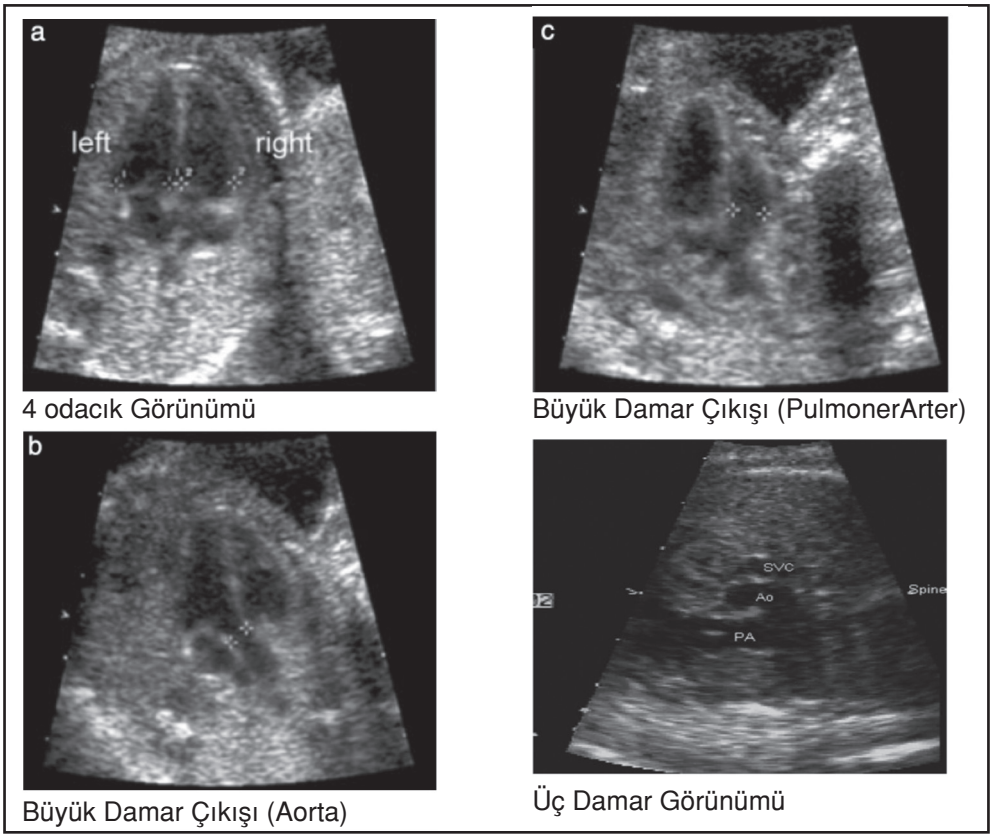
Temel Kardiak Muayenede, 4 odacık görünümü elde edilir. Fetal kalp atım sayısı regüler ve 120-160 atım/dakikadır. Situs anomalisi yoksa fetal kalp toraksın sol tarafında yer almalıdır. Fetal kalp fetusun sol tarafına doğru yaklaşık 45 ± 20□ deviyedir (Comstock, 1987). Genişletilmiş Temel Kardiak Muayene, dört odacık görünümüne ilave olarak aortik ve pulmoner çıkışları kapsamaktadır (Resim 12). Bu sayede Fallot tetralojisi, büyük arter transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül ve trunkus arteriosus gibi konotrunkal anomalilerin tanısı koymak olasıdır. Normal büyük damarlar boyut olarak birbirine yakındır ve birbirini çaprazlar. Buna ilave olarak anatomik ilişkileri ve birbirlerine göre boyutları açısından pulmoner arter, asendan aorta, ve sağ vena kava süperior evaluasyonu için katkı sağlayabilecek üç damar ve trakea görünümü kullanılabilir (Yagel ve ark.,2002) (Resim 12).

Dört odacık görünümü normal ise konjenital kalp hastalıklarının önemli kısmını ekarte etmiş oluruz. 4 odacık görünümünün elde edilirken bazı noktalar göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle toraksta aksial kesit alınmalıdır. Her iki tarafta tek bir kosta çifti bütün olarak izlenmelidir. Akciğerler şişik olmadığı için fetal kalp adultlara göre daha transverstir. Fetal kalbin apeksi sol anterior göğüs duvarına doğru seyreder. Sternuma yakın olan bölüm sağ ventrikül iken, sol atrium spinaya en yakın kısımdır. 4 odacık görünümü hem apikal hemde transverse olarak elde edilmelidir. Transverse yaklaşım ile myokardium, septum, kordo tendinea, her iki valv hareketi daha doğru şekilde değerlendirilebilir.

4 odacık görünümünde

Genel Olarak;

- Normal ritim ve hızda olmalıdır. (120-160 atım/dk)
- Kalp normal situs, aks ve pozisyonda olmalıdır.
- Kalp torasik alanın 1/3 ünü oluşturmalıdır.
- Kalbin büyük kısmı sol toraksta yer almalıdır.



Resim 12. Bazal ve Genişletilmiş Fetal Kalp Muayenesi

- 4 kalp odacığı görülmelidir.
- Perikardial efüzyon ve hipertrofi izlenmemelidir.

Atriumlar Seviyesinde;
- Atrial boyutlar yaklaşık birbirine eşit olmalıdır.
- Foramen ovale sol atriuma doğru açılmalıdır.
- Atrial septum primum mevcut olmalıdır.

Ventriküller Seviyesinde;
- Sağ ve Sol Ventrikülün varlığı gösterilmelidir. (Sağ ventrikül spinadan göğüs ön duvarına doğru uzanan hatta yer alır ve moderatör banda sahiptir)
- Ventriküller eşit boyutta olmalıdır. (Genellikle sağ ventrikül, duktus arteriosus aracılığı ile desendan aorta ve plasentaya pompaladığı için, sol ventrikülden biraz daha büyük olur)
- Ventriküler Septum intakt olmalıdır.

Atrio-Ventriküler Kapaklar Seviyesinde;

- Triküspit ve Mitral kapakların yerleşimi normal olmalı. Triküspit kapak apekse daha yakın ve daha aşağı yerleşimlidir. Her iki kapak diastol sırasında açılmalı ve sistol sırasında kapanmalıdır.
- Her iki AV Kapaklar açılmalı ve serbest olarak hareket etmelidir.

4 odacık görünümündeki anormallikler konjenital kalp hastalıklarına bağlı olabileceği gibi ekstrakardiak anomalilere de bağlı olabilir. Diafragma hernisi veya fetal akciğere ait kistik anomalilere bağlı olgularda mediastinal shift olması fetal kalbde deviasyona neden olabilmektedir. Kalbe ait patolojilerde ise AV septal defekt ve ventriküler hipoplazilerin tanısı bu kesitte konulabilmektedir.

Damar Çıkışlarının Değerlendirilmesi

Bu kesitte septo-aortik devamlılık, Büyük arterlerin çaprazlaşmasının mevcudiyeti ve çıkışlarda obstrüksyonun olup olmadığı değerlendirilmelidir.

- Septo-aortik devamlılığın izlenmediği durumlarda Fallot Tetralojisi, büyük arterlerde çaprazlaşmanın izlenmediği durumlarda büyük arter transpozisyonu akla gelmelidir.

Abdomenin Değerlendirilmesi

İntraabdominal değerlendirmede en önemli kısmı gastrointestinal sistem oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistemin başlangıcı intraabdominal bölgede olmamakla birlikte büyük kısmını intraabdominal bölge oluşturur. Özefagus, mide, ince ve kalın bağırsaktan oluşur. Standart değerlendirmede sadece midenin görüntülenmesi ve dökümantasyonu bulunmaktadır. Mide 11nci haftadan itibaren görüntülenebilmekle birlikte 16 hafta ve sonrasında mutlaka tam olarak görüntülenmelidir. Midenin görüntülenemediği durumda tekrar değerlendirme önemlidir. Fizyolojik olarak midenin yeni boşaldığı durumda vizualize edilemeyebilir.

- Tekrarlayan değerlendirmede mide izlenmiyor ise, en sık neden komplet özefagial atrezidir. Bu durumda özefagustan mideye amniotik sıvı pasajı bloke olmuştur. Ezefagial atrezilerin sadece %10'u komplet olup geri kalan büyük bölümünde trakea ile fistülü olduğu ve bu durumda midenin görülebileceği unutulmamalıdır. Midenin intraabdominal olarak izlenmediği diğer durum ise, diafragma hernisidir. Mide bu durumda intratorasik yerleşim gösterebilir.

Karaciğer üst abdomenin çoğunu kapsamaktadır. Sol karaciğer boyutu, oksijenize kanın büyük kısmının bu lob aracılığı ile geçtiği için, sağ lobdan daha büyüktür. Glukozun ana depo yeri olan karaciğer gelişme geriliklerine çok duyarlıdır. Bu nedenle AÇ ölçümü karaciğer boyutunu indirekt olarak göstermektedir. Fetal safra kesesi, sağ üst abdomende yer alır ve koni şekillidir. Sol portal venin hemen altında yerleşimli olup bazen karıştırılabilir. Sol portal ven midline bir yapı olup, tubuler şekillidir. Umbili-

kal kord insersiyon yerine doğru seyir gösterir. Fetal dalak transverse kesitte, midenin sol posterior kısmında yer alır. Sensitize gebeliklerde artmış kan akımına bağlı olarak dalakta genişlemelerinin tespit edilmesinde ve duplikasyon defektleri gibi dalak anomalilerinde fetal dalak değerlendirmesi yapılabilir. Midtrimester sonrası ince bağırsak ve kolon lokalizasyon ve görünümleri ile birbirinden ayrılabilir. İncebağırsak daha çok santral lokalizasyon göstermekte olup, peristaltizm gösterebilir. Kolon ise daha çok periferal yerleşimli olup, tipik olarak mekonyum içerir. Preterm fetuslarda boyutu 20 mm ye kadar ulaşabilir. Termde daha büyük boyuta ulaşabilir.

Diğer intrabdominal değerlendirme üriner sistem değerlendirmesidir. Üriner sistem, böbrek, üreter ve mesaneden oluşmaktadır. Böbrekler her iki vertebraların komşuluğunda 13 ncü haftadan itibaren görülür. Böbreklerin değerlendirilmesinde aksial kesitte renal seviyede değerlendirme ve sagittal kesit kullanılabilir. Normal renal pelvis böbreklerin orta kısmında hipoekoik olarak görülür. Sagittal kesitte elipsoid yapıda transverse kesitte sirküler şekilde görünür. 3'ncü trimesterde renal anatomi daha belirgin hale gelir. Renal piramidler, korteks, medulla daha net olarak görüntülenebilir. Özellikle renal malformasyon durumlarında, renal uzunluk, genişlik, kalınlık ve volüm önemlidir.

Fetal adrenal bezler genellikle transverse planda böbreklerin hemen üzerinde gözlenir. Adrenal bezler, merkezi hiperekojen çevresi hipoekoik görünümdedir. Adrenal bezler normalde gebelikte büyük boyuttadır. Adrenal bezin şekli böbreklere benzediği için renal agenesis olgularında, adrenal bez böbrek ile karıştırılabilir. Doppler ultrasonografi ile renal arterlerin vizualizasyonu renal agenezis in ekartasyonunda yararlı olabilir. Normalde fetal üreter çapı çok küçüktür (1 mm). Ancak üreterlerin dilate olduğu durumlarda görülebilir.

Fetal mesane pelviste orta hatta lokalizedir. Renal fonksiyonların bir göstergesi olan mesane normalde tüm normal fetuslarda vizualize edilmelidir. Fetus normalde saatte en az 1 kere idrar yapmaktadır. Bu nedenle eğer mesaneyi boş görüyorsak, mesanenin değerlendirmesini tekrar yapmalıyız. Eğer mesaneyi dolu ise, en az 1 böbreğin fonksiyonel olduğunu gösterir. Polihidramnios olgularında mesane boyutunda artış olabilir.

- Eğer renal pelvis çapı 20nci gebelik haftasından önce 5 mm'den; 20-30 ncu gebelik haftası arasında 8 mm'den; ve 30'ncu gebelik haftasından sonra 10 mm den fazla saptanırsa anormal olarak kabul edilir.
- Pyelektazi, persistan bilateral mild renal pelvis dilatasyonu olarak tanımlanır. Özellikle anöploidiler ile ilişkilidir.

Abdominal değerlendirmenin başında öncelikle abdominal organların situsu belirlenmelidir. Fetal mide sol tarafta yerleşmiş olmalıdır. En iyi fetal abdominal değerlendirme aksial kesitte yapılmaktadır. Gerekli olduğu durumlarda diğer kesitlerde kullanılmalıdır. Aksial kesitteki değerlendirmeler, mide, kord insersiyon, böbrek ve mesane seviyelerinde yapılabilir. En sık fetal abdominal çevre (AÇ) ölçümünün yapıldığı mide

seviyesindeki aksial kesit kullanılmaktadır. Bu kesitte; anteriorda umbilikal venin intrahepatik kısmı; solda mide; posteriorda spina ve abdomial aortanın transverse kesiti elde edilir. Safra kesesi karaciğerin sağ kısmında armutsu şekilli hipoekoik yapı olarak, bağırsaklar ise alt abdominal bölgede ekojenik yapı olarak görülür.

Transaksial kesitte umbilikal kord insersiyon seviyesinde karın ön duvarı intakt olmalıdır. Gastroşizis ve omfalosel gibi durumlarda bu bütünlük bozulmaktadır. İntraabdominal anormal sıvı birikimi not edilmelidir. Sağ üst kadranda safra kesesi izlenmelidir. İntraabdominal kistik yapıların varlığı belirtilmelidir.

Transsagittal kesitte ise özellikle toraks ile abdominal kavitenin ilişkisi ve diafragma değerlendirilir. Diafragma abdomen ve toraksı ayıran hipoekoik kurve'lü bir yapı olarak izlenir. Yine sagittal kesitte ve gerektiğinde aksial planıda kullanarak umbilikal kord ve abdominal duvar ilişkisi değerlendirilir.

- İntraabdominal sıvı koleksiyonu (Asit) olup olmadığı teyit edilmelidir. Özellikle anemi, enfeksiyon, kalp yetmezliği ve konjenital anomalilerde asit meydana gelebilir.
- Midenin anormal genişlemesi durumu ise mideden sonraki herhangi bir noktada obstrüksyon (Duodenal atrezi) veya artmış amniotik sıvı emilimini (Diabeteik gebelikler) düşündürebilir.
- Hiperekojen bağırsak, fetal bağırsağın kemik ekojenitesinden daha fazla ekojeniteye sahip olmasıdır. Anöploidi ve neonatal patolojiler açısından artmış risk oluşturur.

Ekstremitelerin Değerlendirilmesi

Ekstermitelerin değerlendirilmesinde ultrasonografik olarak büyütme yaparak değerlendirme önemlidir. Sistematik yaklaşım ile her iki üst ekstremite ve eller ile birlikte, her iki alt ekstremite ve ayakların mevcudiyeti doğrulanmalıdır (Holder-Espinasse ve ark.,2004). Rutin ikinci trimester taramada zorunlu olmamak ile birlikte parmaklar sayılabilir. Ama mutlaka ekstremite varlığının yanında ekstremite hareketlerinin mevcudiyetide değerlendirilmelidir.

- Özellikle Artrogripozis olgularında ekstremite hareketleri izlenmemektedir.

Uzun kemiklerin ölçümü fetal yaş ve büyüme ile ilgili bilgi sağlamasının yanında iskelet sistemi displazileri ve konjenital malformasyonlar hakkında da bize bilgi sağlamaktadır. Gebelik haftalarına göre nomogramlar oluşturulmuştur.

- Kısa Femur ve Humerus anöploidi için artmış risk oluşturmaktadır.
- Kemiklerde bowing, kırık veya demineralizasyon iskelet sistemi displazilerinde görülebilmektedir.

Üst ekstremite kemikleri, humerus, dirsek, radius, ulna ve el kemikleri görüntülenebilir. Ellerin açılıp kapandığını görünüyorsa normaldir. El hareketleri, fetal tonusun göstergesidir. Özellikle el ve ayakların değerlendirilmesi için amniotik sıvı düzeyide optimal olmalıdır.

- Eğer clenched hand görünümü var ise trizomi 18 gibi kromozomal bozukluklar akılda tutulmalıdır.

Üst ekstremitenin değerlendirilmesine benzer şekilde alt ekstremitede değerlendirilir. Distal femoral epifiz diz içerisindeki kıkırdak içerisinde görülür. Bu bulgu gebelik haftasının 33-35 haftanın üzerinde olduğunu gösterir. Proksimal tıbial epifiz ise 35nci haftadan sonra görülür. Tıbia medial, fibula ise lateral yerleşim gösterir. Tıbia, fibulaya göre daha geniş yapıdadır. Ayak bileği, topuk ve ayak alt ekstremitenin en distal kısmını oluşturur.

- Persistan ve anormal ayak bileği fleksiyonu varsa clubfoot'tan şüphelenilmelidir. Parmak sayısındaki fazlalıklar ve overlapping finger gibi durumlar not edilmelidir.

Dış Genital Organların Değerlendirilmesi

Cinsiyetin dökümante edilmesi, rutin ultrasonografik değerlendirmede medikal açıdan zorunlu değildir. Daha öncede bahsedildiği gibi cinsiyet ile ilişkili hastalıklar açısından risk faktörüne sahip fetuslarda (aquaduktal stenosis ve hemofili) ve çoğul gebeliklerde (Koryonisite tayini) önemli olabilir.

İkinci trimesterda, dişi genitalia transverse planda görülebilir. Femur ve labialar mesanenin ön kısmında identifiye edilir. Femura paralel pozisyonda elde edilen görüntüde ise genitalia romboid şeklinde görülür. Maternal hormonların etkisi ile labialar ödematöz ve şişkin halde görünebilir. Bu normal bulgu skrotum ile karıştırılmamalıdır. Skrotum ve penis hem sagittal hemde koronal planda görüntülenebilir. Skrotal kese skrotal septum ve testisten oluşmaktadır. Bazen benign bir bulgu olarak testislerin etrafında sıvı birikimi (Hidrosel) olabilir.

Plasentanın Değerlendirilmesi

Plasental değerlendirme sırasında lokalizasyonu, internal servikal os ile ilişkisi ve görünümü tanımlanmalıdır. Genellikle ikinci trimesterda transabdominal ultrasonografiyle alt plasental uç ve internal servikal os arasındaki ilişki görülebilse de, plasenta previa tanısının konulabilmesi için üçüncü trimesterde ultrasonografi ile tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (Bhide ve Thilaganathan, 2004; RCOG, 2005). Fakat, plasenta previa tanısında transvajinal ultrasonografi, transabdominal yaklaşıma göre daha güvenlidir.

- Plasenta previa olguları ve uterin cerrahi hikayesi olan hastalar, plasenta insersiyon anomalisi (akreta, inkreta, perkreta) açısından riske sahiptir. Bu olgularda, plasentada arteriel ve mikst akım gösteren multiple irregüler plasental lakünler oldukça sensitivdir (Finberg ve Williams, 1992; Comstock ve ark.,2004). Uterin duvar mesane duvarı arasındaki anormal görünüm akreta için oldukça spesifik olmasına karşın her olguda görülmemektedir. Anterior plasenta ve uterus duvarı arasındaki ekolusent boşluğun kaybı ise plasenta akreta için ne sensitiv ne de spesifik bir bulgudur.
- Plasentada görülebilecek diğer anormal bulgular ise, hemoraji, multiple kistler (Triploidi olgularında) ve plasental kitleler (Korioanjioma olgularında) dir.

Üçüncü Trimestirde Fetal Ultrasonografik Değerlendirme

Genellikle birinci ve ikinci trimesterda fetal anomalilerin önemli kısmının tanısı konmuş olmaktadır. Fakat ilk 2 tarama döneminde ultrasonografik olarak anomali saptanmamış olması fetal anomali olmadığı anlamına gelmemektedir. Bazı anomaliler gerçek anlamda geç dönemde ortaya çıkmasına bağlı olarak, bazı anomaliler ise erken gebelik döneminde tanı koymadaki güçlüğe bağlı olarak (fetusun pozisyonu, boyutu ve ultrasonun rezolüsyonu) üçüncü trimestrda tanısı konulabilmektedir. Ayrıca, enfeksiyon gibi bazı gelişimsel süreci etkileyen olayların gebeliğin geç dönemide ortaya çıkmasına bağlı olarakta üçüncü trimesterda görülebilir. 11-14'ncü gebelik haftasında anomalilerin yaklaşık % 40'ının tanısı konulmakta iken, % 35'i ikinci trimesterda, % 15'inin tanısı ise üçüncü trimesterda konulabilmektedir. Yaklaşık % 10 civarında olgunun tanısı ise postpartum döneme kalmaktadır. Üçüncü trimesterde tanısı konan fetal anomaliler tablo 4'te özetlenmiştir (Manegold ve ark.,2011).

Tablo 4 **Üçüncü Trimesterde Tanısı Konan Fetal Anomaliler**

Organ - Sistem	n	Gerçek Geç Başlangıçlı Anomaliler	Erken Taramada Belirgin Olmayan Anomaliler
Ürogenital Sistem	18	• Hidronefroz (12) • Displastik Böbrek (3)	• Unilateral Renal Agenezi (2) • Pelvik Böbrek (1)
Kalp	9	• İnfantil Arterial Kalsifikasyon (1) • Mid Pulmoner Stenozis (1)	• Küçük VSD (7)
GİS	6	• Pilor Stenozu (1) • Fonksiyonel Diafragmatik Herni (1) • Splenik Kist (1) • Nöroblastoma (1) • Mekonyum Peritoniti (1) • İntraabdomianl Kist (1)	
SSS	4	• Hidrosefali (2)	• Küçük Spina Bifida (1) • Korpus Kallosum agenezisi (1)
İskelet Sistemi	1	• Akondroplazi (1)	
Anormal Karyotip	1	• Hidrotoraks (Trizomi 21)	
Diğerleri	5	• Ovarian Kist (2) • Hemanjioma (1) • Fetal Hidrops (2)	
Toplam	44	28	16

Kaynaklar

Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE (2010) Role of first trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. J Ultrasound Med, 29: 1445–1452.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2012). Guidelines for perinatal care. 7th ed. Elk Grove Village (IL): AAP; Washington, DC, p. 109-110.

Bhide A ve Thilaganathan B (2004) Recent advances in the management of placenta previa. Curr Opin Obstet Gynecol, 16: 447 – 451.

Cedergren M ve Selbing A (2006) Detection of fetal structural abnormalities by an 11–14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. Acta Obstet Gynecol Scand, 85: 912–915.

Chatzipapas IK, Whitlow BJ, Economides DL (1999) The 'Mickey Mouse' sign and the diagnosis of anencephaly in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 13:196

Chen M, Lee CP, Lam YH ve ark (2008) Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol, 31: 136–146.

Comstock CH (1987) Normal fetal heart axis and position. Obstet Gynecol,70: 255–259.

Comstock CH, Love JJ Jr, Bronsteen RA ve ark (2004) Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 190: 1135 – 1140.

DeVore GR (2002) First-trimester fetal echocardiography:is the future now? Ultrasound Obstet Gynecol, 20: 6–8.

Finberg HJ ve Williams JW (1992) Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. J Ultrasound Med, 11: 333–343.

Fisher J. (2011) First-trimester screening: dealing with the fall-out. Prenat Diagn, 31: 46–49.

Fong KW, Toi A, Salem S ve ark (2004) Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. Radiographics, 24: 157–174.

Holder-Espinasse M, Devisme L, Thomas D ve ark (2004). Pre and postnatal diagnosis of limb anomalies: a series of 107 cases. Am J Med Genet A, 124A: 417 – 422.

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)(2006). Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. Ultrasound Obstet Gynecol, 27: 107–113.

Kalousek DK ve Lau AE (1992). Development of embryo, fetus and placenta. In Dimmick JE, Kalousek DK, (Eds) Development Pathology of The Embryo and Fetus. New York, JB Lippincot Co, 1-25.

Liu IF, Chang CH, Yu CH ve ark (2005) Prenatal diagnosis of fetal acrania using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Med Biol 31:175

Malone FD, Ball RH, Nyberg DA ve ark (2005) FASTER Trial Research Consortium. First-trimester septated cystic hygroma: Prevalence, natural history, and pediatric outcome. Obstet Gynecol 106:288

Manegold G, Tercanli S, Struben H ve ark (2011) Is a routine ultrasound in the third trimester justified? Additional fetal anomalies diagnosed after two previous unremarkable ultrasound examinations. Ultraschall Med, 32(4):381-6.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(2017) Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman .www.pathways.nice.org.uk

Pajkrt E ve Jauniaux E (2005)First-trimester diagnosis of conjoined twins. Prenat Diagn 25:820

Rossi AC ve Prefumo F (2013) Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. Obstet Gynecol,122(6):1160-7.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2005). Guideline No. 27. Placenta Praevia and Placenta Praevia Accreta: Diagnosis and Management. RCOG: London, October

Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M ve ark (2006) Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. BJOG, 113: 664–674.

Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V ve ark (2011) ISUOG Clinical Standards Committee Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol, 37(1):116-26.

Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM ve ark (2013) ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol, 41(1):102-13.

Sepulveda W, Dezerega V, Be C (2004) First-trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly: Value of the "butterfly" sign. J Ultrasound Med 23:761.

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2015) Clinical Practice Guidelines for Prenatal Laboratory Screening and Testing Online resources and information for patient care resources can be found at www.pregnancy.sogc.ca.

Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T ve ark (2011) Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. Prenat Diagn, 31: 90–102.

Timor-Tritsch IE, Fuchs KM, Monteagudo A ve ark (2009) Performing a fetal anatomy scan at the time of first-trimester screening. Obstet Gynecol, 113: 402–407.

van Zalen-Sprock RM, Vugt JM, van Geijn HP (1997) First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. Prenat Diagn, 17: 511–518.

Ville Y (2008) 'Ceci n'est pas une echographie': a plea for quality assessment in prenatal ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol, 31: 1 – 5.

Vural F ve Vural B (2005) First trimester diagnosis of dicephalic parapagus conjoined twins via transvaginal ultrasonography. J Clin Ultrasound 33:364.

Yagel S, Arbel R, Anteby EY ve ark (2002) The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. Ultrasound Obstet Gynecol, 20: 340–345.

Yagel S, Cohen SM, Messing B (2007) First and early second trimester fetal heart screening. Curr Opin Obstet Gynecol, 19: 183 – 190.

Bölüm 12

FETAL KALP TARAMASI

Prof. Dr. Funda Öztunç

Fetal Kalp Taraması Neden Yapılmalıdır

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), en sık rastlanan ve yaklaşık 1000 canlı doğumda 6-8 gibi yüksek bir insidansa sahip, konjenital anomalilerdir (ISUOG, 2013). Konjenital kalp anomalilerinde perinatal mortalite ve morbidite yüksektir. İnfant ölümlerinin de en sık nedeni kalp anomalileridir (Sharland, 2010). Prenatal dönemde tanı alan kalp hastalıklarının yaklaşık % 50'si majör anomalilerdir, uzun dönemde önemli mortbidite ve mortalite riski taşımaktadır (Sharland, 2010). Konjenital kalp anomalilerinin prenatal tanısı, bazılarında intrauterin tedavi olanaklarına, daha çoğunlukla da, uygun postnatal bakım ve cerrahi zamanlamasına olanak sağlar. Holland ve ark (2015) yaptıkları meta-analiz sonucunda, kritik konjenital kap hastalıklarında prenatal tanının yenidoğan dönemindeki preoperatif survival'ı arttırdığını gösterdiler. Dolayısıyla, fetal kalp anomalilerinin prenatal tanısı son derece önemlidir.

Endikasyonları

Anneye ait endikasyonlar
Autoimmune antikor varlığı: Anti-Ro (SSA)/anti-La (SSB)
Familial kalıtsal hastalıklar: 22q11.2 deletion sendromu
Metabolik hastalikar: diabetes mellitus, phenylketonuria
Teratojene maruz kalma: Vitamin A, lithium, antikonvülsan, alkol gibi

Fetusa ait endikasyonlar
Anormal kardiyak inceleme
Fetusun birinci derece akrabalarında konjenital kalp hastalığı varlığı
Anormal kalp hızı/ritmi
Fetal kromozom anomalisi
Ekstrakardiyak anomali
Hidrops fetalis
Artmış ense kalınlığı
Monokorionik ikiz

Zamanlama

Fetal kalp taraması genellikle gebeliğin 18-22 haftalarında yapılmaktadır (ISUOG, 2013; AIUM, 2013). Son yıllarda 11-14 gebelik haftaları arasında erken fetal kalp anomalisi taraması üzerinde de durulmaktadır. Rasiah ve ark (2006) sistematik literatür değerlendirmesi sonucunda, majör konjenital kalp hastalıklarının birinci trimesterde de saptanabileceğini gösterdiler. Özellikle ense kalınlığı artması nedeniyle yapılan incelemelerin 11-14 haftada yapılması tercih edilmektedir (Clur ve ark, 2009; Holland ve ark.,2015). Birçok otör son yıllarda düşük riskli gebeliklerde bile, tranvaginal /transabdominal olarak erken dönemde incelemeyi önermiş ve böylece KKH'lıklarının prenatal tanısının önemli oranda artacağını ileri sürmüşlerdir (Yagel ve ark.,2007; Orlandi ve ark., 2014; Hutha, 2016). Rogers ve ark (2013) gebeliğin 13-14 haftalarından itibaren ileri görüntüleme yöntemleri olan 3/4 boyutlu ekokardiyografi ile, erken dönemde kardiyak anomali tanısı konabildiğini, bu tekniklerin fetal girişimsel işlemlere rehberlik edebileceğini, ve böylece prognozun daha iyi olabileceğini bildirmektedir.

Kardiyak Anomalilerde Prognoz Belirleme

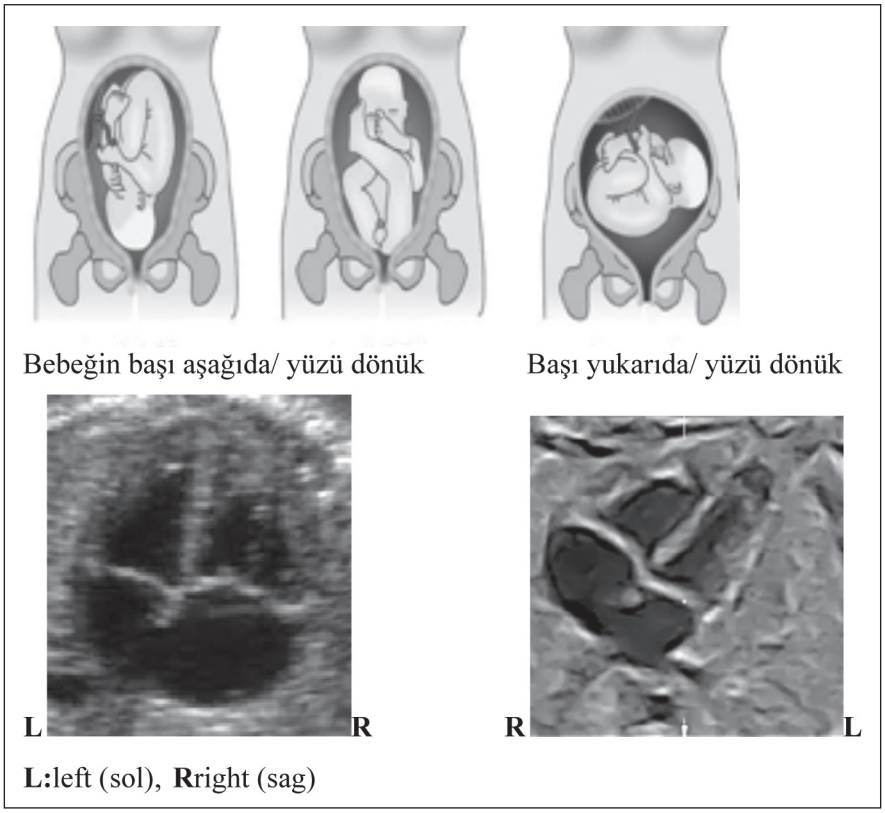
Yifei ve ark (2015) hidrops, kardiyomegali, anormal miyokard fonksiyonları, kardiyak output dağılımı, anormal venöz Doppler gibi ultrasonografi ölçütleri kullanarak yaptıkları meta analiz sonucunda, kardiovasküler profil skorun hesaplanmasının kötü prognozu belirlemede güvenilir bir ölçüm olduğunu gösterdiler. Skor 6 ise kötü prognoz belirtisi, 7 in altında ise irrevesible kardiyak disfonksiyon olmadan derhal tedavi gerektiği, 8 in altında ise hastanın dikkatle izlenmesi gerektiğini öne sürdüler (Yifei ve ark, 2015). DeVore ve ark (2017), düşük risk grubunda olan gebelerde, kardiyak anomali taramasında, 4 boşluk kesitte hesaplanan fetal kardiyak alanın 95 persentil üzerinde olmasının kardiyak anomali saptamada pratik bir tarama yöntemi olduğunu bildirdiler.

Metodoloji

Rutin kalp taramasında 2 Boyutlu/renkli Doppler/M-mode ekokardiyokardiyografi teknikleri uygulanır. Böylece kardiyak anatomi ve fonksiyonlar değerlendirilir.

Fetal kalp taramasında önerilen metodoloji aşağıda özetlendi (Rajiah ve ark., 2011; ISUOG, 2013; AIUM, 2013; Lee ve Wo, 2013);

- İncelemeye öncelikle fetusun pozisyonuna, başın ve vertebranın yerleşimine (aşağı, yukarı, oblik, ön,arka, yan dönmüş) göre sağ sol taraf kararı verilerek başlanır. Böylece 4 Boşluk kesitinde, kalbin sol hemitoraksta mı yerleştiği apeksin sola doğru mu olduğu, sol kalp boşluklarının solda mı olduğuna karar verilir *(Şekil 1)*.
- Sağ sol taraf kararı verildikten sonra, her iki yanda birer kosta *açılacak ve* vertebra görüntülecek şekilde abdomenden başlayıp yukarı doğru farklı sevilerde transvers kesitler alınarak *işleme devam edilir (Şekil 2)*.

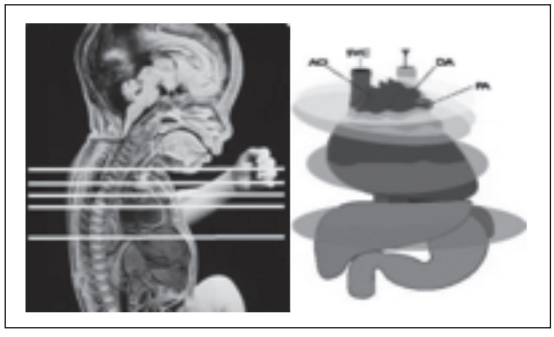


Şekil 1. Fetus pozisyonun belirlenmesi

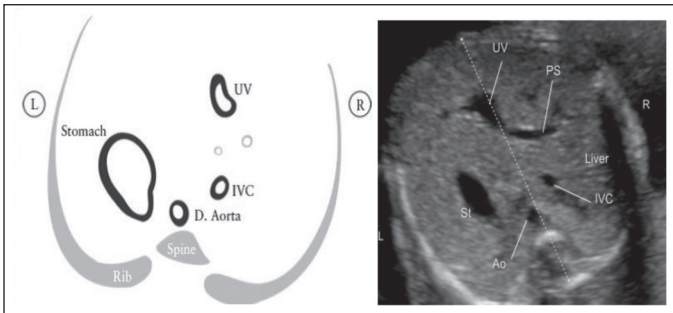
Transvers Kesitler

Transvers Kesit 1 (Şekil 3)

Abdominal seviyede alınan transvers kesitte abdominal situs solitus midenin solda, karaciğerin sağda olmasıdır. Abdominal situs inversusta ise bunun tam tersi bir yerleşim



Şekil 2. Transvers kesitler



D. aorta: desendan aorta, Stomach: mide, IVC: inferior vena kava, UV: umblikal ven

Şekil 3. Baş aşağıda, yüz dönük abdominal transvers kesit 1

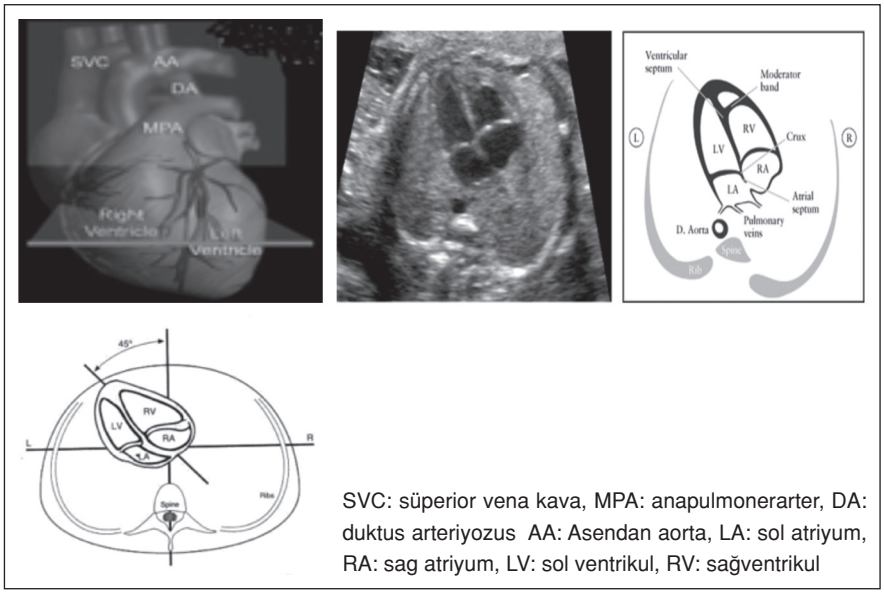
söz konusudur (mide sağda, karaciğer solda). İzomerik hastalarda karaciğer orta hatta dek uzanabilir, polispleni veya aspleni olabilir. Atriyal situsun değerlendirilmesinde atriyum apendajlarını görüntülemek her zaman olası olmadığından aorta ve inferior vena kavanın (IVK) birlerine göre yerleşimi ile karar verilir. Atriyal situs solitusta aorta vertebranın solunda IVK aortanın daha sağında ve önündedir. İnversusus'da aorta sağda IVK daha soldadır. İzomerik hastalarda ise bu lateralizasyon bozulmuştur. Aorta vertebranın önünde, sağında veya solunda olabilir. Sağ atriyal izomerizmde IVK mevcuttur ve genellikle inen aorta ile aynı taraftadır. Sol atriyal izomerizim de ise IVK'nln hepatik bölümü görüntülenemez (hepatik interruption) ve aortanın arkasında azigoz devamlılığı izlenır.

Transvers Kesit 2; Dört boşluk (4 B) kesiti (Şekil 4a,b)

Toraks seviyesinde alınan transvers kesitte pek çok bilgi edinilir. Öncelikle kalbin duruşuna ve aksına karar verilir. Vertebra-sternum arasına çekilen düz çizgiye göre kalp sol hemitoraksta yaklaşık 45'lik açı yaparak yerleşir: 45±20 (22-75 derece); daha sağa kayması mezokardi veya dekstrokardi daha sola kayması ileri levokardi olarak adlandırılır. Fetal kalp alan olarak toraks alanının yaklaşık 1/3'ünü işgal eder. Kardiak alan/toraks alanı: 0.25-0.35 olmalıdır: bunun üzerinde olması kardiyomegali olarak nitelendirilir.

4 boşluk transvers kesitte incelenmesi gerekenler:

- Kalp sol hemitorksta yerleşmeli ve sol kalp boşlukları solda, sağ boşluklar sağda olmalı
- Kardiyak aks 45 derecelik açı ile sola doğru olmalı
- Kalbin toraks alanının 1/3'ünü isgal etmeli
- *İnen* aorta vertebranın önünde ve solunda sol atriyum arkasında yerleşmeli
- Sağ ve sol taraf kalp boşluklarının boyutları (ikinci trimesterde simetrik, üçüncü trimesterde sağ>sol) değerlendirilmeli



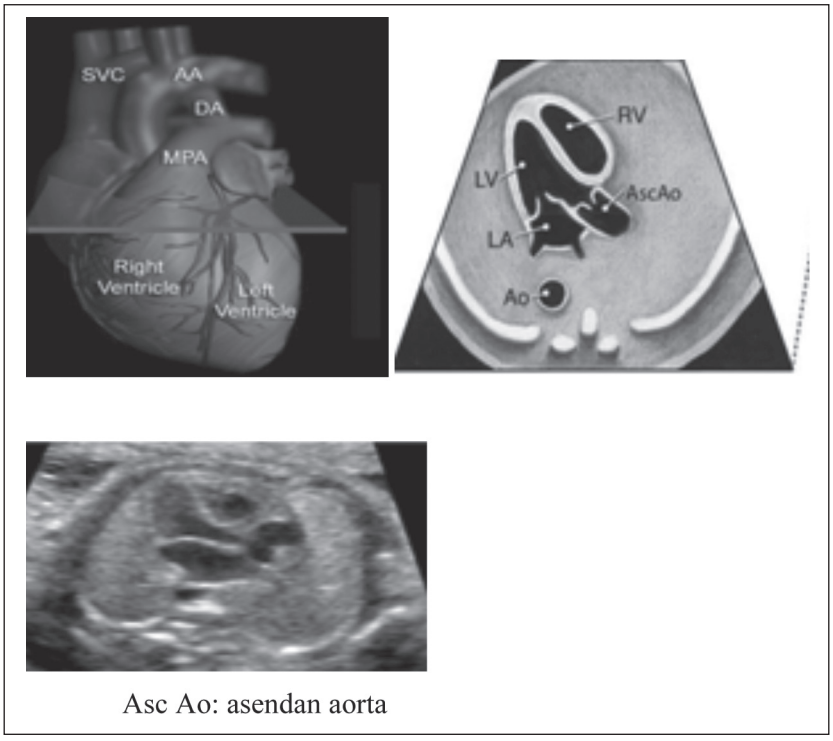
SVC: süperior vena kava, MPA: anapulmonerarter, DA: duktus arteriyozus AA: Asendan aorta, LA: sol atriyum, RA: sag atriyum, LV: sol ventrikul, RV: sağventrikul

Şekil 4. a: Transvers kesit 2-Dört odacık görüntüsü. **b:** Kalbin aksı

- Atriyal septum primum görülmeli
- İnterventriküler septum intakt olmalı
- Kardiyak crux intakt olmalı
- Flep foramen ovale sol atriyum içine uzanmalı
- Pulmoner venlerin sol atriyuma açıldığından emin olunmalı
- Atriyoventriküler kapak morfolojisi ve yerleşimi: Tiküspit kapak mitrale göre daha aşağıya yerleşmeli, kordası septuma yapışmalı, mitral kapak kordaları sol ventrikül serbest duvarına yapışmalı
- Atriyoventriküler kapakların serbestçe açıldığı izlenmeli
- Atriyoventriküler ilişkiye karar verilmeli: Sol atriyum- sol ventrikül ile, sağ atriyum- sağ ventrikül ile ilişkili olmalı: AV konkordans
- Sağ ventrikülde moderatör bant görülmeli
- Apeksi oluşturan sol ventrikül olmalı
- Kardiyak ritm düzenli olmalı
- Perikardiyal effüzyon olmamalıdır

4 Boşluk kesitte saptanabilen anomaliler:
Kardiyak asimetri, hipoplazik ventriküller, atriyo ventriküler septal defekt (avsd), ventriküler septal defek (vsd), atriyoventriküler kapak hipoplazi/atrezisi/, *çift girişli* ventrikül, tek ventrikül, perikardiyal effüzyon, anormal pulmonervenöz *dönüş* ve aritmiler.

Hipoplastik sol kalp, hipoplastik sağ kalp, avsd, tek ventrikül, atriyoventriküler kapak patolojileri, geniş vsd, ciddi aort koarktasyonu, situs anomalileri ve kardiyak



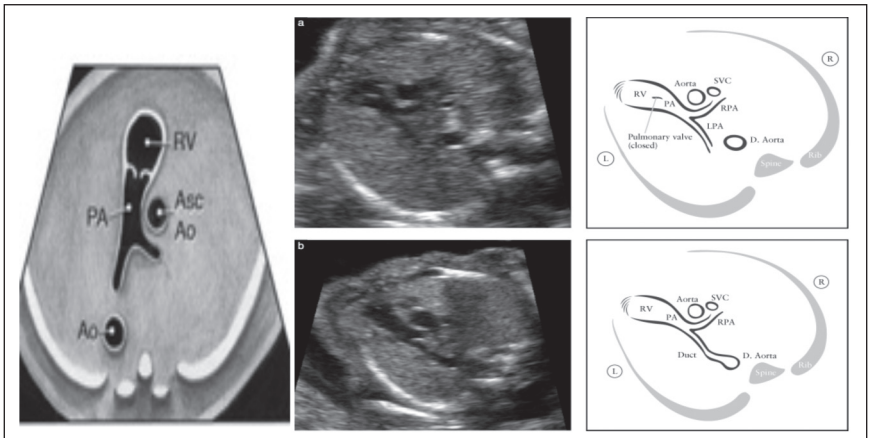
Şekil 5. Transvers kesit 3, Sol ventrikül çıkış yolu (Beş boşluk kesiti)

tümörler dört boşluk kesitinde kolayca tanınabilir. Fallot tetralojisi, çift çıkışlı sağ ventrikül, büyük damarların transpozisyonu, küçük vsd, küçük asd, hafif semilunar kapak stenozları ve hafif aort koaktasyonlarında dört boşluk kesiti normaldir.

Transvers kesit 3; Sol ventrikül çıkış yolu (Beş boşluk kesiti) (Şekil 5)
Bu kesitte aortun sol ventrikülden çıktığı, aort kapağı hareketleri, anülüs çapı, assendan aorta genişliği, subaortik/perimembranöz vsd varlığı, mitral aortik devamlılık olup olmadığı değerlendirilir.

Transver kesit 4: Sağ ventrikül çıkış yolu (Şekil 6)
Bu kesitte sağ ventrikülden *çıkan* damarın pulmoner arter olduğu (bifurkasyonun sol ve sağ pulmoner arterin gösterilmesiyle), pulmoner kapak yapısı ve hareketleri, anülüs çapı, pulmoner arterin asendana ortanın solunda yerleştiği, duktus arteriosus-inen aorta ilişkisi gösterilir. Ayrıca çıkış yollarını gösterirken büyük damarlarının birbirini çaprazlayarak çıktığından, parelel olmadıklarından emin olmak gerekir.

Çıkış yollarında saptanan anomaliler;
Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi (vsd ile birlikte/vsd olmadan), pulmoner kapak yokluğu, trunkus arteriyozus, çift çıkışlı sağ ventrikül, büyük damarların transpozisyonu



PA: pulmoner arter, LPA: sol pulmoner arter, RPA: sag pulmoner arter, Duct: duktus

Şekil 6. Transver kesit 4: Sağ ventrikül çıkış yolu

(d-TGA), "corrected" TGA (c-TGA), pulmoner stenoz, aortik stenoz ve aort/pulmoner arter hipoplazisi saptanabilir.

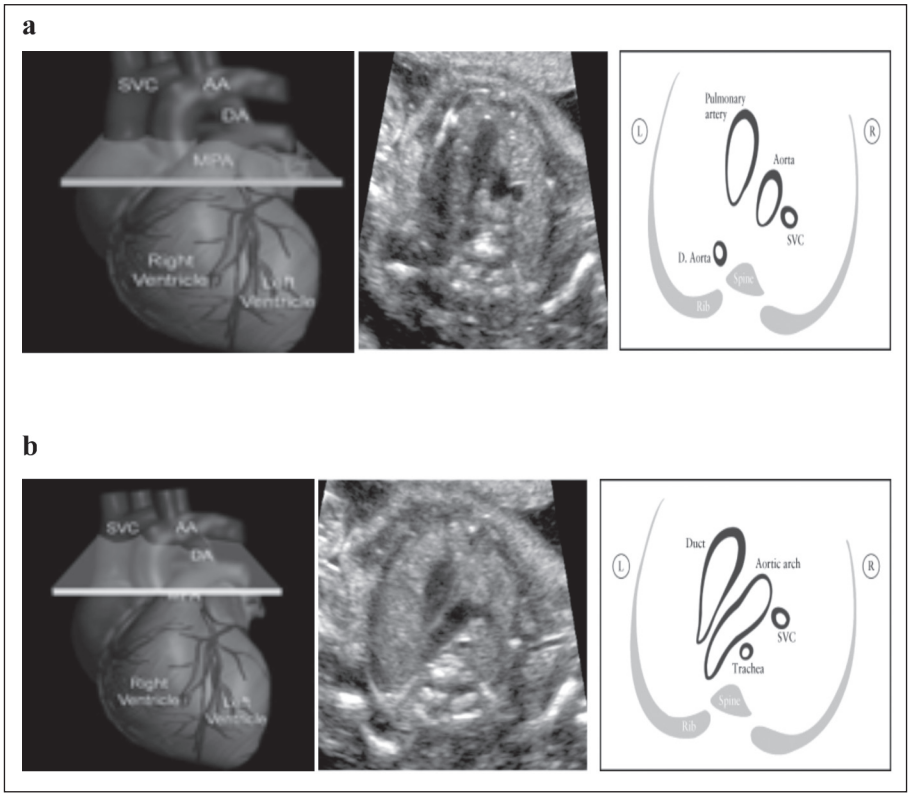
Transvers Kesit 5: Üç damar / Üç damar trakea (3V/3VT) (Şekil 7 a,b)
Üç damar kesiti, üst mediasten seviyesinde pulmoner arter- aorta- superior vena kavanın ilişkilerini en iyi gösteren kesittir. En solda ve önde pulmoner arter yerleşir ve en geniş olandır, ortada aorta en sağda ve arkada yerleşen ve en küçük olan ise vena kava superior'dur. Üç damar trakea kesiti, transvers aortik arkın trakea ile olan ilişkisini en iyi gösteren kesittir. Normal kalpte hem aortik ark hemde duktal ark trakeanın solunda yerleşir "V" konfigurasyonu oluşturur.

3V kesitte: En geniş ve solda pulmoner arter en küçük ve sağda süperior vena kava olduğu izlenir, 3 VT kesitte: Duktus/aorta (istmus) çapları ve oranları, akım yönleri, trakeanın aortaya göre yerleşim yeri, timus, sol superior vena kava, anormal sağ subklaviyan arter varlığı araştırılmalıdır.

Çift arkus aorta, sağ arkus aorta, sağ arkus aorta + aberran sol subklavian arter, aort koarkatasyonu, persistan sol vena kava superior, aberran sağ subklavian arter, interrupted arkus aortada 3V/3VT kesitlerinde saptanabilecek anomalilerdir.

Kısa Eksen Kesitler (Şekil 8)

Büyük damarlar seviyesinde alınan aortun kısa eksen kesitlerinde büyük damarların birbirini çaprazladığından emin olunur. İnterventriküler septumun membranöz, outlet ve subpulmonik bölgeleri taranır. Pulmoner kapak ve pulmoner arter dallanması izlenir. Ventrikül seviyesinde alınan kısa eksen kesitlerde sağ sol ventrikül ön arka ilişkileri değerlendirilir.

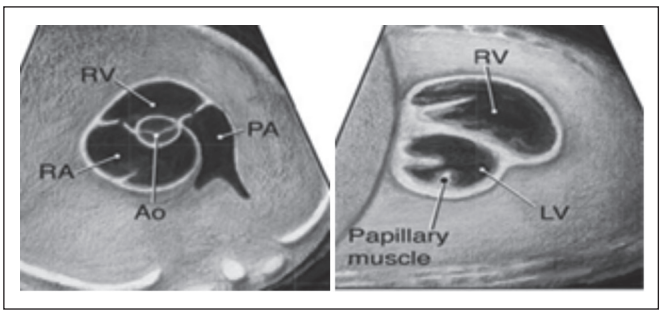


Şekil 7. Transvers kesit 5. a. Üç damar (3V), b. Üç damar trakea (3VT)

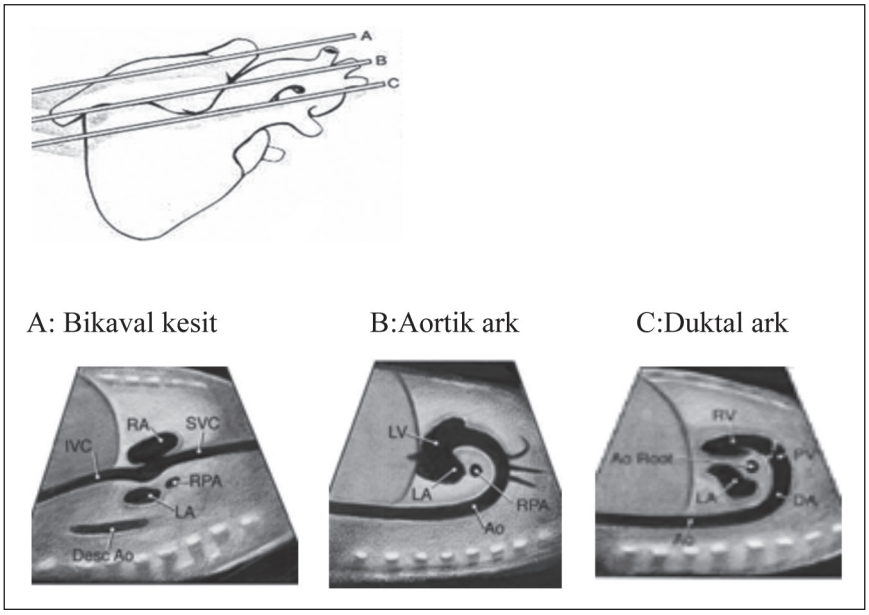
Sagital Kesitler (Şekil 9)

Bu kesitlerde sistemik venöz dönüş, aortik ve duktal arklar, akım yönleri incelenir. Aort koarktasyonu, duktus konstriksiyonu, duktus anevrizması, inferior vena kavanın hepatik devamlılığı ve sağ atriyum ile ilişkili olup olmadığına bakılır.

2 Boyutlu kesitlere ilaveten M mode/ Doppler/ renkli Doppler teknikleri de kullanılarak inceleme tamamlanır.

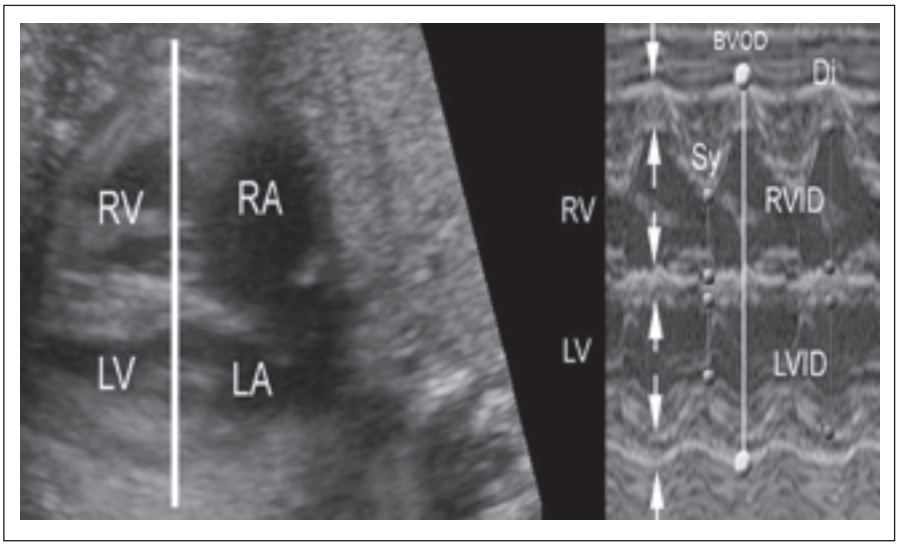


Şekil 8. Kısa eksen kesitler

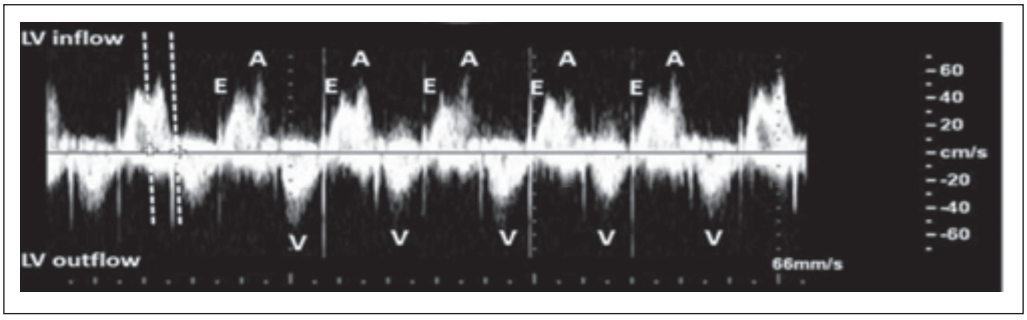


Şekil 9. Sagital kesitler.

M Mode ekokardiyografi (Şekil 10); Kalp boşluklarının, duvarlarının, büyük damarların ölçümlerini yapmakta, ventrikül fonksiyonların değerlendirmede, disritmilerin tanısında kullanılır.

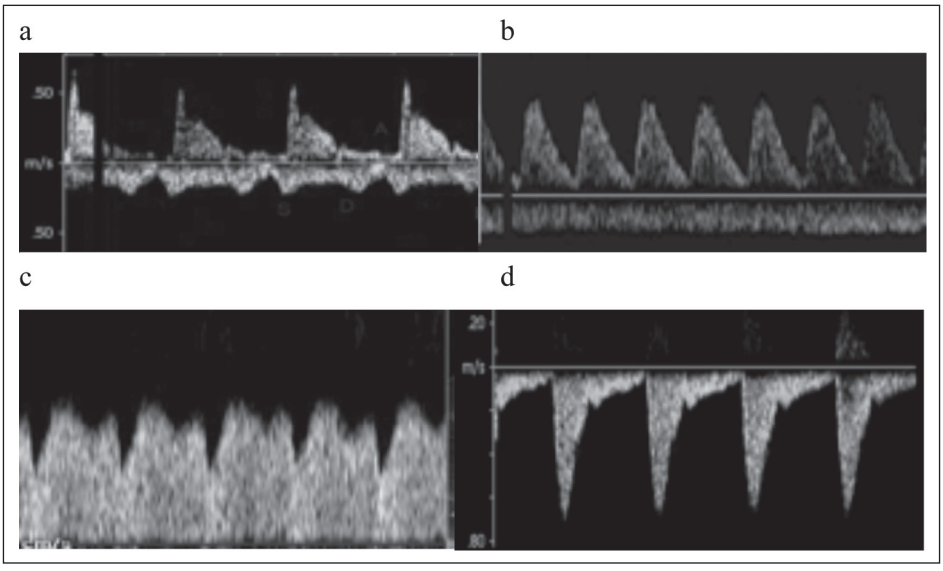


Şekil 10. M Mode ekokardiyografi.

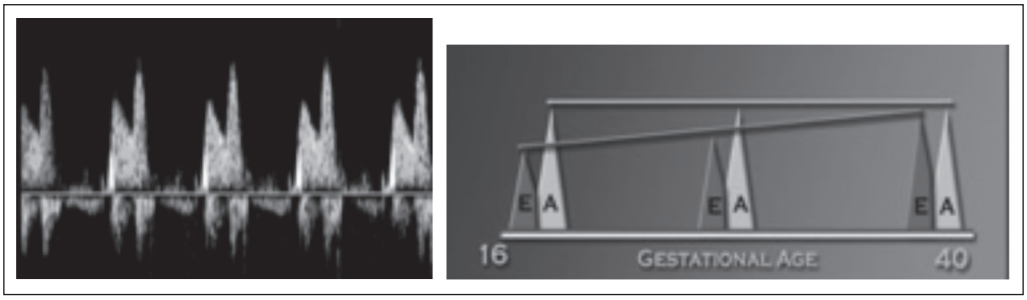


Şekil 11. Doppler inceleme ile 1/1 ilişkili normal sinüs ritmi örneği, atriyoventrikülerileti süresi ölçümü

Renkli Doppler ekokardiyografi; Normal, anormal kan akım paternleri kolaylıkla tanınabilir. Atriyoventriküler, semilunar kapak akım hızları, yönleri, yetersizlikleri, darlıkları; pulmoner ven, vena kava, duktus venosus, duktus arteriosus, umblikal arter/ven akım traseleri değerlendirilir. Büyüme geriliği, hipoksi, kalp yetersizliği ve aritmilerin tanısında kullanılabilir (Şekil 11, 12). AV kapak akımları E/A dalgası ile gösterilir. E/A velosite oranı <1'dir ve gebeliğin ilerlemesi ile E velositesi giderek artar (Şekil 13). Trans triküspit kan akım hacmi > transmitraldir. Semilüner kapaklarda da velosite giderek artar 20 haftalık Aort: 60 cm/s, pulmoner arter: 54 cm/s iken; termde, Ao: 60-120 cm/s, PA: 50-110 cm/s ulaşır.



Şekil 12. a. Pulmoner ven akım örneği. **b.** Umblikal arter/ven akım örneği. **c.** Duktus venosus akım örneği. **d.** Duktus arteriosus akım örneği.



Şekil 13. Atriyoventriküler kapak E/A dalgası.

Yönetim ve Bilgilendirme

Kardiyak patoloji saptandığında gebe izleme alınmalı, karyotip tayini önerilmeli, tüm organların sonografik incelemesi (ekstrakardiyak anomali yönünden) yapılmalıdır. Kalp hastalığının ciddiyeti, intrauterin/postnatal dönem prognozu yapılacak operasyonların zamanı ve prognozu hakkında aileye detaylı bilgi verilmelidir. Uygun olgularda intrauterin tedavi yapılmalıdır (fetal taşikardi gibi durumlarda). Bazı kompleks anomalilerin varlığında doğumun kadın doğum uzmanı, neonatolog, pediatrik kardiyoloğun birlikte olduğu multidisipliner merkezde yapılması önerilmelidir. Doğum sonrası pil takılması, septostomi, prostoglandin gereksinimi gibi acil yaklaşımların gerekebileceği bilgisi verilmelidir. Kompleks ve prognozu kötü anomalilerin varlığında gebeliğin sonlandırılması önerilebilir. Ayrıca bazı kardiyak lezynların fetal dönemde progresyon gösterdiğini (örneğin aort stenozunun aort atrezis iveya hipoplastik sol kalp sendromuna, pulmoner stenozun pulmoner atrezi veya hipoplazik sağ kalbe, kapak yetersizliklerinin ventriküler dilatasyona, I. derece AV blogun III. derece AV bloka ilerleyebileceğini veya duktus arteriyozus / foramen ovaledek onstriksiyon olabileceğini) gibi bilgiler ışığında tanı almış hastaları mutlaka takibi gerekir,

Sonuç olarak, fetal ekokardiyografinin konjenital kalp hastalıklarını tespit etmede oldukça güvenilir bir yöntem olduğu son yıllarda yapılan pek çok meta analiz incelemerle de gösterilmiştir (Li ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2015) Anomali taramasında en az 3 kesitin: 4 boşluk + ventrikül çıkış yolları + 3 damar trakea kesitlerinin inceleme prokolünde olması gerekir (Li ve ark., 2013).

Kaynaklar

American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) (2013) Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography.

Clur SA, OttenkampJ, Bilardo CM (2009) The nuchal translucency and the fetal heart: a literatüre review. Prenat Diagn, 29:739–748.

De Vore GR , Satou G, Sklansky M (2017) Area of the fetal heart's four-chamberview: a practical screening tool to improve detection of cardiac abnormalities in a low-risk population. Prenat Diagn, 37: 1–5

Holland BJ, Myers JA, Woods CR (2015) .Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. Ultrasound ObstetGynecol, 45: 631–638

Hutha JC (2016). First trimester screeening for congenita lheat disaese. Cur rOpin Cardiol ,31:72–77

ISUOG (2013) Practice Guidelines: sonographic screening examination of the fetal heart. UltrasoundObstetGynecol, 41: 348–359

Lee MY ve Wo HS (2013). Technique of fetal echocardiography. Obstet Gynecol Sci, 56(4):217-226

Li YY, Hua Y, Fang J ve ark (2013) Performance of Different Scan Protocols of Fetal Echocardiography in the Diagnosis of Fetal Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis Echocardiography in Diagnosis of CHD. PLoS ONE 8(6): e65484.

Orlandi E, Ross iC , Perino A ve ark (2014) Simplified first-trimester fetal cardiac screening (four chamber view and ventricular outflow tracts) in a low-risk population. Prenat Diagn, 34, 558

Rasiah SV, Publicover M, Ewer AK ve ark (2006) A systemati creview of the accuracy of first-trimester ultrasound examinationf or detecting majör congenital heart disease. Ultrasound Obstet Gynecol, 28:110–116

Rajiah P, Mak C, Dubinksy TJ ve ark (2011) Ultrasound of Fetal Cardiac Anomalies. AJR, 197:747-760

Rogers L , Li J, Liu L (2013) Advances in Fetal Echocardiography: Early Imaging, Three/Four Dimensional Imaging, and role of Fetal Echocardiography in Guiding Early Postnatal Management of Congenital Heart Disease. Echocardiography,30:428-438

Sharland G (2010) Fetal cardiac screening: why bother? Arch Dis Child Fetal Neonatal,95:64–68.

Yagel S, Cohen SM , Messing B (2007) First and early second trimester fetal heart screening. Curr Opin Obstet Gynecol, 19:183–190

Yifei Li, Fang J, Zhou K ve ark (2015) Prediction of fetal outcome without intrauterine intervention using a cardiovascular profile score: a systematic review and meta-analysis J Matern Fetal Neonatal Med, 28(16): 1965–1972

Zhang YF, Zeng XL, Zhao EF(2015) Diagnostic Value of Fetal Echocardiography for Congenita lHeart Disease. Medicine, 94: 1759.

Bölüm 13

PREEKLAMPSİ TARAMASI VE ÖNGÖRÜSÜ

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Preeklampsi, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanmaktadır (Madazlı, 2008). Ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden çok daha öte, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur. Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir, her yıl dünyada yaklaşık 50.000 kadın ve 900.000 çocuk bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Mohaupt, 2007). Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin %15-20'si preeklampsi nedeniyle olmaktadır (Sibai ve ark., 2005).

Preeklampsi etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Preeklampside iki temel patoloji söz konusudur; birincisi yetersiz trofoblastik invazyon veya plasentasyon sorunu, ikincisi ise yaygın endotel hasarıdır. Önerilen 2 basamaklı mekanizmaya göre; genetik faktörler, immünolojik maladaptasyon veya primer trofoblast defekti öncelikle plasentasyon sorununa yol açmaktadır. İkinci aşamada da plasenta oluşum sorunu, plasentadan anormal sitokin salınımı, oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkması, lokosit ve makrofajların uyarılması, kompleman sisteminin aktivasyonu ve apoptosis ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı ile yaygın endotel hasarına neden olmaktadır (Madazlı, 2008). Yaygın endotel hasarı da preeklampsi maternal tablosunun ortaya çıkmasına yol açar.

Son yıllarda preeklampsi, altta yatan patoloji de dikkate alınarak klinik bulguların ortaya çıkış haftasına göre erken (34 hafta öncesi) -ve geç (34 hafta sonrası)-gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır (von Dadelszen ve ark.,2003). Preeklampsi'de mevcut patoloji gebeliğin oluşum aşamasından itibaren vardır, ancak klinik bulgular gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Altta yatan patoloji ne kadar ağır ise klinik bulguların ortaya çıkış haftası da o kadar erken olur. Kötü oluşmuş bir plasenta ile gebelik ileri haftalara kadar gidemez, fetus veya anne sıkıntıya girer. Gerçekten de 32 hafta altında doğurtulmak zorunda kalınılan preeklampsi olgularında maternal ve perinatal mortalite ve morbidite yüksektir (Sibai ve ark., 2005; Madazlı ve ark.,2011). Bu veriler ve olayın patofizyolojisi dikkate alındığında erken ve geç ortaya çıkan preeklampsi olgularının etyoloji açısından da birbirinden farklı olaylar olduğu söylenebilir. Erken gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi tablosu, fetus ve/veya anneyi riske sokan ve plasenta oluşum sorunu sonucu ortaya çıkan tablodur

Tablo 1 Erken ve Geç Başlangıçlı Preeklampsi Özellikleri

Erken Başlangıçlı Preeklampsi (<34 gebelik haftası)	Geç Başlangıçlı Preeklampsi (≥34 gebelik haftası)
- Plasental Preeklampsi	Maternal Preeklampsi
- Plasenta oluşum sorunu	Abartılmış maternal inflamatuar cevap
- Anormal uterin arter Doppler	Normal uterin arter Doppler
- Maternal kardiak output yüksek	Maternal kardiak output düşük
- Maternal sistemik vasküler direnç normal	Maternal sistemik vasküler direnç yüksek
- Fetal gelişim kısıtlılığı oranı yüksek	Fetal gelişim kısıtlılığı oranı düşük
- Perinatal ve Maternal mortalite ve morbidite düşük	Perinatal ve Maternal mortalite morbidite yüksek

– Plasental Preeklampsi. Buna karşılık geç gebelik haftalarında (özellikle 36 ve üzeri) ortaya çıkan preeklampsi tablosu ise plasentanın düzgün oluşmasına karşılık annenin gebeliğe verdiği aşırı reaksiyon sonucu oluşmaktadır- Maternal Preeklampsi (Tablo 1) (Oudejans ve ark.,2007).

Preeklampside mevcut patoloji gebeliğin oluşumundan itibaren mevcuttur, buna karşılık klinik tablo ise gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkar. Dolayısıyla klinik bulgular ortaya çıkmadan önce mevcut patolojiyi belirlemeye yönelik yaklaşımlarda bulunmanın mantığı vardır. Bu bakış açısı ile preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmadan önce, preeklampsiyi öngörmeye yönelik pek çok test önerilmiş ve preeklampsi öngörü testleri olarak isimlendirilmiştir. Literatürde preeklampsi öngörüsü için önerilen testlerin bazıları Tablo 2'de belirtilmiştir. Preeklampsi öngörü veya tarama testleri, taramanın uygulanacağı gebelik haftası ve öngörülen sonuçlar- erken veya geç preeklampsi, açısından da değerlendirilmelidir.

TARAMA TESTLERİ

Maternal Faktörler

Anneye ait ve obstetrik öyküde yer alan kimi özellikler preeklampsi riskini arttırmaktadır. Bazı organizyonlara ait kılavuzlar, ilk antenatal mauyenede belirlenebilen maternal faktörler ve öyküye dayananarak preeklampsi gelişme riski yüksek grupların belirlenerek, proflaktik düşük doz aspirin tedavisine başlanmasını önermektedir (Tablo 3) (Magee ve ark.,2008; NICE, 2010; WHO,2011; ACOG, 2013). İleri anne yaşı, nulliparite, çoğul gebelik, ırk, kilo, preeklampsi öyküsü, ailede preeklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritamatasus ve antifosfolipid sendrom preeklampsi riskini arttıran fak-

Tablo 2 **Preeklampsi Öngörü Testleri**

1. **Plasenta perfüzyon ve vasküler resistans disfonksiyon tetsleri**
   - Uterin arter Doppler
   - 2. trimestirde mean arteriyel basınç
   - 24 saat kan basıncı monitorizasyonu
   - Roll over test
   - İzometrik ekzersiz testi
   - İntravenöz anjiotensin II infüzyonu
   - Trombosit anjiotensin II bağlanması
2. **Feto-plasental ünite endokrin testleri**
   - HCG
   - AFP
   - İnhibin A
   - Aktivin A
   - PAPP A
   - PP13
   - CRH
3. **Renal disfonksiyon testleri**
   - Serum ürik asit
   - Mikroalbuminüri
   - Üriner kalsiyum atılımı
   - Üriner kallikrein
   - N-asetil-glikozaminidaz
4. **Endotel ve oksidan stres testleri**
   - Fibronektin
   - Endotelin
   - Homosistein
   - Sitokinler
   - Serum lipidler
   - İsoprostanlar
   - PLGF
   - AT III
   - Endotel cell adezyon ve trombosit aktivasyon molekülleri
   - Leptin
   - Plasminojen aktivatör inhibitör
   - Beta 2 mikroglobulin
   - Genetik belirteçler

Tablo 3 Maternal Risk Faktörleri

National Institute for Health and Care Excellence 1 (NICE,2010)
Yüksek Risk Faktörleri (biri)
- Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü
- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik hipertansiyon
- Diyabet
- SLE, Antifosfolipid sendrom

Moderete Risk Faktörleri (birden fazla)
- İlk gebelik
- 40 yaş üzeri
- BMI >35
- Ailede preeklampsi öyküsü
- Çoğul gebelik

World Health Organization (2011)
- Preeklampsi öyküsü
- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik hipertansiyon
- Diyabet
- Otoimmün hastalık
- Çoğul gebelik

The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (Magee 2008)
Yüksek Risk Faktörleri (biri)
- Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü
- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik hipertansiyon
- Diyabet
- SLE, Antifosfolipid sendrom
- 40 yaş üzeri
- BMI >35
- İlk gebelik
- Ailede preeklampsi öyküsü
- Çoğul gebelik

Moderete Risk Faktörleri (birden fazla)
- Etnisite
- Düşük sosyoekonomik seviye
- Gebelikte aşırı kilo alımı
- Yardımcı üreme teknikleri
- Kalıtsal trombofili
- Sigara içmemek
- Gebelikte enfeksiyon
- Kokain kullanımı

American College of Obstetricians and Gynecologists (2013)
- Erken başlangıçlı preeklampsi öyküsü
- Birden fazla gebelikte preeklampsi öyküsü

törlerdir (Poon ve Nicolaides, 2014). Ancak, maternal faktörler ve öykünün preeklampsi öngörüsündeki etkinliği oldukça sınırlıdır. Verghese ve ark.(2012) yaptıkları meta-analizde, maternal faktörlerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite ve pozitif belirleyici değerlerini sırasıyla %77, %54 ve %7 olarak belirlediler. Fetal Medicine Foundation (FMF) verilerine göre, maternal faktörlerin 34, 37 ve 42 gebelik haftalarından önce doğumları gerçekleşen preeklampsi olgularını %10 yanlış pozitiflik oranı ile belirlemekteki etkinliği,sırasıyla %51, 43 ve 40 olarak bildirilmektedir (Poon ve Nicolaides, 2014). Maternal risk faktörleri ve öykü özellikleri kendi başlarına preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili değildir. Preeklampsi riskinin belirlenmesinde diğer belirteçler ile birlikte kombine olarak değerlendirilmelidir (Kane ve ark.,2014; Poon ve Nicolaides, 2014).

Ortalama Arteriyal Basınç (MAP)

Ortalama Arteriyal Basınç (MAP) sistolik ve 2 kere diyastolik kan basıncı toplamının 3'e bölünmesi ile hesaplanır (MAP=SBP+2DBP/3). Cnossen ve ark. (2008) yaptıkları meta-analizde, düşük riskli gebe popülasyonunda preeklampsi öngörüsünde, 1. ve 2. trimestir MAP'ın, diyastolik ve sistolik kan basıncı ölçümlerine kıyasla daha etkili olduğunu belirlediler. MAP preeklampsi öngörüsünde zayıf-orta derecede etkili bir biyofiziksel belirteçtir (Cnossen ve ark.,2008). MAP değeri, gebenin kilosu, paritesi, ırkı, diyabet ve kronik hipertansiyon varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Preeklampsi öngörüsünde de, bu parametreler dikkate alınarak belirlenen multiple of median (MoM) değerlerinin kullanılması önerilmektedir (Wright ve ark.,2015). Tayyar ve ark. (2016) 12.gebelik haftasında MAP ve maternal risk faktörlerinin %10 yanlış pozitiflik oranı ile, 32 hafta öncesinde doğumu gerçekleşen preeklampsi olgularının %66'sını, 37 gebelik haftası üzerinde doğumu gerçekleşenlerin ise %45'ini; 22 gebelik haftasındaki MAP ve maternal risk faktörlerinin ise, 32 hafta öncesinde doğumu gerçekleşen preeklampsi olgularının %66'sını, 37 gebelik haftası üzerinde doğumu gerçekleşenlerin ise %49'unu belirlediğini gösterdiler. Preeklampsi öngörüsünde, MAP'ın tek başına etkinliği çok düşüktür. Çoğunlukla 1. trimestir preeklampsi öngörüsü (veya risk belirlenmesi) için kullanılan kombine testlerde tamamlayıcı bir faktör olarak kullanılmaktadır (Akolekar ve ark.,2013;Kane ve ark.,2014).

Uterin Arter Doppler

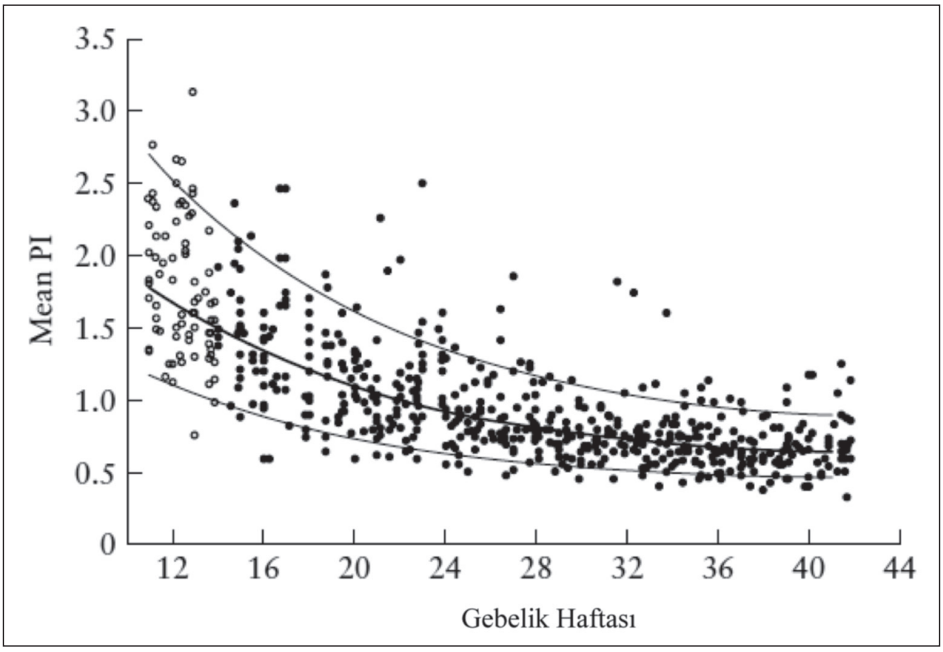
Doppler, kan akım hızının değerledirildiği non invaziv bir yöntemdir. Uterin arterin (UtA) kendine özgü dalga formu vardır. Gebe olmayanlarda,damar direncinin yüksek olduğunu ifade eden, sistolde hızla yükselen, erken diyastolik çentiklenme gösteren ve diyastolik akımın düşük olduğu dalga formaları elde edilir. Gebelikte spiral arterlerde gerçekleşen fizyolojik değişiklikler, damar direncinde düşüşe neden olarak, diyastolik akımda artışa ve çentiklenmenin kaybolmasına neden olur. Sonuç olarak, uterin arter Doppler dalga formu düşük damar direncini ifade eden diyastolik akımın yüksek ve bütün diyastol boyunca mevcut olduğu, anne nabız frekansında bir akımdır ve gebelik haftası ilerledikçe diyastolik akım artar. Uterin arter Doppler bulguları ile spiral arterlerdeki histolojik değişiklikler arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır. UtA Doppler incelemesi ile uteroplasental dolaşım ve spiral arterlerdeki gebeliğe özgü değişiklikler değerlendirilebilir (Madazlı ve ark.,2003). Yetersiz trofoblastik invazyon, başka bir deyiş ile plasentasyon sorunu olan olgularda, UtA Doppler incelemesinde direnç artışı bulguları gözlenir (Lovgren ve ark.,2010).

Uterin arter Doppler değerlendirmesi, transabdominal veya transvaginal (1. trimestir için) yoldan uterusun iki yanındaki UtA'ler renkli akım ile belirlenerek yapılır.Örnekleme odacığı en az 2 mm genişliğinde olacak şekilde, damarın bütününü kapsamalı ve açısı $<30^{o}$ olmalıdır. Damarın pik sistolik velositisi (PSV) > 50-60 cm/s olmalıdır (arkuat arter olmadığının göstergesidir) (ISUOG,2013). Plasentanın yerleşim bölgesine

bağlı olarak sağ ve sol UtA PI değerleri farklık gösterir, plasenta tarafındaki UtA direnci düşüktür (Kofinas ve ark, 1988; Napolitano ve ark.,2011). Bu nedenle UtA Doppler öngörüsünde, sağ ve sol UtA PI değerlerinin ortalaması veya düşük olan PI değeri kullanılmaktadır. Ortalama UtA PI ($UtA_{sağ}PI+UtA_{sol}PI$ / 2) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı Şekil 1 ve Tablo 4'de gösterildi (Gomez ve ark., 2008). Gomez ve ark (2008) UtA'lerde bilateral çentiklenme oranlarını; 11-14 hafta arasında %46.3, 15-24 hafta arasında %16.5 ve 25-41 hafta arasında %5 olarak saptadılar. Ridding ve ark (2014) 11-14 gebelik haftaları arasında ortalama UtA PI değerini 1.65(SD 0.41; range 0.73-2.74), düşük PI değerini ise 1.44(SD 0.38; range 0.62-2.60) olarak bildirdiler. Alves ve ark (2013)'nın belirlediği 11-14 gebelik haftaları arasındaki ortalama PI değerleri Tablo 4'de gösterildi.Yu ve ark (2008) 22-24 gebelik haftaları arasında ortalama UtA PI'ın 50th ve 95th persantillerini sırasıyla 1.02 ve 1.58 olarak saptadı.The Fetal Medicine Foundation (FMF), UtA PI değerinin etnisite, parite, BMI, sigara kullanımı ve preeklampsi öyküsü ile ilişkili olduğunu belirledi (Poon ve ark.,2009; Tayyar ve ark.,2015). FMF, bahsi geçen parametreleri dikkate alan gebelik haftalarına özgü UtA PI MoM değerlerini kullanmaktadır, ancak bu veriler yayınlanmadığından yaygın olarak kullanılamamaktadır.

- **Birinci Trimestir (11-14 gebelik haftaları) Uterin Arter Doppler Taraması**

11-14 gebelik haftaları arasında UtA Doppler'in preeklampsiöngörüsündeki etkinliğini belirlemeye yönelik çalışmaların bazıları Tablo 5'deözetlendi. Velauthar ve ark. (2014)



Şekil 1. Ortalama UtA PI ($UtA_{sağ}PI+UtA_{sol}PI$ / 2) değerinin gebelik haftasına göre dağılımı (Gomez ve ark., 2008).

Tablo 4 Ortalama Uterin Arter PI ($UtA_{sağ}$ PI + UtA_{sol} PI / 2) Değerleri

Gebelik haftası	50th persantil		95th persantil	
	$Gomez_{2005}$	$Alves_{2013}$	$Gomez_{2005}$	$Alves_{2013}$
11	1.79	1.6	2.70	2.5
12	1.68	1.5	2.53	2.6
13	1.58	1.4	2.38	2.2
14	1.49	1.3	2.24	1.9
18	1.20		1.79	
19	1.15		1.70	
20	1.10		1.61	
21	1.05		1.54	
22	1.00		1.47	
23	0.96		1.41	
24	0.93		1.35	

Tablo 5 11-14 Gebelik Haftaları Arasında Uterin Arter Doppler'in Preeklampsiyi Belirlemedeki Etkinliğini Belirlemeye Yönelik Çalışmalar

Çalışma	N	Sınır	Sonuç (%Prev)	Sens %	Spesf %	PBD %	NBD %	+LR	-LR
$Martin_{2001}$	3324	PI>2.35	EPE(0.46) PE(2.1)	50 27	95 95	4.5 11	99.8 98.4		
$Gomez_{2005}$	1091	PI>95th	PE(2.2)	24	95	11	97.9		
$Parra_{2005}$	1447	PI>2.43	EPE(0.8) PE(3.7)	66 25	95 95	6.8 10	99.8 98.3		
$Pilalis_{2007}$	1123	PI>95th	EPE	33	95			6.8	0.7
$Melchiorre_{2008}$	3058	RI>0.85	EPE(1.1) GPE(1.9)	24 7	96	7	99		
$Plasencia_{2008}$	3107	PI>95th	EPE(0.71) GPE(2.3)	90.9 40.8	90 90	6 8.7	99.9 98.4		
$Poon_{2009}$	8366	PI MoM	EPE(0.44) GPE(1.5)	81.1 45.3	90 90	3.1 10.1	99.9 99		
$Herraiz_{2012}$	135	PI>90th	EPE	33	90			3.3	0.7
$Akolekar_{2013}$	45885		EPE	59	95			11.8	0.4
$Demers_{2014}$	1810	PI>1.0MoM	EPE		95	53	2.0	0.1	
$Carter_{2015}$	1192	PI>1.91	EPE(1.8)	45	75.5	3.3	98.7	2.4	
$O'Gorman_{2016}$	92712	PI MoM	EPE(0.16)	71	90				

PE: Tüm preeklampsi, EPE:Erken başlangıçlı preeklampsi, GPE:Geç başlangıçlı preeklampsi

55 974 gebeyi içeren, 2013 yılına kadar yayınlanmış 18 çalışmayı (15'i düşük riskli gebe populasyonu) dahil etikleri meta-analizlerinde, 1. trimestir UtA Doppler analizinin; a-erken başlangıçlı preeklampsiyi belirlemedeki sensitivite, spesifisite, + LR ve –LR'larını sırasıyla %47.8, %92.1, 6.1 ve 0.57, b- geç başlangıçlı preeklampsiyi belirlemedeki sensitivite, spesifisite, +LR ve –LR'larını ise sırasıyla %21.5, %90.3, 2.2 ve 0.87 olarak saptadılar.

- **İkinci Trimestir (22-24 gebelik haftası) Uterin Arter Doppler Taraması**

İkinci trimestir uterin arter Doppler'in preeklampsi öngörüsündeki etkinliği ile ilgili çalışmaların bazıları Tablo 6'da özetlendi. İkinci trimestir Doppler tetkikinde direnç artışının saptanması (anormal Doppler bulgusu) preeklampsi gelişme riskini yaklaşık 6-7 kat arttırırken, normal Doppler sonuçları ise yarı-yarıya azaltmaktadır. Çalışmalarda ortaya çıkan önemli bir bulgu, uterin arter Doppler'in klinik anlamda asıl sorun olan ve erken gebelik haftalarında doğumları gerçekleşen ağır preeklampsi olgularını öngörmede, hafif olgulara kıyasla çok daha etkili olduğudur. Conde-Agudelo ve ark (2009) yaptıkları meta-analizde (90 000 gebe), UtA Doppler'in preeklampsi ögörüsünde sensitivite ve spesifisitesinin sırasıyla %34-76 ve %83-93 arasında değiştiği belirlendi. Uterin artede, bilateral notch ve PI>95th mevcudiyetinin, preeklampsi öngörüsünde en etkili parametre olduğu (+LHR 5.1) saptandı.

Tablo 6 **İkinci Trimestir (22-24 Gebelik Haftası) Uterin Arter Doppler'in Preeklampsi Öngörüsündeki Etkinliği ile İlgili Çalışmalar**

Çalışma	N	Sınır	Sonuç	Sens %	Spesf %	PBD %	NBD %	+LR	-LR
Albaiges$_{2000}$	1757		PE EPE	45 80	94	23	98	7.63	0.59
Papageorghiou$_{2001}$			PE	41	95	12	99	8.87	0.62
Madazlı$_{2005}$			PE	71	78	35	94	11.0	0.35
Yu$_{2005}$	15392	PI>1.6	EPE	78	95			15.6	0.2
Espinoza$_{2007}$			PE	36	90	11	98	3.42	0.72
Palma-Dias$_{2008}$	1057	PI>1.55	EPE	50	88			4.2	0.6
Llurba$_{2009}$	6035	PI>1.6+-Notch	EPE	75	91			8.3	0.3
Espinoza$_{2010}$	3950	PI>95th+-Notch	EPE	74	91			8.2	0.3
Myatt$_{2012}$	2188	RI>75th+-Notch	EPE	78	66			2.3	0.3
Arcangeli$_{2013}$	382	PI>1.9	EPE	40	90			4.0	0.7

PE: Tüm preeklampsi, EPE: Erken başlangıçlı preeklampsi,

Plasencia ve ark (2008), 3107 gebede 1. ve 2. trimestirde ardışık UtA Doppler taraması yaptılar ve erken başlangıçlı preeklampsi olgularının %90.9'unu %5 yanlış pozitiflik oranıyla belirlediler. Erken başlangıçlı preeklampsi olgularının %94'ünde UtA Doppler patolojisinin devam ettiğini, 1. trimestir taramada riskli grupta çıkan olguların %75'inde ise 2. taramada Doppler bulgularının normalleştiğini gösterdiler.

Uterin arter Doppler taraması özellikle erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsünde orta-iyi derecede etkili bir tarama testidir. 11-14 ve 22-24 gebelik haftalarında rutin ultrasonografi taramaları sırasında kolaylıkla ilave maliyet gerektirmeden uygulanabilir. İkinci trimestir tarama, birinci trimestir'e kıyasla daha etkilidir. Ancak, proflaktik uygulamaların (aspirin tedavisi) etkili olabilmesi için 16. gebelik haftasından önce başlanması gerekmektedir (Roberge ve ark.,2013). Bu nedenle de, erken UtA Doppler taraması daha çok anlam kazanmaktadır.

Biyokimyasal Belirteçler

Çok fazla sayıda biyokimyasal belirteç preeklampsi öngörüsünde kullanılmaktadır. Tek başına hiçbir biyokimyasal belirteç yeterli etkinliğe sahip değildir ve diğer parametreler ile birlikte kullanıldıklarında etkinlikleri artmaktadır (Kane ve ark.,2014).Çoğunlukla da, preeklampsi öngörüsü için önerilen kombine testlerin birer parçası olarak kullanılmakta ve bazıları da ön plana çıkmaktadır.

- **Anjiogenik Belirteçler**

Preeklampsi oluşumunda anjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengenin antianjiogenik faktörler lehine bozulması söz konusudur (Kane ve ark.,2014). Preeklampsi gelişen gebelerde anjiogenik proteinler olan plasental growth faktör (PIGF) ve vaskuler endotelyal growth faktör (VEGF) ile antianjiogenik etki gösteren fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) ve soluble endoglin (sEng) arasındaki denge, antianjiogenik faktörler lehine bozulur (Gu ve ark.,2008). Preeklampsi klinik tablosu ortaya çıkmadan önce maternal PIGF ve VEGF seviyeleri azalır, buna karşılık maternal sFlt-1 ve sEng düzeyleri artar (Madazlı ve ark., 2005; O'Gorman ve ark, 2015). Kleinrouweler ve ark. (2012) yaptıkları meta-analizlerinde; maternal serum PIGF (27 çalışma) ve VEGF(3 çalışma) düzeylerinin preeklampsi gelişen gebelerde gelişmeyenlere kıyasla azaldığını [standart mean differences (SMD) sırasıyla -0.56 ve -1.25], sFlt-1(19çalışma) ve sEng(10 çalışma) düzeylerinin ise arttığını [standart mean differences (SMD) sırasıyla +0.48 ve +0.54] bildirdiler. PIGF, sFlt-1 ve sEng'in %5 yanlış pozitiflik oranı ile, preeklampsi öngörüsündeki sensitivitelerini sırasıyla %32, %26 ve %18 olarak saptadılar. Sonuç olarak da bu belirteçlerin tek başlarına preeklampsi öngörüsünde yeterli etkinliğe sahip olmadıkları sonucuna vardırlar. Tsiakkas ve ark (2016)12 gebelik haftasında, PIGF ve maternal faktörlerin birlikte değerlendirilmesinin %10 yanlış pozitiflik oranı ile erken ve geç başlangıçlı preeklampsiöngörüsündeki sensitivitelerini sırasıyla %79 ve %40 ola-

rak bildirdiler. Birinci trimestirde preeklampsi öngörüsü için önerilen multiparametrik kombine testler içinde PIGF de kullanılmaktadır (O'Gorman ve ark, 2015).

- **Plasenta Kaynaklı Proteinler**

Erken başlangıçlı-preeklampsi, plasenta oluşum sorunundan kaynaklanmaktadır. Plasentasyon sorunu, plasenta kaynaklı proteinlerin salınım ve maternal kandaki düzeylerinde farklılıklara neden olmaktadır. Human koryonik gonadotropin (B-hCG), pregnancy associated plasma protein – A (PAPP-A), alfa feto-protein (AFP) ve inhibin-A, 1. ve 2. trimestir aneuploidi taramasında kullanılan plasenta kaynaklı proteinlerdir. Conde-Agudelo ve ark (2009) 18 çalışmayı (n=105 639) dahil ettikleri meta-analizlerinde, 2.0 - 2.5 MoM üzerindeki hCG değerinin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratiolarını sırasıyla %21, %91, 2.4 ve 0.9 olarak belirlediler. Alfa-feto protein için, 11 çalışmanın (n=115 419) meta-analizinde,2.0 MoM üzerindeki değerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %13, %96, 3.3 ve 0.9 olarak bildirildi (Conde-Agudelo ve ark, 2015).PAPP-A için, 7 çalışmanın (n=99 449) meta-analizinde,0.4 MoM altındaki değerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %10, %95, 2.0 ve 0.9 olarak belirlendi (Conde-Agudelo ve ark, 2015). Wright ve ark (2016) 11-13 gebelik haftalarında (n=94 989 gebe),%10 yanlış pozitiflik oranı ile,maternal faktörler ve PAPP-A'nın birlikte, erken-preeklampsiyi belirlemedeki sensitivitesini %51 olarak saptadılar. Inhibin-A için, 7 çalışmanın (n=45 274) meta-analizinde,2.0 MoM üzerindeki değerin preeklampsi öngörüsündeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %21, %95, 4.2 ve 0.8 olarak saptandı (Conde-Agudelo ve ark, 2015). Sonuç olarak plasenta kaynaklı proteinler tek başlarına preeklampsi öngörüsünde yeterli etkinliğe sahip değildir. Multiparametrik kombine testler içinde kullanılmaktadır. Ancak biyokimyasal aneuploidi taraması sırasında karşımıza gelen sonuçlar (düşük PAPP-A, yüksek hCG, AFP ve inibin düzeyleri) plasentasyon problemleri açısından da değerlendirilmelidir.

Plasental protein 13 (PP-13) ve A disintegrin metalloprotease 12 (ADAM-12) preeklampsi öngörüsünde etkinliği araştırılan diğer iki plasenta proteinidir. Birinci trimestir PP-13 düzeylerindeki anlamlı azalışın (cut-off'lar değişken) preeklampsi öngörüsündeki etkinliği değerlendirildiğinde (10 çalışma, 4468 gebe),sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelihood ratioları sırasıyla %60, %80, 4.0 ve 0.4 olarak bildirildi ve PP-13'ün zayıf-orta derecede etkili bir test olduğu sonucuna varıldı (Conde-Agudelo ve ark, 2015). ADAM-12'nin ise preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili bir plasenta proteini olmadığı sonucuna varıldı (Conde-Agudelo ve ark, 2015).

- **Endotel Disfonksiyonu Testleri**

Leeflang ve ark (2007) endotel hasar belirteci olarak fibronektin (total ve celluler fbn) artışının preeklampsi öngörüsündeki etkinliğini değerlendirdikleri meta-analizlerinde; %50 sensitivite için spesifitelerin %43-96, pozitif likelihood ratioların ise 1.2- 11.5 arasında değiştiğini

belirlediler. Sonuç olarak, fibronektin ölçümünün preeklampsi öngörüsünde yeterince etkili olmadığı sonucuna vardılar. Hücre adezyon molleküllerinin (VCAM, ICAM,P-Selektin) düzeyleri preeklamptik olgularda normotensiflere kıyasla farklılıklar göstermektedir, ancak preeklampsi öngörüsündeki etkinlikleri yetersizdir (Conde-Agudelo ve ark, 2015).

Diğer Testler

- **Maternal Kanda Cell Free Fetal DNA (cffDNA)**

Apoptotik trofoblastlardan köken alan cffDNA miktarının preeklamptik gebelerde anlamlı olarak arttığı gösterildi (Holzgreve ve ark.,1998; Lo ve ark.,1999). Bu gözlemlere dayanarak cffDNA'nın preeklampsi öngörüsündeki etkinliği üzerine çalışmalar bildirilmeye başladı. Martin ve ark (2014),13 çalışmayı içeren sistematik derlemelerinde, 13 çalışmanın 11'inde takiplerinde preeklampsi gelişen olgularda cffDNA düzeylerinin preeklampsi gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu ve bu artışın da özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında belirginleştiğini gösterdiler. Dolayısıyla maternal kanda cffDNA preeklampsi öngörüsünde etkili olabilecek potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilmektedir.

- **Proteomik, Metabolomik ve Transkriptomik Belirteçler**

Proteomik, metabolomik ve transkriptomik, sırasıyla bir grup (katalok) protein, metabolit ve mRNA'nın değerlendirilmesidir. Son yıllarda bahsi geçen profiller bazı hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarının ortaya konulmasında kullanılmaktadır. Preeklampsi öngörüsünde de 1. trimestir proteomik, metabolomik ve transkriptomik profillerin etkinlikleri değerlendirilmektedir (Conde-Agudelo ve ark, 2015). Etkin bir tarama profili henüz ortaya konamamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir.

Multiparametrik Kombine Testler

Preeklampsi öngörüsünde kullanılan testlerin hiçbiri kendi başlarına yeterince etkili değildir. Buradan hareketle, farklı testleri bir araya getirerek preeklampsi öngörüsünün etkinliğinin arttırılması amaçlanmıştır. Genel yaklaşım da, biyofiziksel testler (Uterin arter Doppler vb) ile biyokimyasal parametrelerin (plasenta proteinleri, anjigenik faktörler vb) kombine edilmesi şeklinde olmaktadır. Önerilen kombine testlerin bazılarının özellikleri ve etkinlikleri Tablo 7'de özetlendi. Kombine testlerin öngörü etkinliği bütün olarak değerlendirildiğinde, tüm preeklampsi olguları için düşük-orta, erken başlangıçlı preeklampsi için ise orta-yüksek düzeydedir (Conde-Agudelo ve ark, 2015). Kombine testlerin preeklampsi öngörüsündeki etkinliği ile ilgili yapılan çalışmaların değerlendirildiği 4 sistematik derlemenin ortak sonucu, uterin arter Doppler ile plasental proteinler veya anjiogenik faktörlerin kombine edilmesinin preeklampsi ve özellikle de erken-başlangıçlı preeklampsi öngörüsü etkinliğini arttırdığı yönündedir (Giguere ve ark., 2010;Kuc ve ark., 2011; Pedrosa ve Matias.,2011; Hui ve ark., 2012).

Tablo 7 **Kombine Testleri Preeklampsi Öngörüsündeki Etkinliği**

Yayın	Çalışma (Risk grup)	Sayı	Gebelik Hafta	Testler	Sonuç	Sens %	Spesf %	+LR	-LR
Aquilina, 2001	Cohort (düşük-orta)	640	15–21	UtADopp, inhibin A	PE EPE	71 60	93 97	10.1 20.0	0.3 0.4
Audibert, 2005	Cohort	2,615	14–26	UtADopp, β-hCG, AFP	PE	41	92	5.1	0.6
Spencer, 2005	Cohort (düşük-orta)	4,390	11–24	UtADopp PI, PAPP-A	PE	62	95	12.4	0.4
Onalan, 2006	Cohort (düşük-orta)	406	15–21	UtADopp, homocysteine	PE	61	98	31.0	0.4
Espinoza,2007	Cohort (düşük-orta)	3348	22–26	UtADopp, PlGF	PE EPE APE	27 73 64	96 96 96	6.8 18.3 16.0	0.8 0.3 0.4
Ghosh, 2012	Cohort (düşük-orta)	1104	20–22	UtADopp, PlGF	PE	61	92	7.6	0.4
Zhou, 2012	Cohort (düşük-orta)	1000	20	Lipid, ürik asit	PE	92	50	1.8	0.2
Madazlı,2005	Olgu-kontrol	14 olgu 108 kont	21-26	UtADopp, aktivin A,PLGF fibronektin	 APE	PE 100	92 88	94	
Nicolaides,2006	Olgu-kontrol	10 olgu 423 kont	11–13	UtADopp, PP-13	EPE	91	90	9.1	0.1
Spencer, 2007	Olgu-kontrol	44 olgu 446 kont	11–24	UtADopp PI, PP-13, PAPP-A	PE EPE GPE	74 70 73	80 80 80	3.7 3.5 3.7	0.3 0.4 0.3
Khalil, 2010	Olgu-kontrol	42 olgu 210kont	11–13	UtADopp, PP-13, pulse wave	PE EPE	86 93	90 90	8.6 9.3	0.2 0.1
Wortelboer,2010	Olgu-kontrol	88 olgu 480 kont	8–13	PlGF, PP-13 PAPP-A	EPE	45	95	9.0	0.6
Yu, 2011	Olgu-kontrol	31 olgu 93 kont	12–16	UtADoppPI, activin A, İnhibin A, PlGF	PE	93	80	4.7	0.1
Wald, 2012 275 kont	Olgu-kontrol	88 olgu	15–18	AFP, β-hCG, uE3, inhibin A, PlGF, sEng	PE EPE GPE	50 55 39	95 95 95	10.0 11.0 7.8	0.5 0.5 0.6

PE: Tüm preeklampsi, EPE: Erken başlangıçlı preeklampsi, GPE: Geç başlangıçlı preeklampsi, APE: Ağır preeklampsi

Son yıllarda, maternal dermografik özellikler, medikal ve obstetrik öykü ile biyofiziksel ve biyokimyasal testlerin birlikte değerlendirildiği multivariable öngörü modellerinin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (Tablo 8). Ortaya koyulan modelleme yöntemleri ile, Down sendromu taramasında risk belirlenmesine benzer, kişiye

Tablo 8 Multivariable Preeklampsi Öngörü Modellerinin Etkinliği

Yayın	Çalışma (Risk grup)	Sayı	Gebelik Hafta	Testler	Sonuç	Sens %	Spesf %	+LR	-LR
Yu, 2005	Cohort (düşük-orta)	30784	22–24	MK, UtADopp PI	PE EPE GPE	45 74 35	95 95 95	9.0 14.8 7.0	0.6 0.3 0.7
Onwudiwe 2008	Cohort (düşük-orta)	3359	22–24	MK, UtADopp PI MAP	EPE GPE	100 56	90 90	10.0 5.6	0.0 0.5
Myers, 2013	Olgu-kontrol (düşük-orta)	47 olgu 188 kont	14–21	MK, UtADopp RI PlGF,sEndog	EPE	52	95	10.4	0.5
Poon, 2009b	Cohort (düşük-orta)	8366	11–13	MK, UtADopp PI MAP	EPE GPE	89 57	90 90	8.9 5.7	0.1 0.5
Herraiz, 2009	Cohort (yüksek)	152	11–13	MK, UtADopp PI	EPE GPE	43 23	90 90	4.3 2.3	0.6 0.9
Poon, 2010	Cohort (düşük-orta)	8366	11–13	MK, UtADopp PI MAP,PAPP-A	EPE GPE	84 42	95 95	16.8 8.4	0.2 0.6
Goetzinger, 2010	Cohort (düşük-orta)	3716	11–13	MK,PAPP-A	PE	36	87	2.8	0.7
Akolekar, 2011	Cohort (düşük-orta)	33602	11–13	MK, UtADopp PI, MAP,PAPP-A, PlGF, inhibin A, sEng, PP-13, pentraxin-3 P-selectin, activin A	EPE IPE GPE	91 79 61	95 95 95	18.2 15.8 12.2	0.1 0.2 0.4
Akolekar, 2013	Cohort (düşük-orta)	58884	11–13	MK, UtADopp PI, MAP,PAPP-A, PlGF	PE EPE	38 93	95 95	7.6 18.6	0.7 0.1
Scazzocchio, 2013	Cohort (düşük-orta)	5170	8–13	MK, UtADopp PI, MAP,PAPP-A, β-hCG	EPE GPE	69 29	95 95	13.8 5.8	0.3 0.8
Caradeux, 2013	Cohort (düşük-orta)	627	11–14	MK, UtADopp PI, MAP	EPE GPE	63 32	95 95	12.6 6.4	0.4 0.7

PE: Tüm preeklampsi, EPE: Erken başlangıçlı preeklampsi, GPE: Geç başlangıçlı preeklampsi, IPE: Intermediate preeklampsi, MK: Maternal karakteristikler

özgü preeklampsi gelişme riski belirlenmektedir. Maternal özellikler, biyofiziksel ve biyokimyasal testelerin kombine edildiği preeklampsi öngörüsünde multivariable modellemeler ile ilgili 23 çalışmanın değerlendirildiği meta analizde, median (range) sensitivite, spesifisite, +LHR ve –LHR değerleri sırasıyla; tüm preeklampsi için, %38 (32–62), %90 (80–95), 6.2 (2.3–9.0), ve 0.7 (0.4–0.7), erken-başlangıçlı preeklampsi için, %82 (33–100), % 95 (90–95), 13.6 (6.6–18.6) ve 0.2 (0.2–0.7) ve geç-başlangıçlı preeklampsi için

%40 (20–57), %95 (90–95), 5.9 (4.0–9.4) ve 0.6 (0.5–0.8) olarak saptandı (Conde-Agudelo ve ark, 2015). Sonuç olarak önerilen modelleme sistemleri özellikle erken-başlangıçlı preeklampsi öngörüsünde oldukça etkili görünmektedir. Bu modellemeler ile "yüksek riskli" olarak belirlenen gebelere uygulanacak preeklampsi proflaksisine yönelik uygulamaların etkinliği ve sonuçlarını ortaya koymak için geniş randomize çalışmalara gereksinim vardır.

PREEKLAMPSİ POFLAKSİSİ

Preeklampsi proflaksisi amacıyla düşük doz aspirin (DDA) (75-150 mg/gün) kullanımı uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir konudur. Düşük doz aspirin, trofoblastlarda PIGF ve farklı sitokinlerin salınımında artışa ve apoptosis oranlarında azalmayaneden olarak plasenta oluşumunda olumlu rol oynadığı kabul edilmektedir (Bujold ve ark.,2014). Preeklampsi gelişme riski yüksek gebeliklerde, Dünya Sağlık Örgütü, 20 gebelik haftası öncesinde 75 mg/g (WHO, 2011), US Preventive ServicesTask Force, 12 gebelik haftasından itibaren 81mg/g (Henderson ve ark.,2014)DDA proflaksisi önermektedir. Kanada, İngiltere ve ABD ait kılavuzlar da DDA proflaksisi önermektedir (Krause ve ark.,2011; Roberts ve ark.,2013; Magee ve ark.,2013; Mancia ve ark.,2014; Mone ve ark.,2014). Roberge ve ark (2013) preeklampsi gelişme riski yüksek gebeliklerde DDA proflaksisi üzerine yaptıkları meta-analizde; proflaksi 16. gebelik haftasından önce başlarsa preeklampsi riskinin %50 (RR 0.47, %95CI 0.36–0.62),16. gebelik haftası üzerinde başlanırsa ise %20 oranında (RR 0.78, %95 CI 0.61–0.99) azalttığını gösterdiler. Ayrıca, 16. gebelik haftası öncesinde başlanılan DDA proflaksisinin preterm preeklampsi riskini, term preeklampsiden (RR 0.11, %95 CI 0.04–0.33 vs RR 0.98, %95 CI 0.42–2.33) ve ağır preeklampsiyi de hafif preeklampsiden (RR 0.22, %95 CI 0.08–0.57 vs RR0.81, %95 CI 0.33–1.96) daha anlamlı oranda azalttığı belirlendi (Roberge ve ark.,2012a, Roberge ve ark.,2012b). Park ve ark (2015) 11-13 gebelik haftalarında maternal karakteristikler, MAP, UtA Doppler ve PAPP-A ile belirledikleri yüksek riskli guruba 80 mg/gün DDA proflaksisi ile erken-başlangıçlı preeklampsi gelişme riskini %90 oranında azalttıklarını bildirdiler. Bu konuda yapılacak geniş randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

TARAMA

Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli bir gebelik patalojisidir. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce de vücutta pek çok değişiklikler mevcuttur. Dolayısıyla hastalığın preklinik dönemi vardır. Özellikle plasenta oluşum sorununa bağlı olarak ortaya çıkan ve klinik olarak erken-başlangıçlı preeklampsi olarak adlandırılan patolojinin preklinik dönemde etkili olarak öngörüsüne yönelik multiparametrik modellemeler ortaya konulmuştur. Ayrıca tarama testleri ile "riskli grup" olarak belirlenen olgularda özellikle 16 gebelik haftasından önce başlanacak düşük doz

aspirin proflaksisinin preeklampsi gelişimini azaltacağı yönünde de veriler mevcuttur. Bütün bunların sonucu olarak, anne ölümlerine de neden olabilecek bu önemli gebelik patolojisinin taranması ve öngörüsü anlamlı görünmektedir.

Preeklampsi öngörüsünde hiç bir test, tek başına yeterli etkinliğe sahip değildir. Önerilen multiparametrik tarama modelleri ile ilgili ana sorun da pozitif belirleyici değerlerinin yeterince yüksek olmaması ve dolayısıyla "yüksek riskli" olarak belirlenen gebelerin az bir kısmında preeklampsi gelişmesidir. Birinci trimestir preeklampsi tarama modelleri gebelerde gereksiz endişeye, daha sık antenatal takibe ve sağlık hizmetinde maliyet artışına neden olabilir. Ayrıca, tarama modelleri ile belirlenen yüksek riskli gebelerde düşük doz aspirin proflaksinin etkinliği de yeterli sayıda çalışma ile ortaya konulmuş değildir. Bu gerekçeler ile ACOG biyofiziksel ve biyokimyasal testler ile antenatal preeklampsi taramasını önermemektedir (ACOG, 2015). Obstetrik öykü ve medikal anamnez ile preeklampsi riski yüksek gebeliklerde 8-12 gebelik haftasından başlamak üzere proflaktik düşük doz aspirin tedavisi ise pek çok kılavuz tarafından önerilmektedir (NICE, 2010; WHO, 2011; ACOG, 2013; Magee ve ark.,2013; Mancia ve ark.,2014) (Tablo 3).

Sonuç olarak, biyofiziksel ve biyokimyasal testler ile antenatal preeklampsi taraması henüz kılvuzlar tarafından önerilen bir yöntem değildir. Ancak bu konu ile ilgili çok yoğun çalışmalar mevcuttur ve yakın bir gelecekte farklı öneriler ortaya çıkabilir.

Kaynaklar

Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R ve ark (2011) Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. Prenat Diagn. 31:66–74.

Akolekar R, Syngelaki A, Poon L ve ark (2013) Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther,33: 8–15.

Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C ve ark (2000) One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. Obstet Gynecol, 96: 559–564.

Alves JA, Silva BY, Sousa PC ve ark (2013) Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. Rev Bras Ginecol Obstet, 35: 357–362.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)(2013), 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, 122:1122–31.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2015). First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee Opinion No. 638.. Obstet Gynecol,126:e25–7.

Arcangeli T, Giorgetta F, Farina A ve ark (2013) Significance of uteroplacental Doppler at midtrimester in patients with favourable obstetric history. J Matern Fetal Neonatal Med.26:299–302.

Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, ve ark (2001) Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol. 17:477–484.

Audibert F, Benchimol Y, Benattar C ve ark (2005) Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. Fetal Diagn Ther.20:48–53.

Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH (2014) Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. Prenat Diagn, 34; 642–648

Caradeux J, Serra R, Nien JK, ve ark (2013) First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. Prenat Diagn. 33:732–736.

Carter EB, Goetzinger K, Tuuli MG ve ark (2015)Evaluating the Optimal Definition of Abnormal First-Trimester Uterine Artery Doppler Parameters to Predict Adverse Pregnancy Outcomes. J Ultrasound Med, 34:1265–1269

Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N ve ark (2008) Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis.BMJ, 336: 1117–1120.

Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer M. (2009) Test to predict preclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Boston: Academic Press/ Elsevier; pp 189–211.

Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM (2015). Test to predict preclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Boston: Academic Press/ Elsevier; pp 221-251.

Demers S, Bujold E, Arenas E ve ark (2014) Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. Am J Perinatol.31:99–104.

Espinoza J, Romero R, Nien JK ve ark (2007) Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. Am J Obstet Gynecol. 196:326.e1–326.e13

Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R ve ark (2010) Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? J Ultrasound Med.29:1103–1115.

Ghosh SK, Raheja S, Tuli A ve ark (2012) Combination of uterine artery Doppler velocimetry and maternal serum placental growth factor estimation in predicting occurrence of pre-eclampsia in early second trimester pregnancy: a prospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;161:144–151.

Giguère Y, Charland M, Bujold E ve ark (2010) Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. Clin Chem., 56:361–375.

Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S ve ark (2010) Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β-hCG. Prenat Diagn., 30:1138–1142.

Gomez O, Martinez JM, Figueras F ve ark (2005) Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. Ultrasound Obstet Gynecol, 26:490–494.

Gomez O, Figueras F, Fernandez S ve ark (2008) Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol, 32: 128–132

Gu Y, Lewis DF, Wang Y (2008) Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. J Clin Endocrinol Metab, 93:260–6.

Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E ve ark (2014) Low-dose aspirin forprevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med.,160:695–703.

Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI ve ark(2012) Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 40:68–74.

Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E ve ark (1998)Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia. Obstet Gynecol, 91:669–672.

Hui D, Okun N, Murphy K ve ark (2012) Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. J Obstet Gynaecol Can., 34:142–153.

ISUOG Practice Guidelines (2013) Use of Doppler ultrasonography in obstetricsUltrasound Obstet Gynecol,41: 233–239

Kane SC, Da Siva Costa F, Brennecke SP (2014)New directions in the prediction of pre-eclampsia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 54: 101–107

Khalil A, Cowans NJ, Spencer K ve ark (2010) First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. Ultrasound Obstet Gynecol. 35:671–679.

Kleinrouweler C, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C,ve ark (2012) Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and solubleendoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. BJOG, 119:778–787.

Kofinas AD, Penry M, Greiss FC ve ark (1988) The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. Am J Obstet Gynecol, 159: 1504–1508.

Krause T, Lovibond K, Caulfield M ve ark (2011) Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance.BMJ., 25:343–349.

Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB ve ark (2011) Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. Obstet Gynecol Surv.,66:225–239.

Leeflang MM, Cnossen JS, van der Post JA,ve ark (2007) Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 133:12–19.

Llurba E, Carreras E, Gratacós E ve ark (2009) Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onsetpreeclampsia and intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol Int. 2009; 275;613.

Lo YM, Leung TN, Tein MS ve ark (1999) Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. Clin Chem, 45:184–188.

Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL.(2010) Uterine artery Doppler and prediction of preeclampsia. Clin Obstet Gynecol, 53(4):888-98.

Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z ve ark (2003) Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted foetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. Placenta, 24(5):510-6.

Madazlı R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak V (2005) Prediction of preeclampsia with maternal midtrimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry. Int J Obstet Gynecol, 89: 251-257

Madazlı R. (2008) Preeklampsi. Plasenta. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008; p. 227-64.

Madazlı R, Aydın B Gezer A (2011) Preeklampsi-Eklampsi Olgularımızın Perinatal ve Obstetrik Sonuçları. Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst, 21(1):18-24

Magee LA, Helewa M, Moutquin JM ve ark (2008) Hypertension Guideline Committee; STIRRHS Scholars. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can., 30(3 Suppl):S1–S48

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K ve ark. (2014) 2013 ESH/ESC PracticeGuidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press. 2014;23:3–16.

Martin AM, Bindra R, Curcio P ve ark (2001) Screening for Pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol.18:583–586.

Martin A, Krishna I, Martina B ve ark (2014) Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. Prenatal Diagnosis, 34, 685–691

Mohaupt M (2007) Molecular aspects of preeclampsia. Mol Asp Med, 28: 169–191

Mone F ve McAuliffe FM (2014). Low-dose aspirin and calcium supplementation for the prevention of preeclampsia. The Obstetrician &Gynaecologist, 16:245–50.

Myatt L, Clifton RG, Roberts JM ve ark (2012)The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. Obstet Gynecol. 2012;120:815–822.

Myers J, Kenny L, McCowan L (2013) SCOPE consortium Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. BJOG., 120:1215–1223.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NICE) (2010). Hypertension in Pregnancy: the Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press

Napolitano R, Rajakulasingam R, Memmo A ve ark (2011) Uterine artery Doppler screening for pre-eclampsia: comparison of the lower, mean and higher first trimester pulsatility indices. Ultrasound Obstet Gynecol, 37: 534–537.

Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM ve ark (2006)A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 27:13–17.

O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A ve ark (2015) Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol, 213: 62.e1–10.

O'Gorman N, Tamakoudis G, Wright A ve ark (2016)Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol,47: 565–572

Onalan R, Onalan G, Gunenc Z ve ark (2006) Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. Gynecol Obstet Invest. 2006;61:142–148.

Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC ve ark (2008) Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. Ultrasound Obstet Gynecol., 32:877–883.

Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M ve ark (2007) Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. Hum Genet 2007;120(5):607-12.

Palma-Dias RS, Fonseca MM, Brietzke E ve ark (2008) Screening for placental insufficiency by transvaginal uterine artery Doppler at 22–24 weeks of gestation. Fetal Diagn Ther.24:462–469.

Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R ve ark (2001) Multicenter screening for pre eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound in Obstet Gynecol, 18: 441–449.

Park F, Russo K, Williams P ve ark. (2015)Prediction and prevention of early-onset pre-eclampsia: impact of aspirin after first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol,46: 419–423

Pedrosa AC ve Matias A.(2011) Screening for pre-eclampsia: a systematic review of tests combining uterine artery Doppler with other markers. J Perinat Med. 2011;39:619–635.

Pilalis A, Souka PA, Antsaklis P ve ark (2007) Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol, 29:135–140.

Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P ve ark(2007) Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers. Acta Obstet Gynecol Scand, 86:530–534.

Plasencia W, Maiz N, Poon L ve ark (2008) Uterine artery Doppler at 11+ 0 to 13+ 6 weeks and 21+ 0 to 24+ 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet.Gynecol, 32:138–146.

Poon LC, Karagiannis G, Leal A ve ark (2009a) Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine arteryDoppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol. 34:497–502.

Poon LC, Kametas NA, Maiz N ve ark (2009b) First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension, 53:812–818.

Poon LC, Stratieva V, Piras S ve ark (2010) Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks. Prenat Diagn., 30:216–223.

Poon LC ve Nicolaides KH (2014) First-trimester maternal factors and biomarker screening for Preeclampsia. Prenatal Diagnosis, 34: 618–627

Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA ve ark (2014)Uterine Artery Pulsatility Index Assessment at 11–13 +6 Weeks' Gestation.Fetal Diagn Ther, 36:299–304

Roberge S, Villa P, Nicolaides K ve ark (2012a) Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Fetal Diagn Ther, 31(3):141–6.

Roberge S, Giguere Y, Villa P ve ark (2012b) Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Perinatol, 29(7):551–6.

Roberge S, Nicolaides KH, Demers S ve ark (2013) Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 41(5):491–9.

Roberts JM, August PA, Bakris G ve ark (2013) Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol., 122:1122–1131.

Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F ve ark (2013) Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. Am J Obstet Gynecol, 208:203.e1–203.e10.

Sibai B, Dekker G, Kupferminc M (2005) Preeclampsia. Lancet, 365(9461):785-99.

Spencer K, Yu CK, Cowans NJ ve ark (2005) Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. Prenat Diagn. 25:949–953.

Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I ve ark (2007) First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 29:128–134.

Tayyar A, Guerra L, Wright A ve ark (2015)Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. Ultrasound Obstet Gynecol,45: 689–697

Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A ve ark (2016) Maternal serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol, 47: 472–477

Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M ve ark.(2014)First-trimester uterine arteryDoppler and adverse pregnancy outcome: ametaanalysis involving 55 974 women. Ultrasound in Obstetrics &Gynecology, 43; 500–507

Verghese L, Alam S, Beski S ve ark (2012) Antenatal screening for preeclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. J Obstet Gynaecol 2012; 32: 128–131.

von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM (2003) Subclassification of preeclampsia. Hypertens Pregnancy, 22(2):143-8.

Wald NJ, Bestwick JP, George LM ve ark (2012) Screening for pre-eclampsia using serum placental growth factor and endoglin with Down's syndrome Quadruple test markers. J Med Screen. 19:60–67.

World Health Organization (2010), Dept. of Reproductive Health and Research, Dept. of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health, Dept. of Nutrition for Health and Development. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Switzerland: World Health Organization,

World Health Organization (2011). Recommendations for Prevention and Treatment of Pre- Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.

Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS ve ark (2010) First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. BJOG., 117:1384–1389.

Wright A, Wright D, Ispas CA ve ark (2015) Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. Ultrasound Obstet Gynecol,45: 698–706.

Wright A, Guerra L, Pellegrino M ve ark (2016) Maternal serum PAPP-A and free β-hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol,47: 762–767

Yu CKH, Smith GCS, Papageorghiou AT ve ark (2005) An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. Am J Obstet Gynecol,193:429–436.

Yu CKH, Khouri O, Onwudiwe N ve ark (2008) Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. Ultrasound Obstet Gynecol,31: 310–313.

Yu J, Shixia CZ, Wu Y ve ark (2011) Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 37:528–533.

Zhou J, Zhao X, Wang Z ve ark (2012) Combination of lipids and uric acid in mid-second trimester can be used to predict adverse pregnancy outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 25:2633–2638.

Bölüm

14

ANTENATAL FETAL İYİLİK HALİ TESTLERİ VE FETAL HİPOKSİNİN ÖNGÖRÜSÜ

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Antenatal fetal iyilik hali testlerinin ana amacı perinatal morbidite ve mortaliteyi mümkün olan en düşük seviyeye indirmektir. Gelişmiş ülkelerdeki perinatal ölümlerin önemli bir kısmı letal malformasyonlar ve genetik hastalıklar gibi önlenemez nedenlere bağlıdır (Scharf ve ark., 2003). Bu nedenler dışında olumsuz obstetrik sonuçlar ile ilişkili iki ana faktör; erken doğum ve plasenta yetmezliğidir (Scharf ve ark., 2003). Plasenta yetmezliğine bağlı gelişen intrauterin hipoksi ve perinatal asfiksi, perinatal mortalite ve morbiditenin çok önemli bir nedenidir. Fetal iyilik hali testleri asıl olarak plasenta yetmezliğine bağlı gelişen fetal hipoksi ve asfiksinin öngörüsünde etkili olmaktadır. Testlerdeki ana hedef hipoksemik-asidemik fetusların intrauterin ölüm veya kalıcı nörolojik hasar oluşmadan doğurtulmalarına olanak sağlamaktır. Dekolman ve kordon komplikasyonları gibi akut hipoksik durumlar testler ile öngörülemez. Antenatal fetal testlerin yanlış-negatiflik oranları çok düşüktür (normal test sonrası 1 hafta içinde fetal kayıp). Normal test sonrası bir hafta içinde fetal kayıp oranları (konjenital anomaliler hariç) nonstres test (NST), kontraksiyon stres test (CST), biyofizik profil (FBP) ve modifiye FBP için sırasıyla 1000'de 1.9, 0.3, 0.8 ve 0.8 olarak bildirilmektedir (ACOG,2014). Dolayısıyla antenatal fetal testler sıkıntıda olmayan fetusları belirlemede olduça etkilidir. Antenatal fetal iyilik hali testlerinin özellikle düşük-riskli gebe popülasyonunda fetal kayıp oranlarını anlamlı olarak azalttığına ait randomize kontrollü çalışma olmamakla birlikte, bu testler modern obstetrikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Anne ile fetus arasında gaz ve besin maddeleri alış-verişini sağlayan organ plasentadır. Dolayısıyla, fetusun oksijenizasyon ve gelişiminin tam odak noktasında plasenta vardır. Plasenta oluşum aşamasında maternal spiral arterler yeniden yapılanarak düşük dirençli, yüksek kapasiteli damarlara dönüşürler ve bu dönüşüm sayesinde miadında bir gebede kalbin her dakikada pompaladığı kanın yaklaşık 600 ml'si intervillöz sistem içine girer (Baschat, 2004). Villöz trofoblast tabakasının kalınlığı 1. trimestir boyunca azalarak 16. gebelik haftasında 4 mm'ye iner (Baschat, 2004). Plasenta değişim alanı 26 gebelik haftasına kadar hızla, sonrasında ise daha yavaş artarak miadında 12m^2 alana ulaşır (Kaufmann ve Scheffen, 1998). Özellikle gebeliğin ortalarından (24-26. haftalar) itibaren villuslardaki

fetal damarların gelişimi ve dallanması ile fetus dolaşımında direnç azalır ve fetal kardiak output'daki artış ile birlikte de fetal kan akımı hızla artar (Kaufmann ve Scheffen, 1998). Plasentadaki lokal parakrin faktörler (nitrit oksid, endotelin, fetal atrial natriüretik faktör gibi) ile maternal ve fetal kompartmanlardaki dolaşımların düzenlenmesine ve fetus için en uygun olan perfüzyonun sağlanmasına çalışılır (Baschat, 2004). Bu değişikliklerin tamamının amacı fetusun oksijen ve besin gereksinimini sağlamaktır. İntervillöz mesafeden fetus dolaşımına geçen oksijen ve besin maddeleri umbilikal ven yoluyla karaciğer ve sağ kalbe ulaşır. Fetus dolaşımıda bulunan duktus venosus umbilikal ven ile gelen kanın bir kısmını (%18-22'si) karaciğere uğramadan direk olarak sağ atriuma yönlendirir ve buradan da foramen ovale yoluyla sol atriuma geçer (Kiserud, 2001). Bu şantlar sayesinde oksijen ve besinden zengin kan, sol ventrikül, myokardiyum ve beyine yönlendirilir.

Plasenta Yetmezliğinde Fetusda Ortaya Çıkan Değişikliler

Fetusun Metabolik Cevabı; Plasentadan glikoz transferinin azalması fetusda hipoglisemiye yol açar. Hipoglisemiyi karşılamak amacıyla karaciğerdeki glikojen depolarından glikoneogenez yoluyla glikoz üretilmeye çalışılır (Economides ve Nicolaides, 1989). Ancak fetusun karaciğerindeki glikojen depoları yetersizdir ve bir süre sonra hipoglisemi belirginleşir. Hipoglisemi, oksidatif metabolizmayı olumsuz yönde etkiler. Bu aşamada plasentadan aktif transport ile geçişleri sağlanan besin maddelerinin transferleri azalır ve fetus enerji kaynağı olarak farklı metabolik kaynaklara yönelir. Aminoasit transferinin azalması ve kas proteinlerinin glikoneogenez amaçlı yıkımı, esensiyel ve zincirli aminoasitlerin azalmasına neden olur (Cetin ve ark.,1992). Oksidatif metabolizmadaki bozukluk, laktik asit birikimine yol açar. Fetusun beyin ve kalp hücreleri primer enerji kaynağı olarak glikoz yerine laktat ve keton cisimlerini kullanmaya başlar (Martin,2008). Fetal dolaşımda serbest yağ asitleri ve trigliseritler yükselir (Martin,2008). Plasenta yetmezliğine bağlı ortaya çıkan metabolik değişiklikler kordosentez verileri ile ortaya konulmuştur; hipoglisemi, hipoksemi ve esensiyel aminoasit miktarlarında azalma ilk ortaya çıkan bulgularıdır (Economides ve Nicolaides, 1989). Yetersizliğin derinleşmesi ile asidemi, hipoaminoasidemi, hiperkapni, hiperlaktisemi ve trigilisidemi ortaya çıkar (Economides ve Nicolaides, 1989). Bu derinlikteki metabolik bozuklukta, fetal karaciğer fonksiyonları bozulur ve karaciğer dolaşımı da azalır (duktus venosus akımının artmasından dolayı) (Baschat, 2004).

Fetusun Endokrin Cevabı; Fetal glikoz ve aminoasit seviyelerinin azalmasına karşı ortaya çıkan ilk endokrin cevap insülin, IGF I, IGF II ve transforming faktör beta'nın azalmasıdır (Martin,2008). Kortikotropin releasin hormon, ACTH ve kortisol seviyeleri de hipoglisemi ve plasenta yetmezliğinin derecesi ile ilişkili olarak azalır (Economides ve Nicolaides, 1989). Adrenalin ve noradrenalin düzeyleri ise yükselir (Martin,2008). Hipokseminin dercesi ile doğru orantılı olarak fetal tiroid fonksiyonları bozulur (Baschat, 2004). Serum aktif vitamin D ve osteokalsin seviyeleri azalır ve kemik minerelizasyonu olumsuz yönde etkilenir (Baschat, 2004).

Fetusun Hematolojik Cevabı; Fetal hipoksemi eritropoetin salınımını uyarır, eritropoetin de medüller ve ektramedüller hematopoezi uyararak polisitemiye neden olur (Martin, 2008). Ekstramedüller bölgeler (karaciğer, dalak) geniş kapiller boşluklara sahiptir ve büyük çekirdekli eritrositlerin fetal dolaşıma geçişine olanak sağlar. Dolayısıyla fetal dolaşımdaki çekirdekli ertrosit miktarları ile kötü perinatal sonuçlar arasında ilişki mevcuttur (Madazlı ve ark.,2008). Trombosit miktarları azalır (Martin, 2008). Lökosit, monosit ve lenfosit subgruplarında, immünglobulin düzeylerinde azalma gözlenir (Baschat, 2004).

Fetusun Davranışsal (Biyofizik) Cevabı; Kronik hipoksinemi fetal hareketlerde azalmaya neden olur (Martin, 2008). Hipoksinin derecesi ağırlaştıkça solunum hareketleri ve tonus azalır. Asidoz geliştikçe fetal hareketler ve solumun hareketleri tamamen durur, tonus kaybolur. Aynı zamanda fetal kalp atım hızındaki değişkenlik (variabilite) azalır ve hipoksinin ağırlaşması ve asidozun belirginleşmesiyle birlikte deselerasyonlar ortaya çıkar (Baschat, 2004). Bahsedilen biyofizik değişkenlerdeki değişimler hipoksi/asideminin kardiyovasküler sistemde oluşturduğu etkilerden bağımsız olarak, direk santral sinir sistemi üzerine olan etkisiyle ortaya çıkar (Baschat, 2004). Kronik hipoksi amnios sıvı miktarında azalmaya neden olur. Oligohidramios, renal perfüzyondaki azalmaya bağlı olarak idrar üretimindeki azalmanın sonucudur.

Fetusun Vasküler Cevabı; Plasentada oksijenlenen kan umbilikal ven yoluyla fetusa ulaşır. Bir kısmı duktus venosus yoluyla direk olarak sağ atriuma, diğer kısmı ise hepatik vene akar. Hepatik ven alt ekstremiteden gelen vena kava inferiora birleşir ve VCI sağ atriuma açılır. Sağ atriumdan foremen ovale yoluyla sol atriuma, sol ventriküle ve çıkan aortaya geçer. Arkus aortadaki ana damarlar beynin dolaşımını sağlar. Bir kısım kan ise arkus aortaya gitmeden duktus arteriosus yoluyla inen aortaya ve buradan da vücutta dağılır. Sağ atriumdaki kanın bir kısmı triküspid kapağı geçerek sağ ventriküle ve ana pulmoner artere gider. İntrauterin yaşamda akciğer direnci yüksek olduğundan buradaki kan akımı azdır. Akciğerlerdeki kan da pulmoner venler yoluyla sol atriuma döner.

Plasenta yetmezliğinde, umbilikal ven yoluyla fetusa gelen oksijen konsatrasyonu yüksek kanının karaciğere uğramadan duktus venosusdan geçişi artar (Tchirikov ve ark.,2006). Duktus venosus yoluyla direk olarak kalbe gelen oksijen satürasyonu yüksek kanın istenilen ve gereksim duyulan şekilde vücuda dağılımı kardiyovasküler sistemdeki adaptasyon mekanizmaları ile sağlanır. İntrauterin hayatta sağ kalp başlıca vücudun, sol kalp ise kafa ve beynin dolaşımını sağlar. Kafa dışındaki tüm vücudun büyüklüğü göz önüne alındığında, intrauterin yaşamda normalde sağ kalp dominansı vardır. Hipoksi durumunda ise kanın vital organlara (beyin, kroner, sürrenal) yönlendirilmesi gerekir. Dolayısıyla, hipoksi durumunda sol kalp dominansı oluşur (Baschat, 2004). Sağ kalbin önündeki direncin artışı (sağ ventriküler afterload artışı) veya sol kalbin önündeki direncin azalışı (sol ventriküler afterload azalışı) kardiak atımın sol

ventrikül yoluyla dağılımına ve dolayısıyla da kroner ve beyine oksijen satürasyonu yüksek olan kanın gönderilmesine olanak sağlar. Kanın bu şekilde dağılımını sağlamak amacıyla öncelikle periferik arteriyel damarlarda vazokonstriksiyon olur ve bu da sağ ventriküler afterlaod'u artırır. Periferik vazokonstriksiyon torasik ve inen aortada direnç artışına ve dolayısıyla da bu damarlardaki Doppler indekslerinde (PI, RI, S/D) artışa neden olur (Madazlı ve ark.,2001). Bu bulgu "alt ekstremite refleksi - hind limb reflex" olarak adlandırılır. Buna paralel olarak serebral kan akım direnci azalır ve bu da MCA Doppler indekslerinde düşüşe neden olur (Madazlı ve ark.,2001). Bu değişiklik sol ventriküler afterload'u azaltır. Bu bulguya da "beyin koruyucu etki- brain sparing effect" adı verilir. Aynı zamanda pulmoner, çöliak, mesenterik, renal, femoral ve iliak damarlarda vazokonstriksiyon, direnç artışı ve kan akımında azalma meydana gelir (Baschat, 2004). Bu değişikliklerin ortak sonucu oksijen konsantrasyonu yüksek olan kanın vital organlara yönlendirilmesi ve inen aortadaki kanın tekrar oksijenlenmesi için plasentaya yönlendirilmesidir.

Yukarıda bahsedilen kardiyovasküler kompansatuar mekanizmalar uzun süre devam eder veya yetersiz hale gelirse dekompansasyon ortaya çıkar. Karaciğere giden kan akımının ileri derecede azalması (duktus venosus şantı) hepatik perfüzyon bozukluğuna ve karaciğer disfonskiyonuna yol açar (Baschat, 2004). Kalbin artan metabolik gereksinimleri karşılanamaz ise myokard disfonksiyonu oluşur. Ortaya çıkan kalp yetmezliği özellikle sağ kalp yetmezliği şeklinde kendini gösterir ve kalbe dönen venöz dolaşımda göllenme olur. Sağ kalp yetmezliğinin ileri aşamalarında atrium kasılması ile oluşan basınç geriye doğru venöz damarlara yansır. Doppler incelemesi ile bu bulgu duktus venosusda a dalgasında ileri akım kaybı ve umbilikal vende pulsasyonlar olarak kendini gösterir (Baschat, 2004). Kalpten ileriye doğru kan akımının ciddi olarak azaldığı durumlarda kroner arterlerde abartılı vazodilatasyon ortaya çıkar (Baschat, 2004). Kalp yetmezliğinin son aşamalarında da kardiak dilatasyon, holosistolik triküspit rejürtasyonu olur. Serebral otoregülasyon bozulur. Asidemik fetuslarda myokardiyum, beyin ve karaciğer hasarının göstergeleri olarak troponin, S100B protein ve transaminazlarda yükseklikler saptanır (Martin, 2008).

Antenatal Fetal İyilik Hali Testleri

- **Fetal Hareketler**

Hareket canlılığın bir belirtisidir ve fetus oluştuğu andan itibaren hareket eder. Ancak annenin çocuk hareketlerini hissetmesi nulliparlarda 18-20. gebelik haftası, multiparlarda ise 16-18. gebelik haftaları dolaylarında başlar (Mangesi ve ark.,2015). Fetusun hareketsiz kaldığı dönemler 2. trimestirde ortalama 6 dakika iken miada yakın 37 dakikalara çıkar (Nijhuis veark.,1982). Fetal hareketler en çok 28-34 gebelik haftaları arasında olur, miada yaklaştıkça nörolojik olgunlaşma sonucu daha koordine hareketlerin başlaması, amnios sıvısının ve de yerinin azalması nedenleriyle hareketlerde bir miktar azalma olur (Winje ve ark.,2011). Fetal hareketlerin önemli bir kısmı da anne tarafından

hissedilmeyebilir. Fetusun anne karnında bir hayatı vardır, uyur ve uyanır. Annelerin çoğu da karınlarındaki çocuklarının günlük davranış biçimlerini bilirler. Gün içinde normal davranışlarını (hareketli dönemleri) yapan fetusların keyifleri yerinde demektir. Dolayısıyla fetal hareketlerin takibi fetusun iyilik halini değerlendirmede doktor ve alet'e gereksinim göstermeyen basit ve etkili bir yöntemdir. Sıkıntıda olan fetusların hareketlerinde azalma olur. Fetal hareketlerde azalma hisseden gebelerin %25'inde olumsuz perinatal sonuçlar ve intrauterin fetal kayıp olan olgularının %50'sinden fazlasında da fetal hareketlerde azalma hissedildiği bildirilmiştir (Dutton ve ark.,2012). Fetal hareketlerde azalma hissedilen gebeliklerde, fetal iyilik halinin kardiyotokografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (RCOG, 2011;Mangesi ve ark.,2015).

Fetal hareketlerin değerlendirilmesi sübjektif bir değerlendirmedir. Objektif hale getirmek için fetal hareketlerin sayılması yöntemleri geliştirilmiştir (12 saat boyunca hareket olmaması,1 gün içinde 10 hareketten az olması vb). İçlerinde en kullanışlı olanı, gebenin akşam çocuğun hareketli olduğu ve dikkatini ona verebileceği dönemde 10 fetal hareketi kaç dakika içinde yaptığını belirlemesidir. On fetal hareket için geçen ortalama süre 20.9 (±18.1) dakikadır, ve 2 saat içinde 10 hareketin tamamlanmaması, fetal hareketlerde azalma olarak yorumlanmaktadır (Lai ve ark.,2016). Mangesi ve ark. (2015) yaptıkları Cochrane meta-analizinde (5 çalışma, 71 458 gebe), fetal hereketlerin sayılmasının perinatal mortalite ve morbiditede anlamlı azalma oluşturduğuna yönelik yeterli kanıtın olmadığı bildirdirilmektedir. Winje ve ark (2016) 3 randomize kontrollü ve 5 nonrandomize çalışmayı (toplam 115 435 gebe) değerlendirdikleri sistematik derlemelerinde; en büyük sayıda gebeyi içeren randomize kontrollü çalışmada (n=68 654) fetal kayıp oranlarında anlamlı azalma gözlenmezken (Grant ve ark.,1989) diğer bir randomize kontrollü çalışma (n=1123 gebe) ve 3 nonrandominize çalışmada (n=31 131) ise fetal hareketlerin sayılması ile fetal kayıp oranlarında anlamlı azalmanın olduğu bildirilmektedir. Yorumlarında da, fetal hareket sayılmasının yararı konusunda yeterli kanıtın olmadığı, ancak gebelerin çocuk hareketleri konusunda bilgilendirilmelerinin önemli olduğunu söylemekteler.

ACOG (2014) ve RCOG (2011) bütün gebelerin fetal hareket saymasının gerekmediğini, ancak gebelere fetal hareketler konusunda bilgi verilmesini ve fetal hareketlerin azaldığını hisseden gebelerin de sağlık kuruluşlarına başvurmaları konusunda bilgilendirilmelerini önermekteler. SOGC (2007) riskli gebeliklerde 26-32 gebelik haftalarından itibaren fetal hareketlerin sayılmasını, sorunsuz gebeliklerde ise fetal hareketler konusunda bilgilendirmeyi yeterli görmektedir.

- **Nonstres Test (NST)**

NST veya kardiyotokografi, kalp atım hızının (FHR) elektronik olarak kaydedilmesidir ve FHR'in zaman içindeki değişimi değerlendirilir. Kalp atım hızı fetal otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır ve sağlıklı fetal otonomik fonksiyonu gösterir. Asidotik veya nörolojik olarak deprese olmayan fetuslarda, fetal hareketler ile birlikte kalp atım

hızında artışlar (akselerasyon) ve değişkenlikler (variabilite) gözlenir (Everett ve Peebles, 2015). NST nonivaziv, kolay, ucuz ve en sık kullanılan antenatal iyilik hali belirleme testidir. NST reaktif veya nonreaktif olarak değerlendirilir. Yirmi dakika içinde en az iki tane 15 atım artan ve 15 sn süren akselerasyonun olması reaktif test olarak adlandırılır (ACOG, 2014). Preterm fetuslarda (<32 gebelik hafta) 10 atım artan ve 10 sn süren akselerasyonların varlığı da reaktif olarak değerlendirilir (Glantz ve Bertoia,2011). Fetusun uyku dönemleri dikkate alınarak test süresi 40 dakikaya kadar uzatılabilir. Nonreaktif test, 40 dakika içinde bahsi geçen akselerasyonların olmadığı traseleri ifade eder. Traselerde bazal kalp atım hızının 110-160 atım/dakika ve variabilitesinin de 6-25 atım/dakika aralarında olması normal sınırlar olarak değerlendirilmektedir (Everett ve Peebles, 2015). Bazal FHR variabilitesi sempatik ve parasempatik sistemin fetal sinoatrial düğüm üzerine etkisininin ve dolayısıyla otonom sinir sisteminin normal fonksiyon yaptığının göstergesidir. Bazal FHR variabilitesinin azalması veya kaybı fetal hipoksinin önemli bir bulgusudur (Everett ve Peebles, 2015). NST'nin 1 hafta içinde fetal veya neonatal kayıp açısından negatif belirleyici değeri %99 dolayındadır (fetal kayıp 1000'de 1.9) (ACOG, 2014). Dolayısıyla reaktif NST fetusun sağlıklı olduğunu gösterir ve haftada bir tekrarlanması yeterlidir (SOGC, 2007). Ancak diyabetik ve gün aşımı olan gebelerde fetal iyilik hali testi olarak haftada iki kere uygulanması önerilmektedir (Boehm ve ark., 1986; ACOG, 2014). Nonreaktif NST durumunda ise çoğunlukla fetus uyku halindedir, test tekrarlanmalı veya diğer iyilik hali metodları ile fetus değerlendirilmelidir (Murray, 2017).

NST fetal iyilik halini belirlemek açısından bir tarama testidir. Yaygın olarak kullanılmasına karşın perinatal mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak azalttığı kanıtlanamamıştır. Grivell ve ark'nın (2015) yaptıkları Cochrane meta-analizinde, antenatal kardiyotokografi takibinin perinatal mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilemedi. Ancak meta-analizde değerlendirilen randomize kontrollü çalışmalar (4 adet) 1980'li yıllara ait çalışmalardır. Olumsuz perinatal sonuç riski taşıyan gebelikler NST ile değerlendirilebilir; NST'si reaktif olan olgular, fetal gelişim, hareket ve amnios sıvıları da iyi ise ilave test'e ihtiyaç duymadan takip edilebilir (SOGC, 2007).

- **Kontraksiyon Stres Test (CST)**

CST, fetusun uterus kontraksiyonu sırasında oksijenizasyonundaki azalmaya verdiği cevaba dayanır. Fetal hipoksemi kemo ve baroresöptörleri ayrıca sempatik ve parasempatik sistemleri uyararak fetal kalp atım hızında azalmaya neden olur (Itskovitz ve ark.,1982). Bu durum da uterus kontraksiyonu sonrası geçici olarak kalp atım hızında düşüşe, bir başka deyiş ile "geç deselerasyona" yol açar. CST'de oksitosin infüzyonu ile 10 dakika içinde en az 3 kere ve 40 sn süren uterus kontraksiyonları oluşturulur. Kontraksiyonların %50'sinden fazlasında geç deselerasyonlar var ise test "pozitif", geç deselerasyon yok ise "negatif" ve arasıra geç deselerasyon veya belirgin variable deselerasyon oluşuyor ise "şüpheli" olarak değerlendirilir (ACOG, 2014). CST'in yanlış negatif oranı %0.04, yanlış pozitiflik oranı ise %35- 65 dolayındadır, ve test sonucunun

negatif olması pratik anlamda fetusun hipoksemik olmadığının göstergesidir (SCOG, 2007). Ancak CST, uygulanması zor bir test olması ve doğumu indükleme olasılığı da olduğundan pratik bir fetal iyilik hali testi değildir. Günümüzde de kullanımı çok sınırlıdır.

- **Fetal Biyofizik Profil (FBP) ve Modifiye FBP**

Fetal Biyofizik Profil, 5 parametrenin değerlendirilmesi ile yapılır; NST, fetal solunum hareketleri, fetal tonus, fetal reflekler ve amnios sıvı miktarı. Her bir parametre 0 veya 2 puan alır; ≥8 puan normal, 6 puan şüpheli ve ≤ 4 puan anormal sonuç olarak değerlendirilir. Normal sonucun yüksek negatif belirleyici değeri vardır ve test sonrası bir hafta içinde fetal kayıp oranı çok düşüktür (%0.8) (Thompson ve ark.,2012). Biyofizik skorlamada 5 parametre yerine NST ve amnios sıvı miktarının değerlendirildiği ve çok daha kısa süre alan modifiye skorlamanın (modifiye FBP) da aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir (Everett ve Peebles, 2015). Fetal tonus ve reflekslerin kaybı ölüme yakın çok geç ortaya çıkan bulgulardır ve gebeliğin yönetiminde çok anlamlı değillerdir. Lalor ve ark (2012) yaptıkları Cochrane derlemesinde, yüksek riskli gebeliklerin yönetiminde perinatal mortaliteyi azaltmak açısından FBP'in yararını göstermeye yönelik yeterli kanıtın bulunmadığını belirlediler.

- **Doppler**

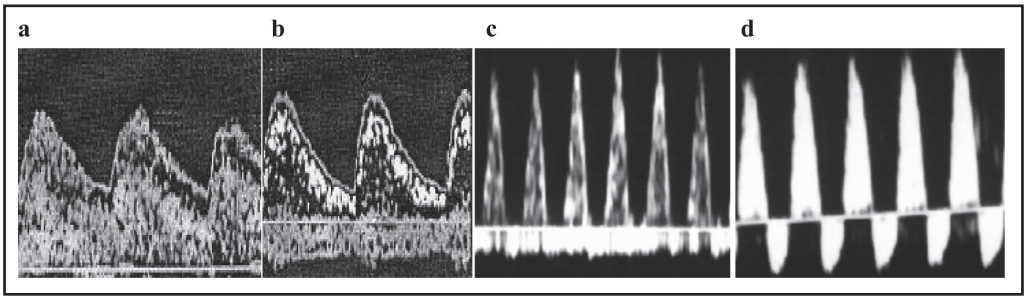
Doppler ultrasonografi, plasenta direnci (umbilikal arter, UmbA), vital organlara dolaşımın redistribüsyonu (middle serebral arter, MCA; fetal aorta, Ao) ve fetal kalp fonksiyonu (duktus venosus, DV) hakkında bilgi edinmemize olanak sağlar. Özellikle fetal gelişim kısıtlılığında (FGK) fetal damarların Doppler ile değerlendirilmesi fetal hipoksi-asideminin belirlenmesinde en etkili iyilik hali testi olarak ortaya çıkmaktadır (Lees ve ark.,2013).

Umbilikal arter Doppler dalga formu plasenta içindeki fetal damarların direncini gösterir (Madazlı ve ark.,2003). Gebelik haftası ilerledikçe plasentadaki fetal damarların direnci azalır ve UmbA'de düşük dirençli kan akımı gözlenir. Plasentadaki fetal damarlardaki direnç artışına paralel olarak umbilikal arterde pulsatilite (PI) veya resistans indeks (RI) yükselir, en son aşamasında da diastol sonu akım kaybı (AED) veya ters akım (ARED) ortaya çıkar (Şekil 1). Umbilikal arterde AED veya ARED bulgusu tersiyer plasenta villuslarının %70'den fazlasının oblitere olduğunun göstergesidir (Berkley ve ark.,2012). Fetal gelişim kısıtlılığı olan fetuslarda UmbA Dopplerde AED veya ARED saptanması fetal hipoksemi-asidemi ve perinatal mortalite ve morbiditede artış ile ilişkilidir (Karsdorp ve ark., 1994; Everett ve Peebles, 2015). Cochrane meta-analizinde, düşük riskli veya genel obstetrik popülasyonda rutin UmbA Doppler taramasının perinatal mortalite ve morbidite üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösterildi (Alfirevic ve ark.,2015). ACOG (2014), UmbA Doppler tarama veya değerlendirmesini rutin olarak her gebelikte önermemekte, FGK bulgu veya şüphesi olan olgularda önermektedir.

Middle serebral arter Doppler değerlendirmesi, beyin damarlarında direncin düşerek (düşük PI) fetal dolaşımın beyne yönlendirilmesinin tespitine yöneliktir. MCA Doppler'in riskli gebeliklerde (fetal anemi dışında) olumsuz obstetrik sonuçları belirlemedeki etkinliği tartışmalıdır (Everett ve Peebles, 2015). Genel anlamda da FGK olgularında MCA Doppler bulgularına göre hareket edilmemektedir (Everett ve Peebles, 2015). Morris ve ark (2012) 35 çalışma ve 4025 FGK olan fetusu dahil ettikleri meta analizlerinde, düşük MCA PI'ın (<2sd veya 5th persantil) olumsuz obstetrik sonuçları ve perinatal mortaliteyi belirlemedeki pozitif LR'larını sırasıyla 2.77 ve 1.36 olarak bildirdiler. Meher ve ark (2015) 9 çalışma ve 1198 FGK fetusu içeren meta-analizlerinde; miadında SGA olup, MCA Doppler PI'i düşük olan fetusların doğum sonrası ortalama 2 yaşlarında neonatal motor organizasyon, ileteşim ve problem çözme yeteneklerinin daha zayıf olduğunu, preterm SGA'ların da daha yüksek oranda anormal psikomotor gelişim gösterdiğini belirlediler. Yorumlarında da, serebral redistribüsyonu olan SGA fetusların, doğum sonrası nöromotor gelişim problemlerinin daha fazla olabileceğini belirttiler.

Serebro-plasental oran (CPR), MCA ve UmbA Doppler PI'larının (MCA PI:UmbA PI) oranını ifade eder. Anormal CPR için sınır değer, 1.08,1.05, 1.00 veya gebelik haftası için <5th persantil olarak değerlendirilmektedir (Nassr ve ark.,2016). Yedi çalışma ve 1428 fetusu içeren sistematik derlemede, anormal CPR değeri olan fetusların fetal distres nedeniyle sezaryen (OR = 4.49, %95 CI [1.63, 12.42]), düşük APGAR skoru (OR = 4.01, %95 CI [2.65, 6.08]) ve neonatal komplikasyon oranlarının (OR = 11.00, %95 [3.64, 15.37]) CPR değeri normal olanlardan daha yüksek olduğu bildirildi (Nassr ve ark.,2016). Miadında (37 gebelik haftası ve üzerinde) gelişimi gebelik haftası ile uyumlu (AGA) veya küçük (SGA) fetusların her ikisinde de, anormal CPR bulgusunun intrapartum fetal distres ve neonatal komplikasyon oranlarında artış ile ilişkili olduğu ve intrapartum fetal distres öngörüsünde yararlı olabileceği bildirilmektedir (DeVore, 2015).

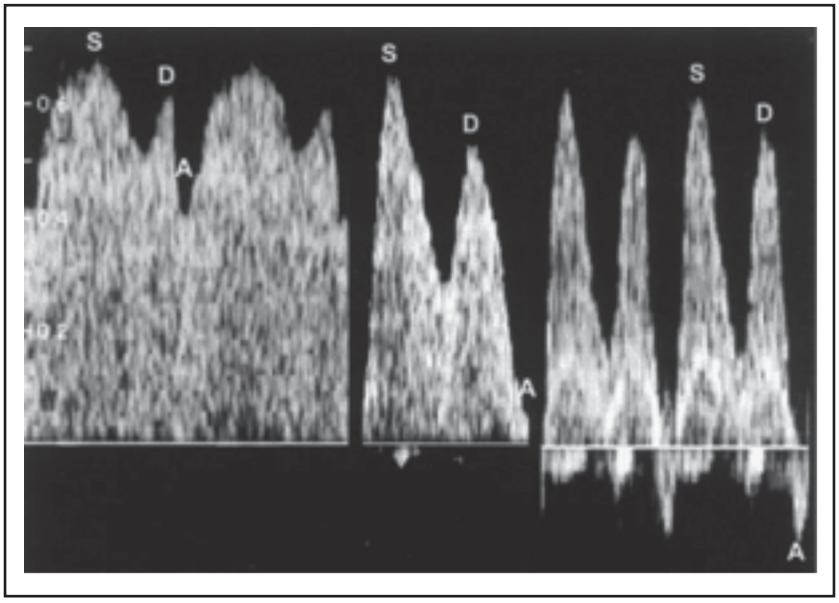
Duktus venosus (DV) intra-abdominal umbilikal ven ile inferior vena cava (IVC) arasında bulunan venöz bir şanttır (Seravalli ve ark.,2016). Umbilikal vene kıyasla daha



Şekil 1. Umbilikal arter Doppler dalga formu; a: Normal, b: Diastol akım azalmış (PI yükselmiş), c: Diastol sonu akım kaybı (AED), d: Diastol sonu ters akım (ARED)

dar lumenli olduğundan, DV içine giren kanının hızı artar. DV kan akımı kardiak siklus boyunca ileri doğru ve hızlı bir akımdır (PSV 20 ve 40. haftada sırasıyla 50-80 cm/s ve 60-90cm/s) (Kiserud, 2005). Duktus venosus VCI ile birleşir. VCI'da alt ektremite ve karaciğerden gelen ve daha az oksijenize kan vardır. Duktus venosusdan gelen kan alt eksterimetelerden gelen kandan daha hızlı olduğundan ona karışmaz. VCI sağ atriuma açıldığında, içinde akım hızı ve oksijen konsantrasyonu yüksek olan DV'dan gelen kan seçici olarak foramen ovaleden geçerek sol atriuma girer. Sol atriumdan, sol ventriküle ve buradan da çıkan aorta yoluyla beyne gönderilir. Böylece oksijen konsatrasyonu yüksek olan kanın seçici olarak vital organlara (beyin ve kronerler) yönlendirilmesi sağlanır. Fetal hipoksi durumunda vital organlar için gerekli olan glikoz ve oksijeni sağlamak amacıyla DV'dan geçen kan akımında artış olur (Seravalli ve ark.,2016).

Duktus venosusdaki kan akımı Doppler ile değerlendirilebilir. Duktus venosus kan akım hızı grafiği trifazikdir. Sistolik (S) (pik sistolik akım hızı 48-71 cm/sn), diastolik (D) (pik distolik akım hızı 31-58 cm/sn) ve atrium kasılmasını ifade eden (a) dalgaları içerir (Sekil 2). Plasenta yetmezliği ve hipoksi durumunda a dalgasındaki akım hızı azalır, pik sistolik ve diastolik akım hızları arasında hızlı düşüş gözlenir (kalp kompliansının azalmasından) ve son aşamada da a'da ters akım (kalp yetmezliği) ortaya çıkar (Şekil 2). Duktus venosus, plasenta yetmezliği ve FGK olan fetuslarda doğum zamanla-



Şekil 2. Plasenta yetmezliği ve hipoksi durumunda a dalgasındaki akım hızı azalır, pik sistolik (S) ve diastolik (D) akım hızları arasında hızlı düşüş gözlenir (kalp kompliansının azalmasından) ve son aşamada da a'da ters akım (kalp yetmezliği) ortaya çıkar.

ması için kullanılan en önemli damardır (Seravalli ve ark.,2016). DV'da a dalgası kaybı veya ters akım sonrası çoğunlukla 1 hafta içinde fetal kayıp gerçekleşir (Seravalli ve ark.,2016). Duktus venosusda a dalgasında ters akım gözlenmesi ağır hipoksi ile ilişkilidir ve doğum gerçekleştirilmelidir (Seravalli ve ark.,2016). TRUFFLE çalışması erken başlangıçlı FGK olgularında DV Doppler ve kompütarize CTG'nin birlikte değerlendirilmesinin doğum zamanın planlanmasında en etkili yöntem olduğunu gösterdi (Lees ve ark.,2013).

- **Testlerin Endikasyonları ve Başlama Zamanı**

ACOG (2014) fetal iyilik hali testlerinin, antepartum fetal kayıp riski yüksek olan gebeliklerde uygulanmasını önermektedir. Bu kapsama giren bütün koşuları sıralamak mümkün değildir. Antepartum fetal iyilik hali testlerinin uygulanılması önerilen bazı klinik durumlar Tablo 1'de belirtildi (ACOG, 2014).

Çoğunlukla 32 gebelik haftasından sonra fetal iyilik hali testlerine başlanması yeterlidir (ACOG, 2014). Ancak fetal gelişim kısıtlılığı, ağır ve erken başlangıçlı plasenta yetmezliği olgularında çok daha erken gebelik haftalarında başlanabilir. Testlerin sıklığı da genel anlamda haftada bir kere olarak önerilmektedir (ACOG, 2014). Ancak gerektiğinde her gün ve günde birkaç kere de yapılmaktadır.

Tablo 1 **Antepartum Fetal İyilik Hali Testlerinin Uygulanılması Önerilen Bazı Klinik Durumlar (ACOG, 2014).**

Maternal durumlar
Diyabet
Hipertansiyon
Kronik böbrek hastalığı
Sistemik lupus erimatosuz
Antifosfolipid sendrom
Hipertiroidizm
Hemoglinopatiler (orak hücre, HbC, thalasemi)
Siyanotik kalp hastalığı
Gebelikle ilişkili durumlar
Preeklampsi
Fetal hareketlerde azalma
Gestasyonel diyabet
Oligo ve polihidramnios
Gün aşımı
Erken membran rüptürü
Erken doğum tehtidi
Fetal gelişim kısıtlılığı
Makrosemik fetus
İzoimmünizasyon
Çoğul gebelik
Kötü obstetrik öykü

Tarama

Antenatal iyilik hali testlerini uygulamadaki ana hedef sıkıntıda olan fetusların belirlenerek müdahele ile, ki çoğunlukla doğum, intrauterin fetal kayıp ve kalıcı nörolojik hasarların önlenmesidir. Antenatal iyilik hali testleri plasenta yetmezliğine bağlı fetal hipoksinin öngörüsünde asıl olarak etkilidir. Her gebelikte uygulanması zorunlu değildir, endikasyonu olan gebeliklerde uygulanmalıdır. Mevcut testlerin yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olduğu unutulmamalıdır. Özellikle erken gebelik haftalarında doğum kararı verilecekse tek bir test ile yetinilmemeli, pek çok parametre birarada değerlendirilmelidir. Fetusun iyilik hali bir bütün olarak yorumlanmalıdır.

Kaynaklar

Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N (2015) Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. Issue 4

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2014) Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. Obstet Gynecol,124:182 - 192.

Baschat AA (2004) Fetal responses to placental insufficiency: an update. BJOG, 111: 1031–1041

Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A (2012). Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol, 206:300-8.

Boehm FH, Salyer S, Shah DMve ark (1986) Improved outcome of twice weekly nonstress testing. Obstet Gynecol, 67:566.

Cetin I, Marconi AM, Corbetta C ve ark (1992) Fetal amino acids in normal pregnancies and in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. Early Hum Dev, 29:183– 186.

DeVore GR (2015) The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. Am J Obstet Gynecol, 213: 5-15

Dutton PJ, Warrander LK, Roberts SA, ve ark.(2012) Predictors of poor perinatal outcome following maternal perception of reduced fetal movements–a prospective cohort study. PLoS ONE, 7:e39784

Economides DL ve Nicolaides KH (1989) Blood glucose and oxygen tension levels in small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol 1989;160:385– 389.

Everett TR ve Peebles DM (2015)Antenatal tests of fetal wellbeing. Semin Fetal Neonat Med, 20:138-143

Glantz ve Bertoia (2011). Preterm nonstress testing: 10-beat compared with 15-beat criteria. Obstet Gynecol, 118:87–93.

Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GML ve ark (2015) Antenatal cardiotocography for fetal assessment. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 9.

Itskovitz J, Goetzman BW, Rudolph AM (1982) The mechanism of late deceleration of the heart rate and its relationship to oxygenation in normoxemic and chronically hypoxemic fetal lambs. Am J Obstet Gynecol, 142:66.

Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP (1994). Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet, 344:1664.

Kaufmann P ve Scheffen I (1998) Placental development. In: Polin RA, Fox WW, editors. Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1998:59–67

Kiserud T (2001) The ductus venosus. Semin Perinatol, 25:11 –20.

Kiserud T DeVore GR (2005). Physiology of the fetal circulation. Semin Fetal Neonatal Med, 10:493–503.

Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z ve ark (2012) Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. Chichester, UK: John Wiley & Sons

Lai J, Nowlan NC, Vaidyanathan R, ve ark (2016) Fetal movements as a predictor of health. Acta Obstet Gynecol Scand, 95:968–975.

Lees C, Marlow N, Arabin B ve ark (2013)Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomizedumbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). Ultrasound Obstet Gynecol, 42: 400–408

Madazlı R, Uludağ S, Ocak V (2001) Doppler Assessment of Umbilical Artery, Thoracic Aorta and Middle Cerebral Artery in the Management of Pregnancies with Growth Restriction. Acta Obstet Gynecol Scand, 80: 702-707

Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z ve ark (2003) Histomorphology of the Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Foetuses and Correlation with the Doppler Velocimetries of the Uterine and Umbilical Arteries. Placenta, 24: 510–516

Madazlı R, Tüten A, Calay Z ve ark (2008) The Incidence of Placental Abnormalities, Maternal and Cord Plasma Malondialdehyde and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Women with GDM and Non-Diabetic Controls. Gyn Obstet Inves, 65:227-232

Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V ve ark. (2015) Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10

Martin CB (2008) Normal Fetal Physiology and Behavior, and Adaptive Responses with Hypoxemia. Semin Perinatol, 32:239-242

Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN (2015) Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol, 46: 398–404

Morris RK, Say R, Robson SC, (2012) Systematic review and metaanalysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,165:141-55

Murray H(2017) Antenatal foetal heart monitoring. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 38: 2-11

Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SAM (2016) Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance J. Perinat. Med, 44(2): 249–256

Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB Jr ve ark. (1982) Are there behavioural states in the human fetus? Early Hum Dev, 6:177–95.

Royal College of Obstetricians and Gynecology (RCOG) (2011) Green-top Guideline No. 57. Reduced Fetal Movements

Scharf A,Seppelt M, Sohn C (2003) Doppler flow velocity to measure the redistribution of fetal cardiac output in fetal stress. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 110:S119-S126

Seravalli V, Miller JL, Block-Abraham D ve ark DeVore GR (2016)Ductus venosus Doppler in the assessment of fetal cardiovascular health: an updated practical approach. Acta Obstet Gynecol Scand 95:635–644.

Society of Obstetricians and Gynecologicts of Canada (SOGC) (2007) Clinical Practice Guideline No 197. Fetal Health Surveillance: Antepartum and Intrapartum Consensus Guideline. JOGC 29:s3-s50

Tchirikov M, Schroder HJ, Hecker K (2006) Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance. Ultrasound Obstet Gynecol, 27: 452–461

Thompson JL, Kuller JA, Rhee EH (2012) Antenatal surveillance of fetal growth restriction. Obstet Gynecol Surv, 67:554-65.

Winje BA, Saastad E, Gunnes N ve ark (2011) Analysis of 'count-to-ten' fetal movement charts: a prospective cohort study. Br J Obstet Gynecol, 118(10):1229–38.

Winje BA, Wojcieszek AM, Gonzalez-Angulo LY ve ark (2016) Interventions to enhance maternal awareness of decreased fetal movement: a systematic review. Br J Obstet Gynecol, 123:886–898.

Bölüm 15

PLASENTA KAYNAKLI FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI ÖNGÖRÜSÜ VE YÖNETİMİ

Prof. Dr. Rıza Madazlı

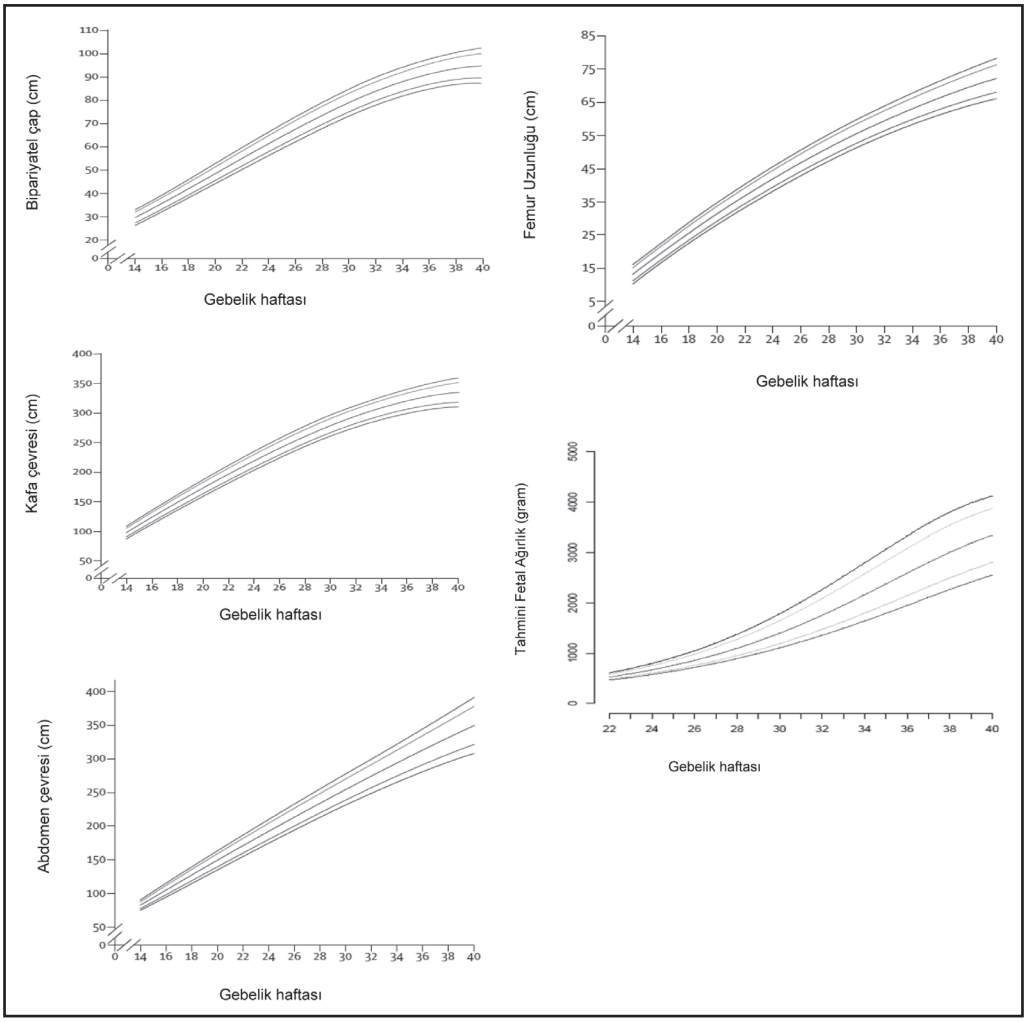
Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) gebeliklerin %5-7'sinde gözlenen, perinatal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu önemli bir obstetrik sorundur (Figueras ve Gratacos, 2017). FGK olan fetuslarda perinatal mortalite AGA fetuslara kıyasla 6-10 kat daha yüksektir (Baschat ve Galan, 2017). FGK fetusların yaklaşık % 5-10'u antenatal veya neonatal dönemde kaybedilir ve preterm fetal ölümlerin %53, terminde fetal ölümlerin ise %26'sında FGK vardır (Baschat ve Galan, 2017). Gelişim kısıtlılığı olan yenidoğanlarda neonatal morbidite oranları da yüksektir (Pallotto and Kilbride, 2006). Respiratuar distres sendromu, kronik akciğer sorunları, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, sepsis, kuagülopati, hepatosellüler disfonksiyon ve hipotermi riskleri FGK olan yenidoğanlarda artmıştır (Pallotto and Kilbride, 2006). Gelişim kısıtlılığı olan fetuslar uzun vadede nörolojik ve akademik gelişim açısından dezavantajlarını devam ettirmekte ve bazı sistemik hastalıklar açısından da risk taşımaktadır (Petry ve Hales 2000; Ergaz ve ark.,2005). Akademik kariyerleri, kognigtif gelişimleri, öğrenme kapasiteleri ve eğitim düzeylerinin AGA fetuslara kıyasla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Strauss, 2000; Levine ve ark.,2015). İntrauterin dönemde gelişim kısıtlılığı olan fetusların, ileri yaşlarda metabolik sendrom olarak adlandırılan obezite, hipertansiyon, hiperkolesteronemi, kardiyovasküler hastalıklar, glikoz intoleransı ve tip 2 diyabet gelişme riskleri genel popülasyondan daha yüksektir (Ergaz ve ark.,2005).

Fetal gelişim kısıtlılığı kavram olarak fetusun genetik olarak belirlenmiş ideal boyutuna, büyüklüğüne ulaşamaması anlamına gelir (Unterscheider ve ark.,2015). Bu tanımdaki sorun her bir fetusa ait ideal ve belirlenmiş büyüklüğün veya gelişimin bilinemiyecek olmasıdır. Bu sorun da, fetusun mevcut ölçümlerinin belirlenmiş popülasyon standartları ile kıyaslanması ile çözülmeye çalışılmaktadır. Buradan haraketle de mevcut gebelik haftası için çeşitli fetal biyometrik ölçümlerin farklı sınır değerlerin (3.,5.,10. veya 15. persantil) altında saptanması tanım için kullanılmaktadır. Yaygın olarak kabul gören tanımlama, tahmini fetal ağırlık (EFW) veya abdomen çevresi (AC) ölçümünün mevcut gebelik haftası için %10 persantilin altında olmasıdır (ACOG,2013;

RCOG,2013). Aslında FGK için kullanılan bu tanımlama belirli gebelik haftası için küçük olan fetusları ortaya koymaktadır. Burada da ikinci bir kavram ortaya çıkmaktadır ki, o da "gebelik haftası için küçük veya small for gestational age (SGA)" kavramıdır. Doğal olarak FGK ve SGA kavramları birbiri içine girmiş olmakla birlikte, birbirlerinden farklı kavramlardır. Fetal gelişim kısıtlılığının ana teması olan ideal boyutuna ulaşamama açısından değerlenirildiğinde, her SGA FGK değildir ve her FGK da SGA olmayabilir. SGA olan fetusların önemli bir kısmı (yaklaşık %50-70'i) yapısal olarak küçük fetuslardır (RCOG, 2013), gelişim sorunları yoktur, bir başka deyiş ile bu fetuslar ideal genetik gelişim potansiyellerine ulaşmışlardır. Diğer açıdan bakıldığında da, bazı fetuslar popülasyon standart eğrilerinde normal persantiller içinde kalmalarına karşın (appreciate for gestational age, AGA) gelişimlerinde sorun vardır ve FGK fetuslardır. Olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçlar çoğunlukla, EFW veya AC'si %3 persantilinin altında, umbilikal arter (UmbA) PI >97.persantil ve/veya middele serebral arter (MCA) PI< 5. persantil olan FGK fetuslarda görülmektedir (Figueras ve Gratacos, 2014). Bu bulgulardan hareketle son yıllarda, %3 persantil altı ve UmbA ve MCA PI değerlerini de içeren FGK tanımlamaları önerilmektedir (Unterscheider ve ark.,2013; Gordijn ve ark., 2016).

"Büyüklük veya boyut" ve "gelişim" kavramları birbirinden farklı kavramlardır ve fetal gelişim kısıtlılığı değerlendirilirken mutlaka dikkate alınmalıdır. Büyüklük, fetal biyometrik ölçümlerin veya bunlara dayanılarak hesaplanan tahmini fetal ağırlığın, ölçümlere özgü gelişim eğrisi grafiklerinde mevcut gebelik haftası için bulunduğu durumu gösterir. Dolayısıyla istatistiki bir tanımdır, o gebelik haftası ile ilgili tek bir kesiti gösterir ve fonksiyonel bir değerlendirme değildir. Gelişim ise bir süreçtir, kavramın içinde zaman faktörü vardır ve dolayısıyla da farklı gebelik haftalarındaki ölçümlerin gelişim grafiğinde işaretlenerek takibini gerektirir. FGK tanısı, fetal biyometrik ölçümlerin (özellikle AC ve EFW) zaman içindeki değişimlerinin değerlendirilmesi ile konulmalıdır. Gelişim hızının değerlendirilmesi, ölçümleri normal persantiller içinde olmasına kaşın gelişim kısıtlılığı olan fetusları (AGA FGK fetuslar) ve ölçümleri alt sınırda olmasına karşın kendi persantilinde gelişen ve dolayısyla FGK olmayan SGA fetusları belirlemede yararlı olur. Dünya Sağlık Örgütünün INTERGROWTH-21th projesi kapsamında çok uluslu ve çok merkezli çalışması sonucunda ortaya konan fetal biyometrik ölçümlerin (Papageorghiou ve ark., 2014) ve tahmini fetal ağırlığın (Stirnemann ve ark.,2017) gebelik haftalarına göre dağılım grafikleri Şekil 1'de gösterildi.

Fetusun gelişiminin değerlendirilebilmesi için ön koşul gebelik haftasının doğru olarak bilinmesidir. Obstetrikte gebelik haftası son adet tarihine (SAT) göre belirlenir. Ancak SAT her zaman güvenilir değildir (geç ovulasyon durumlarında) veya kişi SAT bilmiyor olabilir. Gebelik haftasının belirlenmesinde en etkili metod, 1. trimestirdeki ultrasonografik değerlendirmedir (Ott, 2006). Birinci trimestir baş-makat ölçümü (CRL) ortalama 3-5 gün (%95CI 2.5-11.5 gün) yanılma sınırları içinde gebelik haftasını belirler (Wisser ve ark.,1994). Fetal biyometrik ölçümler de (BPD; bipariyatel çap, HC;kafa



Şekil 1. Fetal biyometrik ölçümlerin 3., 10., 50., 90. ve 97. persantil eğrileri (Papageorghiou ve ark., 2014 ve Stirnemann ve ark.,2017)

çevresi, AC; karın çevresi ve FL; femur uzunluğu) gebelik haftası belirlenmesinde kullanılır. Fetal biyometrik ölçümlerin gebelik haftasını belirlemekteki etkinliği 14 gebelik haftasında artı/eksi 6-7 gün, 26 gebelik haftasında artı/eksi 12-14 gün ve 3. trimestirde >14 gündür (Papageorghiou ve ark, 2016a). Dolayısıyla özellikle 26. gebelik haftasından sonra ultrasonografik ölçümler gebelik haftası belirlenmesinde kullanılmamalıdır.

- **Erken ve Geç Başlangıçlı Fetal Gelişim Kısıtlılığı**

Fetal gelişim kısıtlılığı, tanı konulma haftasının 32-34 gebelik haftasının altında veya üzerinde olmasına göre erken başlangıçlı (EB-FGK) ve geç başlangıçlı fetal gelişim kı-

Tablo 1 **Erken ve Geç Başlangıçlı Fetal Gelişim Kısıtlılığı Tanı Kriterleri (Gordijn ve ark., 2016)**

Erken başlangıçlı FGK	Geç başlangıçlı FGK
GH<32 hafta, anomali yok	≥32 hafta, anomali yok
AC/EFW < 3. persantil veya UA-AED	AC/EFW <3. persantil
AC/EFW <10. persantil ve UmbA PI>95.persantil	AC/EFW <10. persantil ve CPR <5. persantil veya UmbA PI >95. persantil

sıtlılığı (GO-FGK) olarak ikiye ayrılmaktadır (Nawathe ve Lees, 2017). Savchev ve ark. (2014) 656 FGK olgusunu içeren prospektif geniş kapsamlı çalışmalarında, perinatal mortalite ve olumsuz perinatal sonuçlar açısından 32 gebelik haftasının sınır olarak alınmasının uygun olacağını gösterdiler. Bu konuyla ilgili uzmanların ortaya koyduğu Delphi konsensüs raporunda, erken ve geç başlangıçlı FGK tanıları için belirledikleri kriterler Tablo 1'de belirtildi (Gordijn ve ark., 2016).

Erken ve geç başlangıçlı FGK birbirinden farklı antitelerdir ve farklı plasenta patolojilerinden kaynaklanmaktadır (Nawathe ve Lees, 2017) (Tablo 2). FGK olgularının yaklaşık %30'u erken başlangıçlı, %70'i ise geç başlangıçlı FGK'dir (Crovetto ve ark., 2014). Erken başlangıçlı FGK'da plasenta oluşum sorunu vardır ve maternal spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon söz konusudur (Mifsud ve Sebire, 2014). Aynı plasenta patolojisine bağlı olarak oluştuğu kabul edilen preeklampsi klinik tablosu da sıklıkla EB-FGK'na eşlik eder (Leesve ark.,2013;Crovetto ve ark., 2014). Plasentanın kendisinde de, anormal plasentasyona sekonder olarak villöz vasküler yatakta kronik fetal vasküler vazokonstriksiyon oluşur ve plasenta fonksiyonunun %30'dan fazlasının kaybı söz konusudur (Mifsud ve Sebire, 2014). Uterin arter (UtA) Doppler plasenta yatakdaki spiral arterlerin, umbilikal arter (Umb A) Doppler ise villöz fetal damarların göstergesidir (Madazlı ve ark., 2003). Dolayısyla EB-FGK olgularında, Doppler ile uterin ve umbilikal arterde direnç artışı (Umb A ve UtA PI yüksek ve uterin arterde Notch) bulguları gözlenir (Velauthar ve ark., 2014). EB-FGK ağır plasenta yetmezliği ve kronik fetal hipoksi ile ilişkilidir (Figueras ve Gratacos, 2014). Fetal uyum mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda, fetal hipoksi dekompanse hale gelerek fetal asidoz ve ölüme yol açar. Fetusun iyilik hali, UmbA, fetal arter ve venlerin (özellikle duktus venosus) Doppler incelemesi ve kardiyotografi ile öngörülebilir bir seyir izler (Figueras ve Gratacos, 2014). Ağır erken başlangıçlı FGK, fetal ölüm ve ağır nörolojik hasar ile ilişkilidir ve yönetiminde kritik nokta, bugün için tek tedavi yöntemi olan doğumun doğru zamanlanmasıdır.

Geç başlangıçlı FGK, üçüncü trimestirde ortaya çıkar ve plasenta villus yapısında maturasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır (Mifsud ve Sebire, 2014). Plasenta ya-

Tablo 2 Erken ve Geç Başlangıçlı Fetal Gelişim Kısıtlılığı Özellikleri

Erken başlangıçlı FGK	Geç başlangıçlı FGK
< 32 gebelik haftası	≥32 gebelik haftası
Sıklık; ~ %1	%3-5
Plasenta sorunu; Ağır (UtA ve UmbA Doppler anormal, PE eşlik eder)	Hafif (UtA Doppler normal, PE sık değil)
Hipoksi: Ağır, sistemik kardiyovasküler uyum	Hafif, santral kardiyovasküler uyum
Preterm fetüs, hipoksiye dirençli, öngörülebilir	Term fetüs, hipoksiye az tolerans, akut seyir
Yüksek mortalite ve morbidite nedeni yeni doğanda uzun-vade sorunlar	Düşük mortalite, geç antenatal kayıp yeni doğanda uzun-vade sorunlar
Sorun; Yönetim	Tanı ve belirleme

takda spiral arter yapılanmasında sorun yoktur, villöz fetal damar yüzey alanında da kayıp yoktur (Nawathe ve Lees, 2017). Dolayısıyla, UtA ve UmbA Doppler bulgularında anlamlı direnç artışı yoktur (Figueras ve Gratacos, 2017). Plasenta villöz yapısındaki maturasyon bozukluğu, gaz ve besin alış-verişinde sorunlara yol açar (Nawathe ve Lees, 2017). Ortaya çıkan hipoksiye karşı fetus uyum mekanizmalarını devreye sokar ve vital organlara kan akımını artırır. Bu durum, middle serebral arterde direncin azalması ve dolayısıyla MCA PI'da düşüş olarak ortaya konur (Figueras ve Gratacos, 2017). Serebral redistribusyonu gösteren bir önemli belirteç, serebroplasental ratio (CPR) dur ve MCA PI'ın UmbA PI'a bölünmesi ile elde edilir. Geç başlangıçlı FGK'da düşük CPR'ın, perinatal mortalite, düşük APGAR skoru ve intrapartum fetal distres ile ilşkili olduğu belirlenmiştir (Figueras ve Gratacos, 2014). Geç başlangıçlı FGK'da perinatal sonuçlar EB-FGK'a kıyasla çok daha olumlu olmasına karşın, akut olarak fetal iyilik halinin bozulması ve buna bağlı olarak da geç antenatal fetal ölüm, intrapartum fetal distres ve neonatal asidoz ortaya çıkabilir (MacDonald ve ark., 2015). Fetal yilik halindeki akut bozulmanın, term fetusların hipoksiye daha duyarlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Figueras ve Gratacos, 2014). EB-FGK'ındaki gibi fetal iyilik halinde öngörülebilir değişikliklerin olmaması, GB-FGK olgularının belirlenmesinin ve yönetiminin önemini ortaya koymaktadır.

Tarama ve Öngörü

FGK'nın tarama ve tanısı antenatal takipin ana hedeflerinden biridir. FGK'nın erken tanısı ve uygun yönetimi perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasına olanak sağlar (Lindqvist ve ark.,2005; Imdad ve ark.,2011).

Tablo 3 **Fetal Gelişim Kısıtlılığı ile İlişkili Olabilecek Maternal Özellikler (RCOG, 2013)**

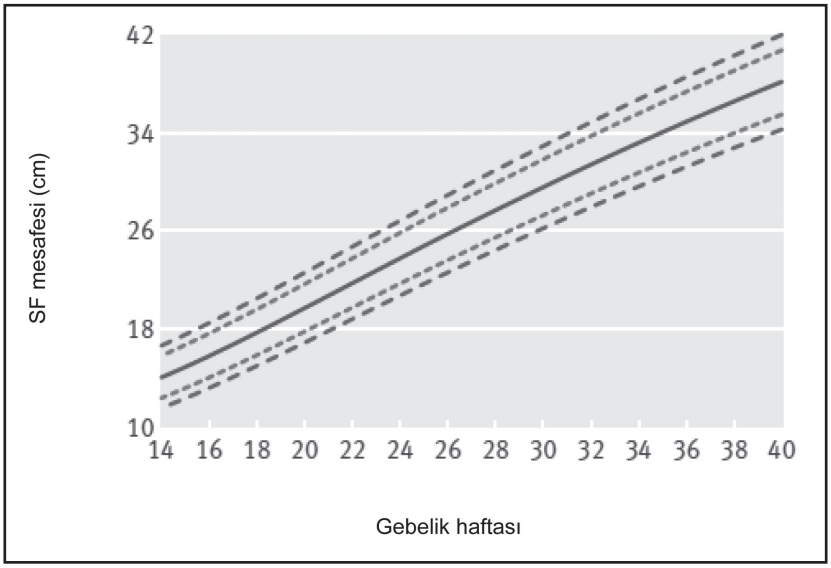
	OR (%95 CI)
Yaş >40	3.2 (1.9–5.4)
BMI >30	1.5 (1.3–1.7)
Sigara >10/gün	2.2 (2.03–2.4)
Ağır egzersiz	3.3 (1.5–7.2)
SGA öyküsü	3.9 (2.14–7.12)
Ölü doğum öyküsü	6.4 (0.78–52.56)
Preeklampsi öyküsü	1.3 (1.19–1.44)
Kronik hipertansiyon	2.5 (2.1–2.9)
Diyabet	1.7 (1.5–2.3)
Böbrek yetmezliği	5.3 (2.8–10)
Antifosfolipid sendrom	6.2 (2.43–16.0)

- **Maternal özellikler**

FGK ile ilişkili olabilecek maternal özellikler Tablo 3'de belirtildi (RCOG, 2013). İlk antental muayenede FGK ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve majör risk faktörlere (OR>2) sahip olanların fetuslarının gelişimlerinin ultrasonografi ile takip edilmesi ve 20-24 gebelik haftasında UtA Doppler taraması önerilmektedir (RCOG , 2013).

- **Simfiz-fundus (SF) Ölçümü**

SF mesafesi, simfiz ile uterus fundus'u arasındaki mesafesinin ölçümüdür. INTERGROWTH-21th projesi kapsamında ortaya konulan gebelik haftasına göre SF dağılım grafiği Şekil 2'de gösterildi (Papageorghiou ve ark.,2016b). SF mesafesi 24-35 gebelik haftaları arasında kabaca gebelik haftası ile aynı değere sahiptir (32 gebelik haftasında 32 cm vb). SF mesafesinin gebelik haftasından ≥3cm küçük veya popülasyon eğrisinde -2sd altında ölçülmesi SF ölçümünde kısalık anlamına gelmektedir (ACOG, 2013). Pay ve ark (2015) yaptıkları ve 8 çalışmayı (1982-1991 yılları arasında yapılan) dahil ettikleri meta-analizlerinde, SF ölçümünün SGA fetusları (doğum ağırlığı<%10) belirlemede bildirilen sensitiviteleri % 27 ile 76, spesifiteleri %79 ile 92, +LHR'ları 1.91 ile 9.09 ve –LHR'ları 0.29 ile 0.83 arasında değiştiği saptandı. Pay ve ark (2016) 42 018 gebeyi içeren çalışmalarında, SF ölçümünün -2sd altında ölçümünün SGA fetusları belirlemedeki sensitivite ve spesifisitesini sırasıyla %50 ve %80 olarak bildirdiler. Düşük sensitivite, yüksek yanlış pozitif oranı (YPO) ve intra ve inter observer değişkenliği nedeniyle SF ölçümü kendi başına FGK tarama ve tanısı için yeterli değildir. Ancak ilave bir maliyet getirmemesi ve kolay uygulanabilir olması nedenleriyle antenatal gebe takibinde bakılmasında yarar vardır. RCOG (2013), ACOG (2013) ve SCOG (Lausman ve



Şekil 2. Simfiz- fundus mesafesinin gebelik haftasına göre 3., 10., 50., 90. ve 97. persantil eğrileri (Papageorghiou ve ark.,2016)

ark., 2013), antenatal takipte SF ölçümünü önermektedir. Dolayısıyla SF ölçümü FGK taramasında yararlı bir yöntemdir ve gelişim sorunundan şüphelenilen olguların ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerekir.

- **Uterin arter Doppler**

Uterin arter Doppler bulguları ile spiral arterlerdeki histolojik değişiklikler arasında çok yakın bir ilişki bulunmaktadır ve UtA Doppler incelemesi ile uteroplasental dolaşım ve spiral arterlerdeki gebeliğe özgü değişiklikler değerlendirilebilir (Madazlı ve ark.,2003). Yetersiz trofoblastik invazyon, başka bir deyiş ile plasentasyon sorunu olan olgularda UtA Doppler incelemesinde direnç artışı bulguları saptanır (Lovgren ve ark.,2010). Velauthar ve ark. (2014) 55 974 gebeyi içeren, 2013 yılına kadar yayınlanmış 18 çalışmayı (15'i düşük riskli gebe populasyonu) dahil etikleri meta-analizlerinde 1.trimestir UtA Doppler analizinin; FGK belirlemedeki sensitivite, spesifisite, +LR ve –LR'ları sırasıyla %15.4, %93.3, 2.3 ve 0.91, erken başlangıçlı FGK belirlemedeki sensitivite, spesifisite, +LR ve –LR'ları ise sırasıyla %39.2, %93.1, 5.7 ve 0.65 olarak saptadılar. Lesmes ve ark (2015) 63 975 tekil gebeliğin 19-24 gebelik haftaları arasında UtA Doppler ile tarandığı ve 3702 (%5.8) gebenin SGA (<%5 persantil) bebek doğurduğu çalışmalarında; ortalama UtA Doppler Pl>1.6 saptanmasının %10 yanlış pozitiflik oranı ile <32, 32-36 ve ≥37 gebelik haftalarında doğum yapan SGA olgularını sırasıyla %90, %68% ve %44 oranlarında belirlediğini bildirdiler. Familiari ve ark (2016) 28 894 gebenin 19-24

gebelik haftaları arasında UtA Doppler ile tarandığı çalışmalarında, %10 yanlış pozitiflik oranı ile >37, <37 ve <32 gebelik haftalarında doğum yapan SGA(<%5 persantil) olgularının sırasıyla %25, %60 ve %77 oranlarında belirlendiği saptandı. Uterin arter Doppler özellikle EB-FGK olgularının öngörüsünde etkili bir tarama metodu olarak ortaya çıkmaktadır. RCOG (2013) ve SCOG (Lausman ve ark., 2013) FGK öngörüsü amacıyla UtA Doppler taramasını düşük riskli gebe popülasyonda önermezken, yüksek riskli gebe popülasyonda önermektedir.

- **Biyokimyasal Belirteçler**

Çok fazla sayıda biyokimyasal belirteç FGK öngörüsünde kullanılmaktadır. Tek başına hiçbir biyokimyasal belirteç yeterli etkinliğe sahip değildir ve diğer parametreler ile birlikte kullanıldıklarında etkinlikleri artmaktadır (Blitz ve ark.,2016).

Birinci trimestirde, Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) düzeyinin 0.45 MoM altında olmasının FGR belirlemedeki sensitivite, spesifisite ve Odds ratio'su sırasıyla %10, %95 ve 2.74; serbest b-hCGdüzeyinin 0.45 MoM altında olmasının FGK belirlemedeki sensitivite, spesifisite ve Odds ratio'su ise sırasıyla %5, %96 ve 1.3 olarak bildirilmektedir (Copel ve Gahtiyar, 2014). İkinci trimestirde, b-hCGdüzeyinin >2.00 MoM (22 çalışma), UE3 düzeyinin <0.75 MoM (7 çalışma) ve İnhibin A düzeyinin >2.00 MoM (1 çalışma) saptanmasının SGA belirlemedeki pozitif LHR'ları sırasıyla; 1.74, 2.54 ve 4.45, negatif LHR'ları da sırasıyla 0.95, 0.75 ve 0.92 olarak bildirildi (Cnossen ve ark.,2008). Conde-Agudelo ve ark (2013) yaptıkları meta analizde, plasental growth faktör (PIGF)'ün<5. persatil altında olmasının FGR (<%10 persantil) belirlemedeki sensitivitesi %67 (%95 CI 58-76), genel anlamda da anjiogenik faktörlerin pozitif ve negatif LHR'ları 1.7 ve 0.8 olarak saptandı. Sonuç olarak maternal biyokimyasal belirteçlerin FGK öngörüsündeki etkinlikleri oldukça zayıftır. Daha çok diğer parametrelere ilave olarak kullanılmaları ve özellikle Down sendromu taramasında anormal sonuç elde edilenlere UtA Doppler taraması uygulanması önerilmektedir (Blitz ve ark.,2016).

- **Mutiparametrik Tarama**

UtA Doppler, biyokimyasal belirteçler ve maternal klinik özellikler birlikte değerlendirilerek, FGK öngörüsünün etkinliği arttırılmaya çalışılmaktadır. Birinci trimestirde (11-14 gebelik haftası) multiparametrik tarama metodlarının %10 YPO ile FGK, EB ve GB-FGK'nı belirlemedeki etkinlikleri (sensitiviteleri) Tablo 4 de gösterildi. Roberge ve ark (2016) yaptıkları meta-analizde, 16 gebelik haftasından önce başlanılan düşük doz aspirin (60-150 mg, 17 çalışma) proflaksisinin FGK riskini anlamlı olarak azalattığını (RR, 0.56 %95 CI 0.44-0.70), buna karşılık 16 gebelik haftası üzerinde başlanan proflaksinin (60-150 mg, 18 çalışma) ise anlamlı etkisinin olmadığını (RR, 0.95 %95 CI 0.86-1.05) gösterdiler. Dolayısıyla, son yıllarda, özellikle 16 gebelik haftasından önce FGK ve preeklampsi gelişme riski yüksek gebe gruplarının belirlenerek düşük doz aspirin ile proflaksi uygulanması üzerinde durulmaktadır ve bu konuda çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Tablo 4 Birinci Trimestirde (11-14 Gebelik Haftası) Multiparametrik Tarama Metodlarının %10 YPO ile FGK, EB ve GB-FGK'nı Belirlemedeki Etkinlikleri (Sensitiviteleri %)

Çalışma	Sonuç	N(FGK n)	Parametre	FGK	EB-FGK	GB-FGK
Poon(2011)	FGK<5	33602(1536)	MK+bhCG +PAPP-A	37		
Karagiannis (2011)	FGR<5	33602(1536)	MK+MAP+ UtA+BhCG+ PLGF+PAPP-A+ ADAM12+PP13	47	73	46
Poon(2013)	FGK<5	57458(3168)	MK+MAP+ UtA+PAPP-A+ PLGF		56	51
Crovetto (2014)	FGK<10	4970(421)	MK+MAP+ UtA		60	23
Crovetto (2016)	FGK<10	9150(462)	MK+MAP+ UtA+PLGF+ sFlt-1	67	86	66

MK: Maternal karakteristikler

Fetal Gelişim Kısıtlılığı Yönetimi ve Doğumun Zamanlanması

Erken Başlangıçlı Fetal Gelişim Kısıtlılığı

Erken başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığına neden olan kötü oluşmuş plasentayı düzeltmek veya yeniden oluşturmak şansına sahip değiliz, dolayısıyla tek tedavi yöntemi olan doğumun doğru zamanlanması gerekir. Bu noktada da, doğum gerektiğinden erken olmamalı (prematürite riskleri), aynı zamanda geç de kalınmamalıdır (fetal kayıp riski). Bahsi geçen konu 25-27 gebelik haftalık bir fetusun doğurtulması kararıdır, oldukça zor ve aynı zamanda da sorumluk isteyen bir karardır. EB-FGK'da fetusun iyilik hali, UmbA, fetal arter ve venlerin (özellikle duktus venosus) Doppler incelemesi ve kardiyotografi ile öngörülebilir bir seyir izler (Şekil 3) (Figueras ve Gratacos, 2014). Bu verilere dayanarak da doğumun planlanması yapılmaktadır. Erken-başlangıçlı fetal gelişim kısıtlığının yönetimi ve doğumun zamanlamasında önerilen akış Tablo 5'de gösterildi (Nawathe ve Lees, 2017). Oligohidramnios kronik fetal hipoksinin önemli bir bulgusudur ve EB-FGK olgularına sıklıkla eşlik eder (Nawathe ve Lees, 2017). Amniotik sıvı indeksi (AFI) ile düşük APGAR skoru arasında ilişki gösterilmiştir (Chauhan ve ark., 1999), ancak neonatal asidoz, mortalite ve morbidite arasında anlamlı ilişki ortaya

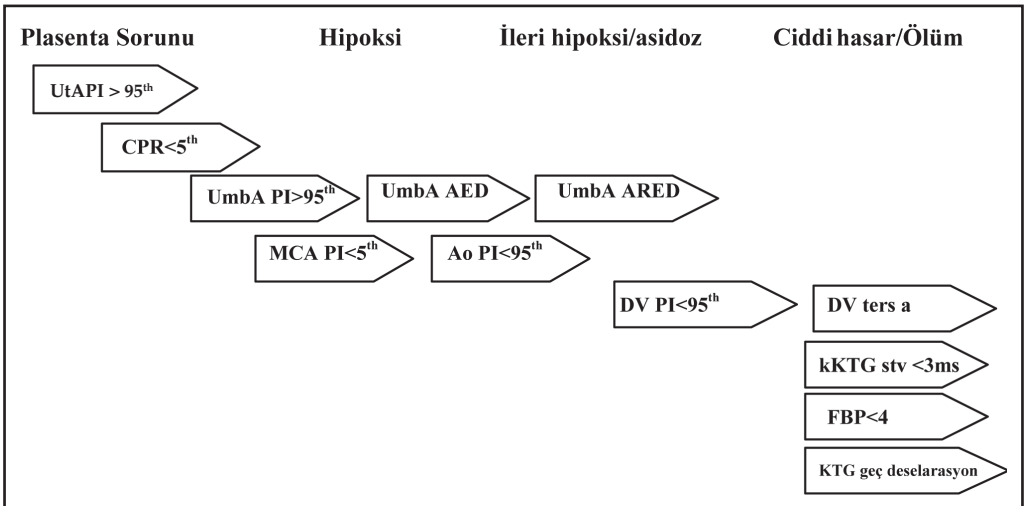
Tablo 5 **Erken ve Geç Başlangıçlı Fetal Gelişim Kısıtlığının Yönetimi (Nawathe ve Lees, 2017)**

Erken Başlangıçlı-FGK	
Umb A PI >95th persantil	Haftalık takip, Doppler ve mFBP
Umb A AED, fetal hareketler iyiyse	İki günde bir Doppler, ve mFBP
Umb A ARED +DVPI ↑	Günde 2 kere KTG, her gün Doppler
Umb A ARED +DV a dalgası yok/ters	Doğum
Geç Başlangıçlı-FGK	
UtA PI ↑, diğer bulgular normal	Haftada bir Doppler ve mFBP
MCA PI< 5. persantil veya CPR ↓	Haftada 2-3 kere Doppler ve mFBP

mFBP; modifiye biyofizik profil

konulamamıştır (Hecher ve ark., 2001). Dolayısıyla EB-FGK olgularında amnios sıvısında azalma önemli bir bulgu olmakla birlikte, doğumun zamanlamasında tek başına kullanılan bir belirteç değildir (Nawathe ve Lees, 2017).

Uterin arter Doppler plasentanın maternal tarafındaki, umbilikal arter Doppler ise fetus tarafındaki dolaşımların değerlendirildiği tanı metodlarıdır. Erken başlangıçlı FGK'da plasenta yatakda maternal spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon söz



KTG: kardiyotokografi, stv: short term variabilite, DV: Duktus venosus, UmbA: Umbilikal arter, MCA: midle serebral arter, Ao: Aorta, FBP; Fetal biyofizik profil, CPR; serebro plasental ratio

Şekil 3. Erken başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığında Doppler ve kardiyotokografi bulgularının seyri (Figueras ve Gratacos, 2014).

konusudur (Mifsud ve Sebire, 2014). Uterin arter Doppler ile, plasenta yatakdaki spiral arterlerde direnç artışı (UtA PI yüksek ve Notch) bulguları gözlenir (Baschat ve Galan, 2017). Plasenta içindeki villüz vasküler yatakdaki değişiklikler Umb A Doppler ile belirlenir. Fetal villöz damarların yaklaşık %30'unun zarar gördüğü durumda Umb A PI yükselir (PI>95th), %60-70'nin zarar gördüğünde ise umbilikal arterde diastol sonu akım kaybı veya ters akım (AED, ARED) saptanır (Baschat ve Galan, 2017). Umbilikal arterde AED bulgusu %50-80 oranında fetal hipoksi ile birliktedir (Baschat ve Galan, 2017). Plasenta fonksiyonun önemli oranda (%70 dolayında) kaybı ve fetal hipoksi göstergesi olması nedeniyle 30-32 gebelik haftası üzerinde FGK olan olgularda UmbA'de AED veya ARED saptanması doğum endikasyonu olarak kabul edilmektedir (Berkley ve ark., 2012, RCOG, 2013; Figueras ve Gratacos, 2017). Hipoksi durumunda fetal dolaşım vital organlara yönlendirilir; periferik arteriyel damarlarda vazokonstriksiyon (aorta PI artış), serebral kan akım direncinde ise azalma (MCA Doppler PI düşüş) olur (Madazlı ve ark.,2001). Kardiyovasküler kompansatuar mekanizmalar yetersiz hale gelirse dekompansasyon ortaya çıkar, sağ kalp yetmezliği ve duktus venosusda (DV) atrium kasılması ile oluşan "a" dalgasında ileri akım kaybı ve geri akım oluşur (Baschat, 2004). EB-FGK olgularının yönetiminde MCA Doppler bulgusu, perinatal sonuçlar ve fetal asideminin öngörüsünde yeterince etkili değildir ve doğumun zamanlamasında kullanılmamaktadır (Seravalli ve Baschat, 2015; Stampalija ve ark.,2017). DV'da a dalgasında akım kaybı veya ters akım gözlenmesi %40-100 oranlarında perinatal mortalite ile ilişkili bir bulgudur ve çoğunlukla 1 hafta içinde fetüs intrauterin kaybedilmektedir (Seravalli ve Baschat, 2015). Dolayısıyla, DV'da a dalgasında akım kaybı hangi gebelik haftası olursa olsun doğum endikasyonu olarak kabul edilmektedir (Schwarze ve ark.,2005; Cruz-Lemini ve ark.,2012; Figueras ve Gratacos, 2017). Kompütarize kardiyotokografi (cKTG) ile fetal kalp atım hızındaki short-term variabilite değerlendirilebilir ve short term variabilite kaybı (<3 ms) ve spontan geç deselarasyonlar da fetal asidoz ile ilişkili bulgulardır ve doğum endikasyonudur (Figueras ve Gratacos, 2017). EB-FGK olgularının %50'sinde DV'da a dalgasında akım kaybı cKTG'de short-term variabilite kaybından önce gözlenir (Hecher ve ark.,2001).

Stock ve ark. (2016) EB-FGK olgularında doğum zamanlamasının perinatal sonuçlar üzerine etkisini değerlendirdikleri ve çok uluslu ve çok merkezli "Growth Restriction Intervention Trial (GRIT)" çalışmasınının (1993-2001 yıllar arasında, 548 gebelik) sonuçlarını irdeledikleri Cochrane derlemesinde; 24-36 gebelik haftaları arasında FGK tanısı alarak hemen ve belirli bir bekleme süresi (median 4 gün) sonrası doğurtulan fetusların erken perinatal sonuçları ve 2 ve 9 yaşlarındaki mortalite, morbidite, nörolojik ve kognigtif gelişimleri arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi.

Avrupa'nın 20 perinatal merkezinde (2005-2010 yılları arasında) çok merkezli olarak yapılan TRUFFLE çalışmasında (Lees ve ark., 2013); 26-32 gebelik haftaları arasında FGK (<%10 persantil) ve UmbA PI>95 persantil olan 503 gebede a- c-KTG'de short term variabilite kaybı, b-DV PI>95 persantil olması ve c- DV'da a dalgası akım kaybı veya

ters akım bulgularına göre doğum zamanlamasının sonuçları araştırıldı. Antenatal fetal mortalite % 2.4 olguda oluştu. Doğum zamanına göre neonatal mortalite oranları 26-27, 28-29, 30-31 ve 32-33 haftaları için sırasıyla; %19, %9, %3 ve %1; ağır morbidite oranları %51, %35, %20 ve %12; sorunsuz surviv oranları ise %30, %56, %78 ve %87 olarak bildirildi (Lees ve ark., 2013). Duktus venosus PI normal sınırlarda olduğu sürece, c-KTG'de short term variabilite kaybı olsa da beklenebileceği, ancak c-KTG'nin günde bir kereden daha fazla yapılması gerektiği sonucuna varıldı (Wolf ve ark., 2017).

Geç Başlangıçlı Fetal Gelişim Kısıtlılığı

Geç başlangıçlı FGK, miada yakın fetusun büyüme potansiyeline ulaşamaması anlamına gelmektedir. Burada da, problem plasenta kaynaklıdır ve fetal hipoksemi/hipoksi riski söz konusudur (Mureşan ve ark.,2016). Ancak GB-FGK olgularında plasenta yatakda spiral arter yapılanması normaldir (UtA Doppler normal) ve ayrıca plasentadaki villöz fetal damar yüzey alanında da kayıp yoktur (UmbA Doppler normal) (Nawathe ve Lees, 2017). Sorun, plasenta villuslarındaki maturasyon bozukluğudur ve bu da gaz ve besin alış-verişinde yetersizliğe yol açar (Mifsud ve Sebire, 2014). GB-FGK'ında ileri haftalardaki fetusun hipoksiye daha duyarlı olmasından dolayı fetal mortalite, intrapartum fetal distres ve neonatal asidoz ortaya çıkabilir (MacDonald ve ark., 2015). Geç fetal ölümlerin yaklaşık %50'sinin nedeni GB-FGK'dır (Froen ve ark.,2004). GB-FGK tanısı, fetal biyometrik ölçümlerin 3. trimestirde geniş bir aralık göstemelerinden dolayı zordur. Tanı, 3. trimestirde fetal gelişimin ultrasonografi ile takibi ve fetal gelişim eğrisi grafiğinde EFW ve AC'sinin gelişmemesi ve HC/AC oranın artması ile konabilir. GB-FGK olan fetusların belirlenerek uygun yönetimi, olumlu perinatal sonuçların elde edilebilmesi açısından önemlidir.

Geç başlangıçlı FGK olgularında uterin arter ve umbilikal arter Doppler parametreleri çoğunlukla normal sınırlardadır (Figueras ve Gratacos, 2017). Miada yakın fetusların beyinlerinin oksijen gereksinimi fazladır ve hipoksi durumunda öncelikli olarak serebral vazadilatasyon ile cevap verirler (Hershkovitz ve ark.,2000). GB-FGK olgularında fetal hipoksemiyi belirlemede en etkili metod MCA PI ve CPR'dur (DeVore, 2015). MCA PI< 5 persantil ve CPR < 1, 1.05, 1.08 veya 5.persantil olan GB-FGK olgularında olumsuz perinatal sonuçların arttığı bildirilmektedir (DeVore, 2015; Nassr ve ark.,2016). Meher ve ark (2015) 9 çalışma ve 1198 FGK fetusu içeren meta-analizlerinde; miadında SGA olup, MCA Doppler PI'i düşük olan fetusların doğum sonrası ortalama 2 yaşlarında neonatal motor organizasyon, ileteşim ve problem çözme yeteneklerinin daha zayıf olduğunu belirlediler. Yorumlarında da, serebral redistribüsyonu olan SGA fetusların, doğum sonrası nöromotor gelişim problemlerinin daha fazla olabileceğini belirttiler. Yedi çalışma ve 1428 fetusu içeren sistematik derlemede, anormal CPR değeri olan fetusların fetal distres nedeniyle sezaryen (OR = 4.49, %95 CI [1.63, 12.42]), düşük APGAR skoru (OR = 4.01, %95 CI [2.65, 6.08]) ve neonatal komplikasyon oranlarının (OR = 11.00, %95 [3.64, 15.37]) CPR değeri normal olanlardan daha yüksek olduğu bildirildi (Nassr ve ark.,2016). Miadında (37 gebelik haftası ve üzerinde) SGA fetuslarda

saptanan anormal CPR bulgusunun intrapartum fetal distres ve neonatal komplikasyon oranlarında artış ile ilişkili olduğu ve intrapartum fetal distres öngörüsünde yararlı olabileceği bildirilmektedir (DeVore, 2015).

Geç başlangıçlı FGK'de doğumun planlanmasında, prematüriteye bağlı neonatal komplikasyonların gelişme olasılığı çok düşük olduğundan, sorun geç fetal mortalite ve intrapartum fetal distres risklerini azaltmaktır. Yönetim için önerilen akış Tablo 5 gösterildi (Seravalli ve Baschat, 2015). The Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Study at Term (DIGITAT) çalışması 36-41 gebelik haftaları arasında GB-FGK tanısı alan olguların indüksiyon ile doğurtulmaları ve takip edilmeleri arasında olumsuz neonatal sonuçlar, müdahaleli vaginal doğum ve sezaryen oranları arasında anlamlı farkların olmadığı ve her iki yaklaşımın da uygun olabileceği sonucuna varıldı (Boers ve ark., 2010). DIGITAT verilerine göre, Doppler bulguları normal sınırlarda olan GB-FGK olgularında doğum indüksiyonu için en uygun gebelik haftası, 38 haftadır (Boers ve ark., 2012). MCA PI ve CPR değerleri anormal olan miada yakın FGK olgularında doğum seçeneği düşünülebilir (RCOG, 2013).

Kaynaklar

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG (2013) Practicebulletin no. 134: fetal growth restriction. Obstet Gynecol, 121(5):1122–1133

Baschat AA (2004) Fetal responses to placental insufficiency: an update BJOG, 111: 1031–1041

Baschat AA ve Galan HI (2017) Intrauterine Growth Restriction. In, Gabbe SG (eds), Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Seventh Edition. Philadelphia, PA : Elsevier, Chapter 33, pp 737-769.

Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A ve ark (2012) Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol, 206:300-8

Blitz MJ, Rochelson B, Vohra N (2016) Maternal Serum Analytes as Predictors of Fetal Growth Restriction with DifferentDegrees of Placental Vascular Dysfunction. Clin Lab Med 36; 353–367

Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D ve ark (2010) Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). BMJ, 341:c7087.

Boers KE, van Wyk L, van der Post JA ve ark (2012) Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. Am J Obstet Gynecol, 206:344.e1–7.

Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW ve ark (1999) Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, 181:1473-8.

Copel JA ve Bahtiyar MO (2014) Practical Approach to FetalGrowth Restriction. Obstet Gynecol, 123:1057–692.

Conde-Agudelo A, Papageorghiou A, Kennedy S ve ark (2013) Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: asystematic review and meta-analysis. BJOG, 120:681–694.

Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E ve ark (2014) First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol, 43: 34–40.

Crovetto F, Triunfo S, Crispi F ve ark (2016) Differential performance of first trimester screening in predicting small for gestational age neonates or fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol, 48:340-348

Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T ve ark (2012) Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. Fetal Diagn Ther, 32:116-22.

DeVore GR (2015) The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. Am J Obstet Gynecol, 213: 5-15

Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A (2005) Intrauterine growth restriction—etiology and consequences: What do we know about the human situation and experimental animal models? Reproductive Toxicology, 20: 301–322

Familiari A, Bhide A, Morlando M ve ark (2016) Mid-pregnancy fetal biometry, uterineartery Doppler indices and maternaldemographic characteristics: role in predictionof small-for-gestational-age birth. Acta Obstet Gynecol Scand, 95:238–244.

Figueras F ve Gratacos E (2014) Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther, 36:86–98

Figueras F ve Gratacos E (2017) An integrated approach to fetal growthrestriction. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 38:48-58

Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A ve ark (2004) Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. Acta Obstet Gynecol Scand, 83:801.

Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B ve ark (2016) Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure.Ultrasound Obstet Gynecol, 48: 333–339

Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH ve ark (2001) Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol, 18:564-70.

Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M ve ark (2000) Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol, 15:209-212.

Imdad A, Yakoob MY, Siddiqui S ve ark (2011)Screening and triage of intrauterine growthrestriction (IUGR) in general population and highrisk pregnancies: a systematic review with a focuson reduction of IUGR related stillbirths. BMC Public Health, 13(11 Suppl 3): S1

Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R ve ark (2011) Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. Fetal Diagn Ther, 29: 148–154.

Lausman A, Kingdom J, Gagnon R ve ark (2013) Maternal Fetal MedicineCommittee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis,and management. J Obstet Gynaecol Can, 35:741–757

Lees C, Marlow N, Arabin B ve ark (2013) Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohortoutcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). Ultrasound Obstet Gynecol,42:400-8.

Lesmes C, Gallo DM, Saiid Y ve ark. (2015) Prediction of small-for-gestational-age neonates: screeningby uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 19–24 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol, 46: 332–340

Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM ve ark (2015) Early Childhood NeurodevelopmentAfter Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. Pediatrics, 135:125-135

Lindqvist PG ve Molin J (2005). Does antenatal identification of small-for-gestational agefetuses significantly improve their outcome? Ultrasound Obstet Gynecol, 25:258–264.

Lovgren TR, Dugoff L, Galan HL.(2010) Uterine artery Doppler and prediction of preeclampsia. Clin Obstet Gynecol, 53(4):888-98.

Madazlı R, Uludağ S, Ocak V (2001) Doppler Assessment of Umbilical Artery, Thoracic Aorta and Middle Cerebral Artery in the Management of Pregnancies with Growth Restriction. Acta Obstet Gynecol Scand, 80: 702-707

Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z ve ark (2003) Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted foetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. Placenta, 24(5):510-6.

McDonald TM, McCarthy EA, Walker SP (2015) Shining light in dark corners: Diagnosis and management of late-onsetfetal growth restriction. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 55: 3–10

Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN (2015) Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol, 46: 398–404

Mifsud W ve Sebire NJ (2014) Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. Fetal Diagn Ther,36(2):117-28.

Morris RK, Cnossen JS, Langejans M ve ark (2008) Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematicreview and meta-analysis. BMC Pregnancy and Childbirth, 8:33-41

Mureșan D, Rotar IC, Stamatian F (2016) The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. Med Ultrason, 18: 103-109

Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SAM (2016) Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance J. Perinat. Med, 44(2): 249–256

Nawathe A ve Lees C(2017) Early onset fetal growth restriction. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol,38:24-37

Ott WJ (2006) Sonographic Diagnosis of Fetal Growth Restriction. Clin Obstet Gynecol, 49:295-307

Pallotto EK ve Kilbride HW (2006) Perinatal Outcome and Later Implications of Intrauterine Growth Restriction. Clin Obstet Gynecol, 49:257-269

Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG ve ark (2014) International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet, 384: 869-879

Papageorghiou AT, Kemp B, Stones W ve ark (2016a) Ultrasound-based gestational-age estimation in late pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol, 48: 719–726

Papageorghiou AT, ,Ohuma EO, Gravett MG ve ark (2016b) International standards for symphysis-fundal height based onserial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study ineight countries. BMJ, 355:i5662

Pay ASD, Wiik J, Backe B ve ark (2015) Symphysis-fundus height measurement to predictsmall-for-gestational-age status at birth:a systematic review. BMC Pregnancy and Childbirth (2015) 15:22

Pay ASD, Frøen JF, Staff AC ve ark (2016) Prediction of small-for-gestational-age status by symphysis–fundus height: aregistry-based population cohort study. BJOG 2016;123:1167–1173.

Petry CJ ve Hales CH (2000) Long term effects on offsping of intrauterine exposure to deficiets in nutrition. Hum Reprod Up, 6:578-586

Poon LC, Karagiannis G, Staboulidou I ve ark (2011) Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small for gestation neonates. Prenat Diagn, 31: 3–6.

Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R ve ark (2013) Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks. Fetal Diagn Ther, 33: 16–27.

Roberge S, Nicolaides K, Demers S ve ark (2016) The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol,15:1-11

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists RCOG (2013) Green-top Guideline No 31. The Investigation and Managementof the Small-for-Gestational-Age Fetus. London

Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M ve ark (2014) Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early-andlate-onset fetal growth restriction. Fetal Diagn Ther, 36(2):99-105.

Schwarze A, Gembruch U, Krapp M ve ark (2005) Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical arterye correlation with short-term outcome. Ultrasound Obstet Gynecol, 25:573-9.

Seravalli V ve Baschat AA (2015) A Uniform Management Approach to Optimize Outcome in Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol Clin N Am, 42: 275–288

Stampalija T, Arabin B,Wolf H ve ark (2017) Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? Am J Obstet Gynecol, baskıda

Stirnemann J, Villar J, SalomonaL J (2017) International Estimated Fetal Weight Standards of the INTERGROWTH-21st Project. Ultrasound Obstet Gynecol, baskıda

Stock SJ, Bricker L, Norman JE ve ark (2016) Immediate versus deferred delivery of the pretermbaby with suspected fetal compromise for improving outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7.

Strauss RS (2000) Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the1970 British birth cohort. JAMA, 283:625–632

Unterscheider J, Daly S, Geary MP ve ark (2013) Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol, 208:290.e1-6.

Unterscheider J, O'Donoghue K, MaloneFD ve ark (2015) Guidelines on Fetal Growth Restriction: A Comparison of Recent National Publications. Am J Perinatol, 32:307–316.

Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M ve ark (2014) First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a metaanalysisinvolving 55 974 women. Ultrasound Obstet Gynecol 43(5):500-7.

Wisser J, Drischedl P, Krone S (1994) Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. Ultrasound Obstet Gynecol, 4:457–462

Wolf H, Arabin B, Lees CC ve ark (2017) A longitudinal study of computerised cardiotocography in early fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol, baskıda

Bölüm 16

İNTRAPARTUM FETAL HİPOKSİ ÖNGÖRÜSÜ VE FETAL İYİLİK HALİ TAKİBİ

Prof. Dr. Rıza Madazlı

Doğum eylemi düzenli uterus kasılmaları ile birliktedir. Uterus kasılmaları da uterin arterlerdeki kan akımının %60'lara varan düzeylerde azalmasına neden olur (Janbu ve Nesheim, 1987). Uterin arterlerdeki kan akımının azalması, anneden fetusa geçen oksijen miktarında azalmaya yol açar. Fetusların büyük bir çoğunluğu, doğum eylemi süresince ortaya çıkan geçici ve fakat tekrarlayan oksijenizasyondaki azalmaları sorunsuz olarak atlatır. Ancak bir kısmı, hayatın belki de en tehlikeli yolculuklarından biri olan doğum eylemi sürecinde hipoksik hasara maruz kalabilir ve dahası ölebilir.

Doğum eylemine bağlı neonatal mortalite oranları ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile de bağlı olarak 1000 doğumda 0.5 ile 45 arasında değişmektedir ve 5 yaş altı ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır (Liuve ark.,2015; Ariff ve ark.,2016). İntrapartum fetal monitorizasyonun ana amacı, doğum eylemi süresince fetusun oksijenizasyonunun yeterli olduğununun doğru olarak belirlenmesi ve hipoksik hasarların önlenmesidir.

Asfiksi, kelime anlamı olarak "nabız yokluğu" anlamına gelir. Klinik kullanımda asfiksi deyimi ise gaz alış-verişindeki bozukluğa bağlı olarak, oksijen konsantrasyonun azalarak, karbondioksit oranın artması ve metabolik asidozun gelişmesidir (Morales ve ark.,2011). Hipoksi, oksijen alınımının ve sağlanmasının azalmasıdır. Doku hipoksisi, dokularda oksijenin yetersizliğidir. Hipoksemi ise arteriyel dolaşımdaki oksijen konsantrasyonu veya parsiyel oksijen basıncının azalması anlamına gelir. Asidemi, kan pH'nın azalması veya hidrojen iyon konsantrasyonun yükselmesidir. Asidoz ise dokularda pH'ın düşmesidir. Bu kavramlar birbirleriyle iç içe kavramlardır. Dolaşımda oksijen konsantrasyonun azalması, hipoksemi, dokulara ve hücrelere daha az oksijen ulaşmasına, doku hipoksisine neden olur. Hücre düzeyindeki düşük oksijen miktarı da enerji üretimi için aneorobik metabolizmanın ön plana çıkmasına neden olur. Aneorobik metobolizma ile 19 kat daha az enerji üretilir ve hücre içinde laktik asit birikimi olur (Ayres-de-Campos ve Arulkumaran, 2015). Ortaya çıkan metabolik asidoz hücre hasarına ve sonuç olarak da organizmanın bütün sistemlerini ilgilendiren organ disfoksiyonlarına neden olur.

Doğum veya perinatal asfiksi deyimi, bebeğin dokularına yetersiz oksijen sağlanımı sonucunda ortaya çıkan multiorgan bozukluklarını tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır (Herrera ve Silver, 2016). Perinatal asfiksi sıklığı 1000 doğumda 1-6 oranında bildirilmektedir (Lawn ve ark.,2011). Perinatal asfiksi tüm sistemlerde hasara yol açabilir (Tablo 1). En önemli ve sekel bırakıcı etkisi de santral sinir sistemi üzerine olan etkisidir ve hipoksik iskemik ensefalopati oranı gelişmiş ülkelerde 1000 doğumda 0.5-1'dir (Rei ve ark.,2016). Ancak perinatal asfiksi tanımı çok dikkatli olarak kullanılmalıdır ve yenidoğancılar perinatal asfiksi tanısı yerine, yenidoğanın durumunu tanımlamalıdır. Yenidoğandaki problemlerin doğum eylemi sırasındaki sorunlar nedeniyle oluştuğunu tam olarak ortaya koymak çoğu zaman mümkün değildir (Scharf ve ark.,2003). Perinatal asfiksi tanısı için ortaya konulan kriterler; a- Doğumda metabolik asidozun kanıtı olarak, umbilikal arterdeki pH'ın < 7 ve baz açığının ≥ 12 mmol/L olması b- Doğum eylemi esnasında uterus rüptürü, kordon prolapsusu vb hipoksiye neden olacak bir olayın mevcudiyeti c-5. ve 10. dakkika Apgar skorunun 5'in altında olması d- Doğum sonrası 72 saat içinde multisistem organ disfonksiyonlarının gelişmesi e- Spastik kuadraplejik veya diskenetik tipte serebral palsi, f- Erken başlangıçlı neonatal ensefalopati ve hipoksi ile ilişkisinin görünteleme metodlarıyla ortaya konulmasıdır (ACOG, 2003;SCOG, 2007; Herrera ve Silver, 2016).

Fetal Kalp Atım Hızı ve Düzenlenmesi

Fetal kalp atım hızı (FHR), kardiak pacemarkerlar (sinoatrial ve atrioventriküler nodlar), kardiak ileti yolları, otonom sinir sistemi (sempatik ve parasempatik sistem), hormonal faktörler (katekolominler), lokal faktörler (kalsiyum, potasyum) ve dış faktörler (ilaçlar) tarafından düzenlenir (Parer,1997). Serebral korteks ve hipotalamusdan gelen uyarılar ile aortik ark ve karotid arterlerdeki kemo ve baroresöptörlerden gelen uyarılar orta beyinde (medulla oblongata) bulunan kalp atım hızını düzenleyici merkeze ula-

Tablo 1 Perinatal Asfiksiye Bağlı Multiorgan Disfonksiyonu

Santral sinir sistemi: Hipoksik iskemik ensefalopati, Serebral palsi
Renal: Oliguri, Akut böbrek yetmezliği
Gastrointestinal: Nekrotizan enterokolit, Hepatik disfonksiyon
Hematolojik: Trombositopeni, DIC
Endokrin: Hipogisemi, Hiperglisemi, ADH salınım bozukluğu
Pulmoner: Solunum desteği, Persistan pulmoner hipertansiyon
Kardiak: Myokard disfonksiyonu, Triküspit yetersizliği

şır. Bu merkezden de parasempatik (vagus siniri) ve sempatik uyarılar ile kalp atım hızı düzenlenir (Parer,1997).Vagus siniri, sinoatrial ve atrioventriküler nodları inerve eder ve parasempatik uyarı sinoatrial nodun atım hızını azaltarak, kalp hızını yavaşlatır. Vagus siniri ayrıca beat-to-beat variabiliteye neden olan uyarıları da oluşturur, vagal blokaj variabilite kaybına neden olmaktadır (Lear ve ark.,2016). Sempatik sinirler kalp kası içinde yaygın olarak dağılmıştır ve uyarılmaları durumunda norepinefrin salınımı ile kalbin kasılma gücü ve hızını arttırırlar (Lear ve ark.,2016). Sempatik uyarı, stres durumlarında kalbin pompalama gücünü arttıran bir reserv mekanizmasıdır. Aortik ark ve karotid arterlerdeki kemo ve baroresöptörler parsiyel oksijen ve karbondioksit basınçları ve kan basıncına duyarlılardır. Baroresöptörler kan basıncı veya plasma hacminde artış ile, kemoresöptörler ise PaO_2'de azalma veya $PaCO_2$'de artma ile uyarılırlar (Pinas ve Chandraharan, 2016). Kalp atım hızı fetusun gereksinmelerini karşılayacak şekilde sürekli kontrol altındadır ve değişkenlikler gösterir.

Gebelik haftası ilerledikçe parasempatik vagal uyarının etkisi artar ve bazal FHR azalır (Ugwumadu, 2013). Fetal kalp atım hızındaki değişkenlik (variabilite) sempatik ve parasempatik uyarılar arasındaki denge ile oluşur. Variabilitenin iyi olması, fetusun beyninin ve FHR'i düzenleyen merkezlerin oksijenlenmesinin iyi olduğunun göstergesidir (Pinas ve Chandraharan, 2016). Fetusdaki geçici, hafif hipoksemi, karotis ve aort aksındaki kemoresöptörleri uyarır. Bu reseptörler orta beyindeki merkezleri uyararak vital organlara (beyin, kalp, adrenal) perfüzyonu artırmak amacıyla sempatik sistemi uyarırlar ve FHR ve variabilite artar (Pinas ve Chandraharan, 2016). Fetal hipoksi ayrıca böbrek üstü bezinden adrenalin salınımı yolu ile de taşikardiye yol açabilir (Ugwumadu, 2013). Hipoksemi devamlı hale gelir veya derinleşirse, periferik damarlarda vazokonstriksiyon ve kan basıncında artışa neden olur. Bu durum da baroresöptörleri uyararak vagal stimülasyon ve bradikardiye (deselerasyon) neden olur (Lear ve ark.,2016). Hipoksemi ağırlaştıkça fetal hareketlere bağlı sempatik uyarılar sonucu kalp atım hızındaki artışlar (akselerasyonlar) ve variabilite kaybolur. Metabolik asidozun oluştuğu ağır oksijenizasyon yetersizliğinde ise direk olarak myokard depresyonuna bağlı olarak ağır bradikardi ve deselerasyonlar oluşur (Lear ve ark.,2016).

Fetal Kalp Atım Hızının Takibi

İntrapartum fetal iyilik halinin belirlenmesinde kullanılan ana yöntem fetal kalp atım hızının takibidir. Bu da iki metod ile yapılır; çocuk kalp sesinin el Doppleri veya Pinard ÇKS borusu ile dinlenmesi (intermitant oskültasyon, IA) veya kardiyotokografi ile elektronik fetal monitorizasyondur (sürekli veya intermitant EFM) (Tablo 2). IA'da amaç variable veya geç deselerasyon ile baseline bradikardi veya taşikardinin tespit edilmesidir. Çocuk kalp sesi 15 veya 60 sn süre ile, deselerasyonların saptanabilmesi için kontraksiyonun sonuna yakın ve kontraksiyon sona erdikten sonra dinlenmelidir (American College of Nurse-Midwives, 2015). Kardiyotokografik EFM'da, eksternal (nonivaziv) Doppler probunun gebenin abdomenine konarak veya internal (invaziv)

Tablo 2 **Fetal Kalp Sesi Takip Yöntemleri**

Metod	Tanım
Fetal steteskop (Pinard) aralıklı monitorizasyon (IA) ucuz bir yöntemdir.	Çan şeklinde ÇKS borusu ile gebenin karnından kalp sesleri dinlenir. Basit ve
El Doppleri aralıklı monitorizasyon (IA)	El Doppleri ile ÇKS dinlenir. Basit ve ucuz bir yöntemdir.
Eksternal kardiyotokografi sürekli veya aralıklı monitorizasyon (EFM)	Kardiyotokografi aleti ile FHR trasesi (Doppler) elde edilir.
İnternal kardiyotokografi sürekli veya aralıklı monitorizasyon (EFM)	Elektrod fetusun presente olan kısmına yerleştirilir (EKG) ve FHR trasesi elde edilir

elektrodun vaginadan fetusun başına yerleştirilmesi (kollum 3-4 cm dilate ve su kesesi açılmış olmalıdır) ile kalp atım hızları belirlenerek trase halinde yazdırılır. Yaygın olarak kullanılan ekternal kardiyotokografik incelemedir. İntrapartum kardiyotokografik traselerin değerlendirilmesinde (ACOG, 2010; Miller, 2011; NICE, 2014; Ayres-de-Campos ve ark., 2015; Pinas ve Chandraharan, 2016);

a. Baseline; FHR'de akselarasyon, deselereasyon ve belirgin variabilitenin olmadığı en az 2 dakkikalık süre içindeki ortalama fetal kalp atım hızıdır. 110 ile 160 atım/dk normal sınırlarıdır, 160 atım/dk üzeri taşikardi, 110 atım/dk altı ise bradikardi olarak tanımlanır.
b. Baseline variabilite; FHR'deki dalgalanmaların ifadesidir. Variabilite yokluğu; düz çizen traseyi, minimal variabite; dalgalanmaların 5 atım/dk'dan az olduğu, moderete veya normal variabilite; dalgalanmaların 6-25 atım/dk olduğu ve belirgin veya artmış variabilite; dalgalanmaların 25 atım/dk fazla olduğu durumları ifade etmektedir.
c. Akselerasyon; FHR'deki yükselmeleri tanımlamaktadır. 32 gebelik haftasından sonra baselinedan 15 atım veya üzeri artan ve ≥15 sn süren, 32 gebelik haftası öncesinde ise 10 atım veya üzeri artan yükselmeleri tanımlamaktadır.
d. Deselerasyon; FHR'deki ≥15 atım ve ≥15 sn düşüşleri ifade eder. Erken deselerasyon; Uterus kontraksiyonu ile başlayan ve kontraksiyonun sona ermesi ile de normale dönen kalp atım hızı düşüşleridir (kontraksiyonun ayna görüntüsü). Erken deselerasyon fetusun başının basısına bağlı parasempatik uyarı sonrası oluşur ve fetal hipoksi ile ilişkili değildir. Variable deselerasyon; FHR'deki ani (<30 sn), 15 atım/dk'dan fazla düşüşlerdir. Kordon kompresyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir. Geç deselerasyon; uterus kontraksiyonundan sonra başlayan ve kasılma tamamlandıktan sonra normale dönen ve deselerasyonun başlangıcı ile dip noktası arasında 30 sn'den uzun süren kalp atım hızındaki düşüşlerdir. Uzamış deselerasyon; 15 atım/dk dan daha fazla ve 2 ile 10 dakkika arasında süren kalp atım hızındaki düşüşlerdir. Geç ve uzamış deselerasyonlar fetal hipoksi ile ilişkilendirilmektedir.

Tablo 3 **Kılavuzlar Tarafından İntrapartum FHR Traselerininin Sınıflandırılmaları (SCOG,2007; ACOG, 2010; RANZCOG,2014; NICE,2014; Ayres de Campos (FIGO),2015)**

Kılavuz	Baseline	Variabilite	Deselerasyon	Yönetim
Normal				
ACOG (Kategori I)	110-160	5-25	ED(+/-)	Takip
SCOG	110-160	6-25	ED(+/-)	Takip
RANZCOG	110-160	5-25	yok	Takip
FIGO	110-160	5-25	TGD yok	Takip
NICE	110-160	5-25	ED(+/-)	Takip
Şüpheli				
ACOG (Kategori II)	<110, >160	0-5,>25	TVD/TGD	Değerlendir/Doğum
SCOG (Atipik)	<100, >160	≤5	TVD/GD	Değerlendir/Doğum
RANZCOG	>160	Azalmış	TVD/GD	Değerlendir/Doğum
FIGO (şüpheli)	<110, >160	0-5,>25	TVD	Değerlendir/Doğum
NICE (güven verici değil)	160-180	≤5	VD/GD	Değerlendir/Doğum
Anormal				
ACOG (Kategori III)	<110	yok, sinosoidal	TVD/TGD	Doğum
SCOG (Anormal)	100-110, >160	≤5, >25	TVD/TGD/UD	Doğum
RANZCOG	>110	yok, sinosoidal	TVD/TGD	Doğum
FIGO (Patolojik)	<100,	yok, sinosoidal	TGD	Doğum
NICE (Anormal)	<100,>180	≤5	TVD/TGD/UD	Doğum

ED; erken deselerasyon, GD; geç deselerasyon, VD; variable deselerasyon, TGD; tekrarlayan geç deselerasyon (kontraksiyonların %50'sinden fazlasında geç deselerasyon), TVD; tekrarlayan variable deselerasyon, UD; uzamış deselerasyon

İntrapartum FHR traselerininin kılavuzlar tarafından sınıflandırılmaları Tablo 3'de belirtildi (SCOG,2007; ACOG, 2010; SCOG,2007;RANZCOG,2014; NICE,2014; Ayres de Campos,2015). Normal sonuç fetusun oksijenizasyonunun yeterli olduğunu gösterir. Anormal sonuçlarda fetus büyük olasılıkla hipoksik-asfiktiktir ve hipoksiyi önlemeye yönelik intrauterin resüsitasyon (akut tokoliz vb) veya çoğunlukla da acil doğum gerçekleştirilir. Şüpheli traselerde, fetusun oksijenizasyonu konusunda ciddi şüphe vardır, mümkünse fetal skalpdan kan örneklemesi veya diğer olası metodlar ile fetusun iyilik hali teyid edilmelidir, mümkün değilse de doğum gerçekleştirilmelidir.

Çocuk kalp sesinin dinlenmesi (IA) ve ekternal EFM'nun etkinliğinin kıyaslanması; Alfirevic ve ark (2013) yaptıkları intrapartum takipte IA ve sürekli EFM'u kıyasladıkları 13 çalışma ve 37000 gebenin değerlendirildiği Cochrane meta-analizinde; perinatal mortalite (RR 0.86, %95CI 0.59-1.23) ve serebral palsi (RR 1.75, %95CI 0.84-3.63) oranlarında anlamlı fark bulamadılar, sürekli EFM'nun neonatal konvülsyon (RR 0.50, %95 CI 0.31-0.80) oranlarında anlamlı azalmaya, sezaryen (RR 1.63, %95CI 1.29 - 2.07) ve müdahaleli vaginal doğum oranlarında (RR 1.15, %95CI 1.01 - 1.33) ise artışa neden olduğunu saptadılar. Devane ve ark (2017) yaptıkları düşük riskli gebe grubunu içeren 4 çalışma ve 13 000 gebenin dahil edildiği, doğum eylemi başında (doğum salonuna kabul, başlangıç değerlendirmesi) 20 dakika süreyle EFM veya IA'nun kıyaslandığı Cochrane meta-analizinde; perinatal mortalite ((RR 1.01, %95CI 0.30 - 3.47), neonatal konvülsyon (RR 0.72, %95CI 0.32 - 1.61), neonatal hipoksik iskemik ensefalopati (RR 1.19, 95% CI 0.37 - 3.90) ve müdahaleli vaginal doğum oranlarında (RR 1.10, %95CI 0.95-1.27) anlamlı fark saptamazken, sezaryen oranlarında bir miktar artış olduğunu (RR,1.20, %95CI 1.00 - 1.44) belirlediler.

İntrapartum fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde randominize çalışmalar ile sürekli EFM'nun IA'na üstünlüğü net olarak gösterilememiştir. Düşük riskli gebe grubunda da "intrapartum başlangıç değerlendirmesi" olarak EFM ile IA arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Doğum eylemi süresince sürekli EFM uygulanması, gebenin rahat hareket edememesine, traselerin değerlendirilmesindeki zorluklara ve farklılıklara neden olmakta ve sezaryen oranlarında da artışa yol açmaktadır (Alfirevic ve ark.,2013). Diğer taraftan da, mediko-legal sorunlar açısından kalıcı kayıtların bulunmasına ve variabilte ve deselerasyonların gözle görülür şekilde değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır. Intrapartum fetal hipoksi riski yüksek gebeliklerin takibinde EFM önerilmektedir (Hill ve ark., 2012), düşük riskli gebeliklerde ise IA, EFM kadar etkilidir ve tercih kliniklerin kültürlerine kalmıştır. Ancak unutulmamalıdır ki, IA ile intrapartum takip, kılvuzlar tarafından önerilen sıklık ve teknik ile ve ideal olarak da her gebenin başında bir ebenin olduğu (1'e 1 bakım) koşullar sağlanarak yapılmalıdır.

Kılavuzların İntrapartum Fetal İyilik Hali Takip Önerileri

- ACOG (2017); Düşük riskli gebelerde intrapartum fetal iyilik hali takibi ÇKS'nin el Doppleri ile dinlenmesi ile yapılabilir, yüksek riskli gebelikler ise EFM ile sürekli monitorize edilmelidir. Düşük riskli gebelikten kasıt; fetal gelişimi normal, başlangıç veya antenatal KTG bulguları normal, amnios sıvı miktarı normal, suları mekonyumlu olmayan, vaginal kanaması olmayan, oksitosin indüksiyonu uygulanmayan, diyabet ve preeklampsi gibi maternal risk faktörleri bulunmayan gebeliklerdir. Sürekli EFM ile monitorizasyonda, doğumun 1. evresinde 30, 2. evresinde ise 15 dakikada bir intrapartum traseler değerlendirilmelidir.
- SOGC (2007); Düşük riskli gebeliklerde başlangıç veya kabul kardiyotokografisine gerek yoktur. Düşük riskli gebeliklerin takibi, fasılalı ÇKS dinlenmesi (IA) veya EFM

(30 dakika süreyle ve belli aralıklarla) ile yapılabilir. Yüksek riskli gebelikler sürekli EFM ile monitorize edilmelidir. Travay süresince ”bir'e bir” bakım gereklidir.

- RANZCOG (2014); Düşük riskli gebeliklerin takibi, fasılalı ÇKS dinlenmesi (IA) veya EFM (30 dakika süreyle ve belli aralıklarla) ile yapılabilir. Yüksek riskli gebelikler sürekli EFM ile monitorize edilmelidir. Travay süresince “bir'e bir” bakım gereklidir.
- NICE (2014); Düşük riskli gebelerde intrapartum fetal iyilik hali takibi, ÇKS'nin el Doppleri ile dinlenmesi, yüksek riskli gebeliklerde ise EFM ile sürekli monitorizasyon ile yapılmalıdır. Düşük riskli gebeliklerde başlangıç veya kabul kardiyotokografisine gerek yoktur. Travay süresince “bir'e bir” bakım gereklidir.
- FIGO (Ayres-de-Campos ve ark.,2015); Düşük riskli gebeliklerin takibi, fasılalı ÇKS dinlenmesi (IA) veya EFM (30 dakika süreyle ve belli aralıklarla) ile yapılabilir. Yüksek riskli gebelikler sürekli EFM ile monitorize edilmelidir. Düşük riskli gebeliklerde başlangıç veya kabul kardiyotokografisine gerek yoktur. Travay süresince “bir'e bir” bakım gereklidir.

Kılavuzlarda, olumsuz perinatal sonuç risklerinin arttığı ve sürekli EFM önerilen gebelikler Tablo 4'de belirtildi. Intermitant oskültasyon (IA) ile takipte önerilen ÇKS takip sıklığı ise Tablo 5'de gösterildi. IA, kontraksiyon bitmeye yakın ve bittikten sonra 60 sn süre ile dinlenmelidir. Her gebe, bir ebe tarafından “bir'e bir” takip edilmelidir.

Tablo 4 **Olumsuz Perinatal Sonuç Risklerinin Arttığı ve İntrapartum Sürekli EFM Önerilen Gebelikler**

Antenatal anormal KTG veya Doppler bulgusu
Fetal gelişim kısıtlılığı
Oligohidramnios
Antenatal veya intrapartum vaginal kanama
Çocuk hareketlerinde azalma
Makat prezentasyon
Çoğul gebelik
Erken mebran rüptürü
Posterm gebelik
Prematür doğum
İleri anne yaşı
Preeklampsi, hipertansiyon, diyabet, kollejen doku hastalığı gibi hastalıklar
Rh izoimmünizasyonu, gebelik kolestazı vb sorunlar
Suların mekonyumlu gelmesi
Oksitosin indüksiyonu
ÇKS'de bozukluk saptanması
Doğum eyleminin uzaması
Taşisistoli veya tonus yüksekliği

Tablo 5 **Intermitant Oskültasyon (IA) ile Önerilen İntrapartum ÇKS Takip Sıklığı**

	Birinci evre (aktif faz)	İkinci evre
ACOG (2017)	15-30 dk/ bir	5 dk/bir
American College of Nurse-Midwives (2015)	15-30 dk/bir	5/dk bir
RANZCOG(2014)	15-30 dk/ bir	5 dk/bir
SCOG (2007)	15-30 dk/ bir	5 dk/bir
FIGO (Lewis ve Downe, 2015)	15 dk/bir	5 dk/bir
NICE (2014)	15 dk/bir	5 dk/bir
RCOG (2007)	15 dk/bir	5 dk/bir

Kaynaklar

Alfirevic Z, Devane D, Gyte GML (2013) Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5

American College of Nurse-Midwives (2015) Clinical Bulletin Intermittent Auscultation for Intrapartum Fetal Heart Rate Surveillance. MidwiferyWomens Health, 60:626–632

American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) (2003). Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy., American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Edited by Washington, DC

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2010). Practice bulletin no. 116: Management of intrapartum fetal heart rate tracings. Obstet Gynecol, 116:1232–40.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2017). Committee opinion no.687: Approaches to limit interventions durig labor and birth. Obstet Gynecol 129; 20-28

Ariff S, Lee AC, Lawn J ve ark (2016)Global Burden,Epidemiologic Trends, andPrevention of Intrapartum-Related Deaths in Low-ResourceSettings. Clin Perinatol, 43: 593–608

Ayres-de-Campos D ve Arulkumaran S (2015) FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiologyof fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. Int J Gynecol Obstet, 131:5-8

Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraharan E (2015) FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. Int J Obstet Gynecol, 131; 13–24

Devane D, Lalor JG, Daly S ve ark (2017)Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1

Herrera AC ve Silver RM (2016)Perinatal Asphyxia from the Obstetric Standpoint Diagnosis and Interventions Clin Perinatol 43: 423–438

Hill JB, Chauhan SP, Magann EF ve ark (2012) Intrapartum Fetal Surveillance: Review of Three National Guidelines. Am J Perinatol, 29:539–550.

Janbu T ve Nesheim B (1987) Uterine artery blood velocities during contractions in pregnancy and labour related to intrauterine pressure. Br J Obstet Gynaecol, 94:1150–5.

Lawn JE, Bahl R, Bergstrom S ve ark (2011) Setting research priorities to reduce almost one million deaths from birth asphyxia by 2015. PLoS Med, 8(1):e1000389.

Lear CA, Galinsky R, Wassink G ve ark (2016) The myths and physiology surrounding intrapartum decelerations: the critical role of the peripheral chemoreflex. J Physiol 594.17; 4711–4725

Lewis D ve Downe S (2015) FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Intermittent auscultation. Int J Gynecol Obstet, 131:9-12

Liu L, Oza S, Hogan D ve ark (2015) Global, regional, and national causes of child mortalityin 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematicanalysis. Lancet, 385(9966):430–40.

Miller DA (2011) Intrapartum Fetal Heart Rate Definitions and Interpretation: Evolving Consensus. Clin Obstet Gynecol, 54;16-21

Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P ve ark (2011)Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predictand improve individual outcomes? EPMA Journal, 2:211–230

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2014) . Intrapartum care for healthy women and Babies. Clinical Guideline , nice.org.uk/guidance/cg190

Parer JT (1997). Handbook of fetal heart rate monitoring. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders

Pinas A ve Chandraharan E (2016) Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 30; 33-47

Rei M, Ayres-de-Campos D, Bernardes J (2016) Neurological damage arising from intrapartum hypoxia/acidosis. Best Pract Clin Obstet Gymecol, 30:79-86

Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)(2014) Intrapartum fetal surveillance: clinical guidelines, 3nd ed

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2007) Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press.

Scharf A,Seppelt M, Sohn C (2003) Doppler flow velocity to measure the redistribution of fetal cardiac output in fetal stress. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 110:S119-S126

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2007). Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus. Clinical practice guideline, No. 197, JOGC, 29;1-56

Ugwumadu A(2013) Understanding cardiotocographic patterns associated with intrapartum fetal hypoxia and neurologic injury. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol, 27; 509–536.

Bölüm 17

OMUZ DİSTOSİSİ VE KONJENİTAL BRAKİAL PLEKSUS PARALİZİSİ ÖNGÖRÜSÜ

Prof. Dr. Özlem Pata

Omuz distosisi ve neonatal brakial pleksus zedelenmesi birbirinden ayrı iki patoloji olsalar da genelde iç içe anılan iki obstetrik sorundur. Konjenital brakial pleksus paralizisi, perinatal dönemde brakial pleksusa oluşan travmatik zede sonucu gözlenen, uzun ve kısa dönem morbiditeleri olan ve kalıcı hasarlara neden olan bir durumdur. Daha önce obstetrik brakial pleksus paralizi olarak tanımlanan bu durum doğum tipinden bağımsız olarak da gözlendiği için konjenital (neonatal) brakial pleksusu paralizisi (KBPP) olarak literature geçmiştir (Hansen ve Chauhan, 2014). Brakial pleksus zedelenmesi ile ilişkilendirilmiş risk faktörlerinin birinci sırasında omuz distosisisinin bulunması ve omuz distosisi ile de ilişkilendirilen operatif doğum, eylemin ikinci döneminin uzunluğu, maternal ağırlığın fazla olması, operatif doğum gibi faktörler KBPP içinde tanımlanan etkenler olması nedeni ile bu iki obstetrik sorun bu bölümde anlatılacaktır (Smith ve Patel, 2016).

Omuz Distosisi

Literatüre bakıldığında omuz distosi için birçok farklı tanımlamaların yer aldığı gözlenmektedir (Hansen ve Chauhan, 2014). Gherman ve ark. (2006) anterior, posterior veya her iki omuzun doğurtulmasında başarısızlık olarak tanımlarken, birçok yazıda fetal baş çıktıktan sonra yavaş traksiyona ragmen omuzun çıkartılamaması olarak belirtilmiştir (Hansen ve Chauhan, 2014). Literatürün en objektif tanımlaması ise, fetal baş doğduktan sonra 60 sn geçtiği halde omuzun doğurtulamaması ve manevra ihtiyacı duyulmasıdır (Spong ve ark.,1995). Klasik olarak omuz distosisi bulgusu olarak tanımlanan kaplumbağa bulgusu, ancak omuzu doğurtmak için aşağı traksiyon uygulandığı zaman ortaya çıkan bir bulgudur (Hansen ve Chauhan, 2014). Omuz distosisi insidansı toplumdan topluma değişmekle beraber tüm doğumlarda %0.6-1.4 arasındadır (Hansen ve Chauhan, 2014; Smith ve Patel, 2016). Vajinal doğumlarda bu oranın %0.7 olduğu belirtilmektedir (Øverland ve ark.,2014).

Risk Faktörleri

Omuz distosisi ile ilişkilendirilen bir çok risk faktörleri tanımlanmıştır. Makrosomi, diabetes mellitus, operatif vajinal doğum, daha önceki gebeliklerde omuz distosisi görülmesi, maternal obesite, gebelik sırasında aşırı kilo alınımı, eylem disfonksiyonu, maternal anormal pelvik yapı, boy kısalığı belirlenen risk faktörleridir (Hansen ve Chauhan, 2014).

Makrosomi

Omuz distosisi için tanımlanan en belirgin risk faktörüdür (Mehta ve Sokol, 2014). Omuz distosilerinin yaklaşık yarısının doğum ağırlığı, gebelik haftasına göre beklenen doğum ağırlığından fazla olan gebeliklerde gözlendiği ortaya konulmuştur (Gregory ve ark 1998; Ouzounian ve Gherman, 2005; Mehta ve Sokol, 2014). Doğum ağırlığı, 3250-3750 gram olan yenidoğanlar ile, >4500 gram olan makrosomik yenidoğanların karşılaştırıldığı kohort çalışmada omuz distosisi olasılığının makrosomik fetuslarda 4.08 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Ju ve ark.,2009). Doğum ağırlıklarına göre omuz distosisi ilişkisinin incelendiği, diabeti olmayan 175.886 doğumda, omuz distosisi oranı doğum ağırlığı 4000-4250 gram olan gebeliklerde %5.2 iken 4740-5000 gram arası olan gebeliklerde %21 lere çıktığı gözlenmiştir (Nesbitt ve ark.,1998). Makrosomi omuz distosisi için bir risk faktörüdür ama prediktif değeri düşüktür. Omuz distosi doğum ağırlığı 4000 gram altında olan gebeliklerin %1'inde gözlenir (Mehta ve Sokol, 2014). Ancak omuz distosilerinin %40-60'ı, 4000 gram altındaki gebeliklerde gözlenmektedir (Mehta ve Sokol, 2014). Çünkü gebeliklerin çoğunda beklenen doğum ağırlığı 4000 gramın altındadır. Diğer taraftan makrosomik fetusların yaklaşık olarak %70-90'ının herhangi bir sekel olmadan doğabileceği unutulmamalıdır (Sandmire ve O'Halloin, 1988; Gherman,2002). Tahmini doğum ağırlığı ve makrosominin risk faktörü olarak sınırlılığındaki en büyük etkenlerden biri de doğum ağırlığının tahminindeki zorluklardır. Sonografik olarak fetal ağırlığın yüksek ölçülmesi gereksiz sezaryen oranlarını arttırmaktadır. Melamed ve ark. (2010) yaptığı çalışma da tahmini fetal ağırlık 4000-4490 arası ölçüldüğünde sezaryen oranlarının 2-2.5 kat arttığı gözlenmektedir. Literatüre bakıldığında fetal ağırlık ölçümü >4000-4500 gramın üzerinde olan eylemlerde sezaryen oranları özellikle eylemin uzaması, obstetrisyenin eylemi yönetmede isteksizliği ve kurumun politikası olarak arttığı gösterilmektedir (Gonen ve ark.,2000; Gherman ve ark.,2006).

Diabetes Mellitus

Maternal diabet omuz distosisi için risk faktörüdür. Diabet omuz distosisi oranını total riskte %70 arttırır (Hansen ve Chauhan, 2014). Diabetik gebelerde makrosomi riski diabeti olmayan gebeler ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2.5-3 kat artış göstermektedir (Langer ve ark.,1991; Øverland ve ark.,2014). Diabetik annelerde omuz distosisi riski sadece makrosomi olasılığının artması ile ilişikli değildir. Diabetik annelerin fetuslarında omuzların ve ekstremite çevre ölçümlerinin daha fazla olduğu, vücut yağ miktarının arttığı ve yağ dağılımının da asimetrik olduğu ortaya konulmuştur (Cohen ve ark.,1996;

Cohen ve ark.,1998). Aynı ağırlıktaki fetuslara bakıldığında diabetik - diabetik olmayan gebeler karşılaştırıldığında omuz distosisi oranları diabetik annelerde daha fazla gözlenmekte özellikle vakum veya forceps kullanımı da varsa oranın yaklaşık 2 kat daha fazla arttığı belirtilmektedir (Nesbitt ve ark.,1998). Gestasyonel diabeti olan gebelerde genel topluma göre kan şekerleri diet ile regüle olsa da omuz distosisi oranları artmaktadır (%3-0.9) (Casey ve ark.,1997), medikal tedavi de gerekiyorsa omuz distosisi oranının daha da arttığı belirtilmektedir (Mehta ve Sokol, 2014). Ama unutulmaması gereken, diğer risk faktörleri gibi diabetin de omuz distosisinin ön görülmesinde sınırlı değerinin olmasıdır (Dodd ve ark.,2012).

Maternal Obesite/Gebelikte fazla Kilo Alınımı

Obesitenin omuz distosisi riskini özelllikle maternal pelviste yağ dokusunu arttırarak yumuşak doku distosisine neden olarak arttırdığı üzerinde durulmaktadır (Crane ve ark.,1997; Mehta ve Sokol, 2014). Maternal obesitenin omuz distosisi oranını 2 kat arttırdığı (Cedergren ve ark.,2004; Yogev ve ark.,2008) omuz distosisi ile beraber fetal hasar derecesini de arttırdığı belirtilmektedir (Allen ve ark.,2003; Robinson ve ark.,2003; Mehta ve Sokol, 2014). Prekonsepsiyonel ve prenatal faktörlerin incelendiği çalışmalarda omuz distosisi olan olguların %32 sinin obez (>90 kg), %25'inin gebelik sırasında 20 kg dan fazla kilo alımı, %8'inin kısa boylu olduğu, %6'sının ise 42 haftadan uzun gebelik yaşadığı ortaya konulmuştur (Lewis ve ark.,1998) Ama daha sonra yapılan vaka-kontrol çalışmalarda, multivariat lojistik regresyon analizi ile maternal obesitenin omuz distosisi ile direk ilişkisi ortaya konamamıştır (Robinson ve ark.,2003).

Operatif Doğum

Operatif vajinal doğumun omuz distosisi oranını 4.6-28 relatif risk değeri ile arttırdığı ve artış oranının uygulandığı seviyeye ve diğer risk faktörlerinin beraber olmasına göre değiştiği ortaya konulmuştur (Mehta ve Sokol, 2014). Özellikle diabet ve/veya makrosomi de beraberinde ise risk oranının daha da artacağı belirtilmektedir (Nesbitt ve ark.,1998; Mehta ve Sokol, 2014). Makrosomisi olan fetuslarda, operatif doğum olarak vakum uygulanması ömuz distosisi gelişme riskini arttırmaktadır (Bofill ve ark.1997).

Anormal Eylem

Eylem anormallikleri ile omuz distosisi arasındaki ilişki birçok araştırmada çalışılmıştır. Özellikle aşırı hızlı eylemde fetal pozisyon için yeterli zaman oluşamaması omuz distosisi ile ilişkilendirilmiştir (Poggi ve ark.,2003). Bazı araştırmalarda, eylemin 1. dönem anormallikleri, bazı çalışmalarda ise eylemin 2. evre anormallikleri ile omuz distosisi ilişkilendirilmiştir (Gross ve ark.,1987; Mehta ve Sokol, 2014). Omuz distosisi sıklığının anormal eylem saptanan doğumlarda %11 lerden %39 lara çıktığı gösterilmiş. Fetal makrosomi ve anormal eylem varsa operatif doğumun önlenmesi gerektiği üzerinde durulmuştur (Mehta ve ark.,2004; Mehta ve Sokol, 2014).

Omuz Distosisi Öyküsü

Arka arkaya iki sefalik baş prezentasyon doğumu olan gebelerin incelendiği bir çalışmada, birinci gebeliğinde omuz distosisi olan olgularda ikinci gebelikte olma olasılığı %7.3 iken, olmayan olgularda bu oran % 0.8 olarak saptanmıştır (Mehta ve Sokol, 2014). Özellikle doğum ağırlığı arttıkça arka arkaya omuz distosisi oluşma olasılığı da artmaktadır. Fetuslar 3000-3499 gram ağırlığında ise oran %0.3 iken 5000 gramın üzerinde oranın %29.2'lara çıktığı belirtilmiştir (Overland ve ark.,2009). Özellikle omuz distosisi tekrarında, fetal hasar açısından doğum ağırlığı ve daha önceki gebelikte fetal hasarın olup olmamasının önemli olduğu üzerinde durulmaktadır (ACOG, 2002).

Omuz Distosisi Öngörüsü

Yukarıda belirtildiği gibi birçok risk faktörleri omuz distosisi açısından tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri bir arada olduğunda omuz distosisi olasılığının arttığı birçok çalışmada ortaya konulmuştur (Mehta ve Sokol, 2014). Makrosomi>4000, doğumun ikinci döneminin uzaması, orta pelviste operatif doğum uygulanımı durumlarında, omuz distosisi ve neonatal hasar olasılığının %21 olduğu belirtilmişir (Mehta ve Sokol, 2014). Özellikle diabet ve makrosomi varlığından operatif doğumdan kaçınılması gerektiği üzerinde durulmuştur (Mehta ve Sokol, 2014) Ancak omuz distosisi olgularının ancak %25'inde bir veya iki risk faktörü vardır (Lewis ve ark.,1998; Smith ve Patel, 2016). Geary ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada omuz distosisi açısından risk faktörlerinin predikif değeri %2 olarak belirtilmiştir (Geary ve ark.,1995). Bunun paralelinde American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) (2002), omuz distosisini öngörülemez ve önlenemez olarak tanımlamıştır.

Konjenital Brakial Pleksus Paralizisi

Konjenital brakial pleksus parelizisi sinir (C5-8,T1) köklerinin bazılarına veya tamamına travma sonucu oluşan hasar olarak tanımlanır (Chauhan ve ark.,2014). Avulsion, rüptür, nöroma ve nöropraksi olarak dört tip sinir hasarı tanımlanmıştır. İnsıdansı vajinal doğumlarda 1,3-1.5/1000 doğum olarak belirtilmiştir ve özellikle 2000 yıllarından sonra bu oranda düşüş gözlendiği gösterilmiştir (Chauhan ve ark.,2014). Sezaryen doğumlarda da KBPP 'e rastlanmakta ve oran yaklaşık 0.3/1000 olarak verilmektedir (Chauhan ve ark.,2014).

Sinirin spinal kanala girdiği yerden kopması olan avülsiyon ile, sinirin daha distalden kopması (rüptür) prognozu kötü olan durumlardır. Travma sonrası nöroma (Schwan hücreleri veya aksonların proliferasyonu) skar dokusu olarak sinirlerde iletim bozukluğu yaparken, nörapraksıde ise gerilmeye bağlı olarak geçici sinir iletişim sorunu olur. Son iki durumda doğumdan yaklaşık 2-3 ay sonra tamamen düzelme gözlenebilir (Smith ve Patel, 2016).

Sık gözlenmeyen, önlenemeyen ve öngörülemeyen bir hasar olarak bilinen KBPP, eskiden zor verteks doğumlarda ön omuzun aşağı doğru aşırı gerilmesine veya makat

doğumlarda kolların hiperekstensiyonuna bağlı olarak geliştiği belirtilmiştir (Chauhan ve ark.,2014). Ama KBPP'lerinin 1/3'ünün omuz distosisi olmadan da görülebilmesi ve posterior omuzda da oluşması nedeni ile başka mekanizmalarda ortaya konulmuştur. Omuzun normal oblik pozisiyona geçememesi veya sakral promontoriumun posterior omuza doğum öncesi ısrarcı baskısı açıklanan diğer mekanizmalardır (Smith ve Patel, 2016).

Erb's paralizisi olarak tanımlanan ve üst kranial pleksususn (C5-6) hasarı ile oluşan hasarda tipik olarak garson bahşiş eli görüntüsü vardır (Weizsaecker ve ark.,2007). Omuz addüksiyonda ve internal rotasyonda, ön kol pronasyonda ve ekstensiyonda, el bileği fleksiyondadır. Bu durumun iyileşmesi daha kolaydır. Bazen tüm brakial pleksus (C5-8, T1) hasarlanır ve bu durumda prognoz kötüdür. Kol tamamen sarkık, sallanırken el pençe şeklindedir. Bu durum sempatik inervasyonun da kaybolduğu Horner sendromu ile de beraber görülebilir. Diğer nadir durum ise Klumpke's paralizisi veya alt kol paralizisidir. C8-T1 hasarı ise ayrı klinik bir durum verir. Omuz ve üst kolda sorun yoktur ön kol süpin pozisyonda ama dirsek hiperekstensiyonda ve ellerde pençe görünüm vardır (Smith ve Patel, 2016).

Literatüre bakıldığında KBPP daha çok omuz distosisi ile beraber tanımlanmıştır. Ama zaman içerisinde yayınlara bakıldığında, yaklaşık olguların üçte birinde KBPP omuz distosisi olmadan da ortaya çıkmaktadır (Chauhan ve ark.,2005; Torki ve ark.,2012; Ouzounian, 2014). Omuz distosisi ve makrosomi, KBPP için tanımlanmış risk faktörleridir. Vaka bazlı 2399 KBPP saptanan infantlar ile 1.211.588 kontrol olgusunun karşılaştırıldığı çalışmada, omuz distosisi (OR 38.5, %95 CI 33.5-44.2), doğum ağırlığının 4500 veya üzerinde olması (OR 8.7, %95 CI 7.9-9.6) KBPP'sini belirgin derecede arttırmaktadır (Mollberg ve ark.,2005). KBPP için tanımlanan diğer risk faktörleri, vajinal doğumlarda forseps veya vakum kullanımı, maternal DM, eylemin 2. döneminin uzun olması gibi omuz distosisinde de bahsedilen risk faktörleri ve daha önceki gebelikte KBPP'dir (Ouzounian, 2014). Omuz distosisinde kalıcı hasar oluşan durumlar ile hasar oluşmayan olguların karşılaştırıldığı çalışmada; doğumda alet kullanımı, maternal obesite, ikinci dönemin uzaması ve manevraların sayısı gibi intrapartum risk faktörleri açısından her iki grup açısından fark olmadığı ortaya konulmuştur (Poggi ve ark.,2003). İntrauterin tortikollisin KBPP için risk faktörü olduğu da unutulmamalıdır (Ouzounian, 2014). Doğum eylemin 2. döneminin uzaması ile KBPP arası ilişki kurulsa da, retrospektif bir çok çalışma göstermiştir ki sadece eylem anormallikleri ile KBPP açıklanamaz (Weizsaecker ve ark.,2007; Ouzounian ve ark.,2013). Ayrıca eylemin 2. evresinin çok hızlı seyretmesi de (<20 dk) KBPP ile ilişkilendirilen eylem anormalliğidir (Poggi ve ark.,2003). Sezaryen ile doğum, KBPP olasılığını azaltmakla birlikte KBPP tamamen ortadan kaldırmayacağı unutulmamalıdır (Ouzounian, 2014).

Uterus anormallikleri, ister edinsel (myomlar) isterse kalıtsal (müllerian anormallikler) fetusta malpozisiyona ve kronik basıya neden olarak sinirlerde iskemi ve hasara neden olabilir (Ouzounian, 2014). Aynı durum makat prezentasyonları için de geçerlidir.

Tüm bu risk faktörleri bilinse de KBPP'lerin yaklaşık % 75'i hiçbir risk faktörü olmayan normal ilerleyen gebeliklerde gözlenir (Ouzounian, 2014). Bu nedenden dolayı omuz distosisi ve brakial pleksusu zedelenmesi öngörülemeyen obstetrik komplikasyonlardır.

Omuz Distosisi-KBPP Önlenebilir mi?

Omuz distosisi ve KBPP öngörülemeyen ve önlenemeyen, obstetrisyenlerin de karşılaşmak istemediği iki patolojidir. Ancak, daha önce omuz distosisi öyküsü olan gebelerde iyi bir hikaye alınarak, risk faktörleri çok iyi değerlendirilmelidir. Daha önceki doğumda fetal hasarın varlığı ve mevcut gebelikteki tahmini fetal doğum ağırlığına göre, doğum şekline karar verilmelidir (ACOG, 2003; Gurewitsch, 2016). Profilaktik sezaryen yapmak bu iki durumu da elimine edememektedir. Fetal baş doğmadan önce yapılan Mc Robert manevrasının yararının olmadığı gösterilmiştir (Athukorala ve ark.,2006). Makrosomi şüphesi olan fetuslarda, 37-40. gebelik haftalarında doğum indüksiyonunun, omuz distosisi ve klavikula kırıklarını azalttığı, ancak 3-4. derece perine yırtık olasılığını ise arttırdığı ortaya konulmuştur (Boulvain ve ark.,2016).

Sonuç olarak, biz klinisyenlerin öngöremediği ve önleyemediği bu iki istenmeyen durum için gebelere çok iyi bilgi vermemiz gerektiğini, risk faktörü olan olguları bu konuda aydınlatmamız gerektiğini unutmamak gerekir.

Kaynaklar

Allen R, Petersen S, Moore P ve ark (2003) Do antepartum and intrapartum risk factors differ between mild and severe shoulder dystocia? Obstet Gynecol, 189:S208.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)(2002) Practice bullet in clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. No.40. Obstet Gynecol, 100: 1045–1050.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)(2003) Practice bulletin: Shoulder dystocia. Number 40. Int J Gynaecol Obstet,87-92.

Athukorala C, Middleton P, Crowther CA (2006) Intrapartum interventions for preventing shoulder dystocia. Cochrane Database Syst Rev. 18;(4)

Bofill JA, Rust OA, Devidas M ve ark (1997) Shoulder dystocia and operative vaginal delivery. J Matern Fetal Med.,6:220–224.

Boulvain M, Irion O, Dowswell T ve ark (2016) Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. Cochrane Database Syst Rev. 22;(5)

Casey BM, Lucas MJ, Mcintire DD ve ark (1997)Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. Obstet Gynecol, 90: 869–873.

Cedergren MI (2004). Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol, 103:219–224.

Chauhan SP, Blackwell SB, Ananth CV (2014) Neonatal brachial plexus palsy: incidence, prevalence, and temporal trends. Semin Perinat, 38(4):210-8.

Cohen B, Penning S, Major C ve ark (1996) Sonographic prediction of shoulder dystocia in infants of diabetic mothers. Obstet Gynecol,88:10–13.

Cohen BF, Penning S, Ansley D ve ark (1999) The incidence and severity of shoulder dystocia correlates with a songraphic measurement of asymmetry in patients with diabetes. Am J Perinatol, 16:197–201.

Crane SS, Wojtowycz MA, Dye TD (1997) Aubry RH, Artal R. Association between pre-pregnancy obesity and the risk of cesarean delivery. Obstet Gynecol, 89:213–216.

Dodd JM, Catcheside B, Scheil W (2012) Can shoulder dystocia be reliably predicted? Aust N Z J Obstet Gynaecol, 52:248–252.

Geary M, Mc Parland P, Johnson H ve ark (1995) Shoulder dystocia: isitpredictable? Eur J Obste tGynecol Reprod Biol, 62: 15–18.

Chauhan SP, Rose CH, Gherman RB ve ark (2005) Brachial plexus injury: a 23-year experience from a tertiary center. Am J Obstet Gynecol, 192:1795–1802.

Gherman RB (2002) Shoulder dystocia:an evidence-based evaluation of the obstetrical nightmare. Clin Obstet Gynecol, 45: 345–361.

Gherman RB, Chauhan S, Ouzounian JG ve ark (2006) Shoulder dystocia: the unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. Am J Obstet Gynecol, 195(3):657-72.

Gonen R1, Bader D, Ajami M (2000) Effects of a policy of elective cesarean delivery in cases of suspected fetal macrosomia on the incidence of brachial plexus injury and the rate of cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol, 183(5):1296-300.

Gregory KD, Henry OA, RamiconeE ve ark (1998)Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery. Obstet Gynecol, 92:507–513.

Gross SJ, Shime J,Farine D (1987) Shoulder dystocia: predictors and outcome: a five-year review. Am JObstetGynecol, 156:334–336.

Gurewitsch ED (2016). Recurrent Shoulder Dystocia: Risk Factors and Counseling Clin Obstet Gynecol .59(4):803-812.

Hansen A ve Chauhan SP (2014) Shoulder dystocia: definitions and incidence. Semin Perinat, 38(4):184-8.

Langer O, Berkus MD, Huff RW ve ark (1991) Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetüs weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? Am J Obstet Gynecol, 165:831–837.

Lewis DF, Edwards MS, Asrat ve ark (1998) Can shoulder dystocia be predicted? Preconceptual and prenatal factors. J Reprod Med, 43:654-8.

Ju H1, Chadha Y, Donovan T (2009) Fetal macrosomia and pregnancy outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 49(5):504-9.

Mehta SH ve Sokol RJ (2014) Shoulder dystocia: risk factors, predictability, and preventability. Semin Perinat, 38(4):189-93.

Mehta SH, Bujold E, Blackwell SC ve ark (2004) SorokinY, Sokol RJ. Is abnormal labor associated with shoulder dystocia in nulli-parous women? Am J Obstet Gynecol, 190:1604–1609.

Melamed N, Yogev Y, Meizner I ve ark (2010) Prediction of fetal macrosomia: the consequences of false diagnosis. J Ultrasound Med, 29:225–230.

Mollberg M1, Hagberg H, Bager B ve ark (2005) High birthweight and shoulder dystocia: the strongest risk factors for obstetrical brachial plexus palsy in a Swedish population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand. 84(7):654-9.

Nesbitt TS1, Gilbert WM, Herrchen B (1998) Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. Am J Obstet Gynecol, 179(2):476-80.

Ouzounian JG (2014) Risk factors for neonatal brachial plexus palsy. Semin Perinat, 38(4):219-21.

Ouzounian JG ve Gherman RB (2005) Shoulder dystocia: are historic risk factors reliable predictors? Am J Obstet Gynecol, 192:1933–1938. 11.

Ouzounian JG, Korst LM, Miller DA ve ark (2013) Brachial plexus palsy and shoulder dystocia: obstetrical risk factors remain elusive. Am J Perinatol, 30:303–308.

Overland EA, Spydslaug A, Nielsen CS ve ark (2009) Risk of shoulder dystocia in second delivery: does a history of shoulder dystocia matter? Am J Obstet Gynecol, 200:506.

Overland EA, Vatten LJ, Eskild A (2014). Pregnancy week at delivery and the risk of shoulder dystocia: a population study of 2,014,956 deliveries. BJOG, 121(1):34-41.

Poggi SH, Stallings SP, Ghidini A ve ark (2003) Intrapartum risk factors for permanent brachial plexus injury. Am J Obstet Gynecol, 189:725–729.

Robinson H, Tkatsch S, Mayes DC ve ark (2003) Is maternal obesity a predictor of shoulder dystocia? Obstet Gynecol, 101:24–27.

Sandmire HF ve O'Halloin TJ (1998) Shoulder dystocia: the incidence and associated risk factors. Int J Gynaecol Obstet, 26:65–73.

Smith K ve Patel V (2016) Congenital Brachial Plexus Palsy. Symposium. Peadiatrics and Child Health, 26:4:152-155

Spong CY, Beall M, Rodrigues D ve ark (1995) An objective definition of shoulder dystocia: prolonged head-to-body delivery intervals and/or the use of ancillary obstetric maneuvers. Obstet Gynecol, 86:433–436.

Torki M, Barton L, Miller DA (2012) Severe brachial plexus palsy in women without shoulder dystocia. Obstet Gynecol, 120:539–541.

Weizsaecker K, Deaver JE, Cohen WR (2007) Labour characteristics and neonatal Erb's palsy. BJOG, 114:1003–1009.

Yogev Y ve Langer O(2008) Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,137:21–26.

Bölüm

18

PLASENTA YERLEŞİM VE İNVAZYON ANOMALİLERİ ÖNGÖRÜ VE YÖNETİMİ

Uzm. Dr. Ebru Alıcı Davutoğlu, Prof. Dr. Rıza Madazlı

Plasenta Previa

Plasenta previa kelime anlamı olarak plasentanın önde gelmesi demektir. Plasenta previaya yaklaşık 1000 doğumun 3 ile 6'sında rastlanılan, plasentanın kısmen veya tamamen uterusun alt segmentine yerleşdiği ve servikal os'un üzerini kapladığı bir patolojidir (RCOG, 2005). Internal servikal os ile plasenta arasındaki ilişkiye bağlı olarak; total plasenta previa (tamamını, simetrik olarak kaplayan), parsiyel plasenta previa (bir kısmını, asimetrik olarak kaplayan), marginal (plasentanın alt ucunun internal os'a kadar geldiği) ve alt segmente yerleşimli plasenta (alt ucun internal os'a ulaşmadığı) olarak sınıflandırılabilir. Plasenta previa son yıllarda daha basit olarak; *Plasenta previa* – internal servikal os kısmen veya tamamen plasenta ile kapatılmış (daha önce kullanılan parsiyel ve total plasenta previa tanımı kaldırılmıştır) ve *Aşağı yerleşimli plasenta*- plasenta ile internal servikal os arasında 2 cm den daha az mesafe olması olarak tanımlanmaktadır (Plasenta previa marginalis ve alt yerleşimi plasenta yerine tanımlanmaktadır) (Reddy ve ark., 2014).

Plasenta previa, maternal ve fetal-neonatal komplikasyonlarla ilişkilidir (Kay,2008). Kan transfüzyonunu gerektirecek yoğun hemoraji, septisemi, tromboflebit, dissemine intravasküler koagülasyon, subtotal veya total histerektomi, maternal yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve maternal mortalite, previa ile ilişkili maternal komplikasyonlardır (Crane ve ark 2000, Vahanian ve ark., 2015). Son yıllarda artan sezaryen oranları, plasentaların sezaryen skarına yerleşmesi ile plasenta previa-akreta olgularının artmasına ve maternal morbidite ve mortalitenin daha da yükselmesine neden olmaktadır. Fetal komplikasyonlar öncelikle prematürite ile ilişkilidir. Plasenta previalı gebelerde erken doğum oranının %43.5 olduğu ve perinatal-neonatal mortaite riskinin ise genel gebe populasyona kıyasla 5 kat yüksek olduğu bildirilmektedir (Ananth ve ark., 2003; Vahanian ve ark.,2015).

Etyoloji ve Risk Faktörleri
Plasenta previa embriyonun uterusun alt kısmına implante olması sonucu oluşur. Embriyonun normalde yerleşmesi gereken yerden daha aşağıya yerleşmesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Uterusda embriyonun yerleşmesi gereken bölgelerin enfeksiyon veya cerrahi girişim nedeniyle hasara uğradığı durumlarda plasenta previa olasılığı artar. Sezaryen ve myomektomi operasyonları, küretaj ve enfeksiyon öyküsü, ileri yaş, grandmutiparite, çoğul gebelik, prezentasyon anomalileri, kokain ve sigara kullanımı plasenta previa riskini artırır (Ananth ve ark.,2003; Mekkawi, 2006; Rosenberg ve ark., 2011). Sezaryen operasyonu sayısı arttıkça plasenta previa olasılığı da artmaktadır; 1,2,3 ve ≥4 sezaryen sayıları için plasenta previa oranları sırasıyla %0.65, %1.5, %2.2 ve %10 olarak bildirilmektedir (Naeye, 1980). Plasenta previa'nın tekrarlama riski % 4 ile 8 oranındadır ve plasenta previa öyküsü sonraki gebeliklerde de previa riskini artırır (Hibbard, 1988).

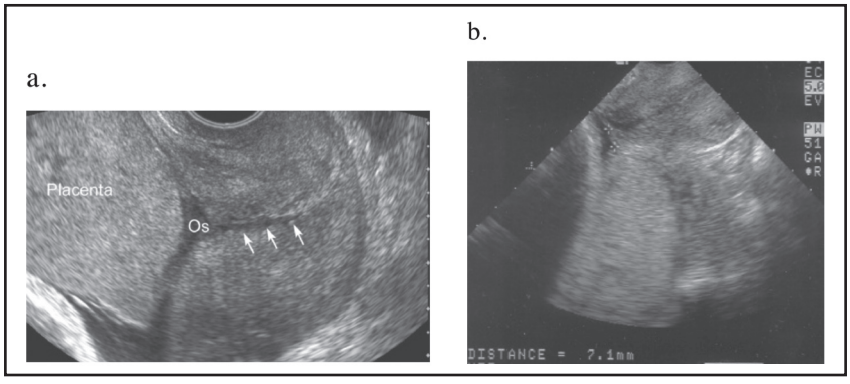
Semptomlar
Plasenta previanın en belirgin semptomu antenatal ağrısız vaginal kanamadır. Kanama, kontraksiyon, servikal efasman, dilatasyon ve ilerleyen gebelik haftasıyla desiduanın plasentadan ayrılması neticesinde olur. Kanayan annedir ve kırmızı renkli taze kandır. İlk kanama genellikle 32-34 hafta civarında olur, olguların %50'sinde 36. hafta öncesindedir, %2'sinde 40 hafta dolayında olur ve %10'unda doğum öncesi kanama olmayabilir (Konje ve Taylor, 2006). İlk kanama çoğunlukla kendiliğinden durur ve öngörülemiyecek herhangi bir zamanda tekrarlayabilir. Kanamayla birlikte bazı olgularda uterus kontraksiyonları da tespit edilebilir.

Tanı ve Öngörü
Plasenta previa tanısı ultrasonografi ile konulur. Günümüzde plasenta yerleşiminin değerlendirilmesi ve rapor edilmesi obstetrik ultrasonografik incelemenin rutin bir parçası haline gelmiştir (ACOG 2009; AIUM, 2013). Plasenta previa tanısında altın standart yöntem transvaginal ultrasonografidir (RCOG, 2005; Oppenheimer, 2007). Transabdominal ultrasonografinin plasenta previa tanısında % 25'lere varan düzeylerde yanlış pozitiflik oranları mevcuttur (McClure ve Dorman, 1990). Plasentanın posterior yerleşimli olması, obezite, fetusun başının engellemesi ve maternal mesanenin aşırı dolu olması transabdominal ultrasonografinin plasenta previa tanısında yeterince etkili olmamasına neden olmaktadır (Oppenheimer, 2007). Dolayısıyla transabdominal ultrasonografi ile plasenta previadan şüphelenilen olgularda, tanın transvaginal ultrasonografi ile teyid edilmesinde yarar vardır. Transvaginal yolun diğer önemli bir yararı da prognostik değere sahip servikal os plasenta ilişkisinin ve arasındaki mesafenin değerlendirilebilmesidir.

Plasenta ile servikal os arasındaki ilişki gebelik haftası ile değişime uğrar. Plasenta ile uterusun gelişim hızları farklı olduğundan ve uterus plasentadan daha hızlı büyüdüğünden, gebelik haftası ilerledikçe "plasenta göçü" olarak da isimlendirilen, pla-

sentanın yukarıya doğru yer değiştirdiği izlenimi doğmaktadır. Dolayısıyla plasenta previa sıklığı gebelik haftası ile değişir ve oran miada yaklaştıkça azalır. Plasenta previa sıklığı 15-24 haftalar arasında 100'de 1 ile 4, miadda ise 1000'de 3 ile 6 arasında değişmektedir (Oyelese, 2009). İkinci trimestirde plasenta previa tanısı alan olguların yaklaşık %90'nında miadında plasenta servikal kanalı kapatmaz (D'Antonio ve Bhide, 2014). Dolayısıyla 2. trimestirde plasenta previa tanısı koyulan olguların, 32-34 gebelik haftalarında ve doğuma yakın dönemde transvaginal ultrasonografi ile tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (Oppenheimer, 2007; RCOG,2011).

Plasentanın alt kenarı ile internal servikal os arasındaki ilişki vaginal ultrasonografi ile değerlendirilir (Resim 1). Plasenta kenarı servikal os'u aşıyorsa, kaç mm aştığı, servikal os'a yakın ise, kaç mm yakın olduğu belirlenmelidir. Miadında plasenta previa öngörüsünde, ikinci trimestirde plasentanın servikal kanalı aşan ucu ile servikal os arasındaki mesafe ölçümü etkilidir.15-24 gebelik haftaları arasında plasenta servikal os'u geçmiyorsa, miadda da plasenta previa olmaz. Oppenheimer ve ark (2001) 26 gebelik haftası üzerinde servikal kanalı ≥ 20 mm aşan plasentaların tamamında plasenta previa nedeniyle sezaryen gereksinimi olduğunu bildirdiler. Becker ve ark.(2001) ve Mustafa ve ark (2002) 20-23 gebelik haftaları arasında plasentanın servikal kanal'ı ≥ 25 mm aşan olguların tamamında plasenta previa nedeniyle vaginal doğumun yapılamadığını bildirdiler. Dolayısıyla 18-24 gebelik haftaları arasında fetal anomali taraması sırasında mutlaka plasentanın lokalizasyonu değerlendirilmeli, plasenta previa tanısı konulan olgularda, tanı transvaginal ultrasonografi ile teyid edilmeli ve plasentanın servikal os'u geçen kısmı ölçülmelidir. Plasenta kenarının servikal os'u aştığı mesafe 1 cm altında ise miadında plasenta previa olasılığı çok azdır, 10 – 20 mm arasında ise 34 hafta üzerinde tekrar değerlendirilmelidir, >20-25 mm ise miadında plasenta previa ve sezaryen olasılığı %100'e yakındır (RCOG, 2005;Oppenheimer, 2007). Mükerrer sezaryen olgularında plasenta previa tanısı konursa plasenta akreta açısından da mutlaka değerlendirilmelidir.



Resim 1a. Plasenta previa, **b.** Aşağı yerleşimli plasenta

Antenatal Takip ve Yönetim

Kanama şikayeti olan olgular hastaneye yatırılmalıdır. Kanama genellikle çok aşırı miktarda değil ve kendiliğinden durmaya eğilimlidir. Annenin genel durumu değerlendirildikten sonra aşırı kanama nedeniyle doğum gerekmiyorsa "bekleme" yöntemi tecih edilir (RCOG, 2011). Plasenta previa'da perinatal mortaliteyi belirleyen ana faktör doğum haftasıdır (Konje ve Taylor, 2006). Dolayısıyla amaç doğumu mümkün olduğu kadar geçiktirebilmektir. Erken doğum riski olan ve hastaneye yatırılan gebelere fetusun akçiğer maturasyonu için kortikosteroid uygulanmalıdır (RCOG, 2004). Ayrıca Rh uyuşmazlığı olan ve vaginal kanaması olan gebelere proflaktik anti-D immünglobulin yapılması önerilmektedir (RCOG, 2002). Gebelik haftası 36'yı geçen olgularda doğum gerçekleştirilebilir. Ancak unutulmamalıdır ki, doğum kararı gebeyi bir bütün olarak değerlendirerek verilmelidir ve klinisyenin sorumluluğundadır.

Ultrasonografik incelemede plasenta previa tanısı konan ancak kanama şikayeti olmayan (asemptomatik) olgularda ana kaygı, aniden ve aşırı miktarda kanama risklerinin bulunmasıdır. Olası kanamayı öngörmek için;

a. Servikal kanal uzunluğu; Üçüncü trimestirde servikal kanal uzunluğunun 30 mm ve altında ölçülmesinin %83 sensitivite, %77 spesifisite, %48 pozitif ve %95 negatif belirleyici değer ile 34 gebelik haftası öncesinde plasenta previa ve kanama nedeniyle acil sezaryen gereksinimini öngördüğü bildirildi (Ghi ve ark.,2009). Stafford ve ark (2010), 24 gebelik haftası üzerinde plasenta previa tanısı alan gebelerden servikal kanal uzunluğu 30 mm altında olanların antenatal kanama (%79 vs %28) ve erken doğum (%69 vs %21) oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu, kanama nedeniyle acil sezaryen oranlarının ise servikal kanal uzunluğu 50-60 mm olanlarda %10-20, 10-15 mm olanlarda ise %60-100 dolayında olduğunu gösterdiler. Sekiguchi ve ark (2015) servikal kanal uzunluğu 30 mm üzerinde olanların %72'sinin, altında olanların ise %28'inin miadında doğum yaptığını saptadılar. Fukushima ve ark. (2012), 37 gebelik haftasından sonra kanama nedeniyle acil sezaryen oranlarının servikal kanal uzunluğu 30 mm üzerinde ve altında olanlarda sırasıyla %77 ve %50 olduğunu bildirdiler.
b. Plasenta kenar kalınlığı; Plasenta kenar kalınlığı >1 cm olanların ≤1 cm olanlardan daha yüksek oranlarda antenatal kanama epizodları, 36 gebelik haftası öncesinde acil sezaryen (%53 vs %26) ve kan transfüzyonu gereksinimi olduğu bildirilmektedir (Ghourab ve ark., 2001; Zaitoun ve ark.,2011).
c. Servikal os üzerinde hipoekojen yapı; Servikal kanal üzerinde hipoekojen veya süngerimsi görüntü saptanırsa renkli Doppler ile damarlanma değerlendirilmelidir. Bu bölgede belirgin akım veya damarlanma saptanmasının %80'lere varan oranlarda akut masif antenatal kanama ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Saitoh ve ark., 2002).

Asemptomatik plasenta previa totalis olgularının 32-34. haftadan sonra hastaneye yatırılarak veya ayaktan takipleri tartışmalıdır. Servikal uzunluğu 2,5 cm'den fazla ve

daha önce kanaması olmayan hastalar, kanaması olana kadar veya planlanan sezeryan gününe kadar ayaktan izlenebilir. Hastaneye acil ulaşım imkanı olmayan, tekrarlayan vajinal kanaması olan ve serviksi kısa hastaların hastanede takibi uygun olur. Vintzileos ve ark'nın (2015) asemptomatik plasenta previa olgularının antenatal takibinde önerdiği akış Tablo 1'de gösterildi.

Aşağı yerleşimli plasentalarda doğumda kanama ve sezaryen öngörüsü; Aktif doğum eylemi öncesi internal servikal os ile plasentanın alt kenarı arasındaki mesafe'nin >20mm olduğu olgularda vaginal doğumun denenmesi konusunda fikir birliği vardır (Oppenheimer, 2007; RCOG, 2011). Bahsi geçen mesafenin < 20 mm olduğu olgularda ise duğum eylemi sırasında kanama riski arttığından sezaryen ile doğum önerilmektedir (Oppenheimer, 2007;RCOG, 2011). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda internal os-

Tablo 1 **Asemptomatik Plasenta Previa ve Aşağı Yerleşimli Plasenta Olgularının Antenatal Takibi**

18-22 gebelik haftası ultrasonografi
Plasenta Previa ve Aşağı yerleşimli plasenta risk faktörü
- Transvaginal ultrasonografide plasenta kısmen veya tamamen servikal os kaplıyor
- İnternal os-plasenta kenarı mesafesi 0-2 cm

Plasenta akreta risk faktörü
- Sezaryen öyküsü ve plasentanın anterior aşağı yerleşimli veya previa olması

28-32 gebelik haftasında Transvaginal ultrasonografi
- Plasenta previa ve/veya akreatanın teyid edilmesi
- Aşağı yerleşimli plasentanın teyid edilmesi

Plasenta Previa
2-3 haftada bir servikal uzunluk ve servikal os üzerindeki plasenta kalınlığının değerlendirilmesi;
- Servikal uzunluk >3 cm ve kalınlık <1 cm
  Konservatif yaklaşım 37-38 gebelik haftasıdoğum
- Servikal uzunluk <3 cm ve kalınlık >1 cm
  Kanama açısından uyanık ol ve kortikosteroid uygula
- Servikal uzunluk <10-15 mm
  Hospitalizasyon ve 34-35 hafta doğum, kortikosteroid uygula

Aşağı yerleşimli Plasenta
- Servikal os-plasenta mesafesi ≤ 2 cm
  34-36 gebelik haftasında transvaginal ultrasonografi
  Mesafe >2 cm; Miadında vaginal doğum
- Servikal os-plasenta mesafesi 1-2 cm
  1-3 haftada bir servikal uzunluk, os-plasenta mesafesi ölçümü
- Servikal os-plasenta mesafesi 1≤ cm
  Plasenta previa yönetimi

plasenta mesafesi 10 ile 20 mm arasında olan olgularda da uygun koşullarda doğum eyleminin denenebileceği yönünde sonuçlar bildirilmektedir (Vergani ve ark. 2009; Wadi ve ark., 2014). Vergani ve ark (2009) doğum eylemi sırasında kanama ve sezaryen oranlarını, plasenta-servikal os mesafesi 1-10 mm ve 11-20 mm olan olgularda sırasıyla %29 ve %3 olarak bildirdi. Wadi ve ark'nın (2014) çalışmasında plasenta-servikal os mesafesi 11-20 mm olan 14 gebenin %92.7'sinin vaginal yoldan doğum yaptığı saptandı.

Doğum

Plasenta previa olgularında sezaryen mutlaka deneyimli uzmanlar tarafından veya onların gözetiminde yapılmalıdır. Elektif koşullarda uygulanacak sezaryen acil sezaryena kıyasla daha düşük morbidite ve mortaliteye sahiptir (RCOG, 2011). Elektif sezaryenin de 37-38 haftada yapılması önerilmektedir (RCOG, 2011). Peripartum dönemde gerektiğinde kullanılmak üzere kan hazır bulundurulmalıdır. Daha önce sezaryen operasyonu geçirmiş olgularda, operatör plasenta akreta açısından uyanık ve plasenta yapışma anomalisi mevcut ise buna yönelik uygulamaları yapabilecek deneyimde olmalıdır. Sezaryen operasyonu sırasında plasentanın yapıştığı alt segmenten kaynaklanabilecek aşırı kanamalarda uterotonikler, el ile veya mesane sondasının balonu ile kompresyon, aortaya bası zaman kazandırabilir. Kanama kontrolüne yönelik B-Lynch sütürü, uterin veya iliak arter ligasyonu ve sezaryen histerektomi uygulanabilir (Palacios-Jaraquemada,2013). Plasenta previa olgularında tercih edilen anestezi yöntemi genel anestezidir. Ancak son yıllarda hemodinamik durumu uygun, aşırı kanaması olmayan olgularda deneyimli anestezistler tarafından rejionel (epidural, spinal) anestezinin uygulanabileceğine yönelik çalışmalar bildirilmektedir (Parekh ve ark., 2000; Hong ve ark., 2003).

Plasenta Akreta

Plasentanın uterus duvarına yapışma anomalilerine akreta/inkreta/perkreta adı verilmektedir. Yapışma anomalilerinde plasenta villuslarının implante oldukları bölgedeki desidua yetersiz gelişmiştir ve villuslar direk olarak kas tabakasına (akreta), kas tabakası içlerine (inkreta) veya kas tabakasını geçerek serozaya (perkreta) kadar ilerlerler. Plasenta yapışma anomalilerinin yaklaşık %75'i plasenta akreta, %18'i inkreta ve %7'si perkretadır (Miller ve ark., 1997). Yapışma sorunu plasentanın tamamını kapsayabileceği gibi, daha çoğunlukla lokal veya parsiyeldir ve plasentanın değişik bölgelerinde farklı derinliklerdedir. Dolayısıyla ak/in/perkreta ayrımı teorik bir ayrımdır ve her üç durum da aynı plasenta içinde var olabilir ve genel anlamda plasenta akreta olarak tanımlanmaktadır (Silver, 2015). Uterus duvarı derinliklerine anormal olarak yapışan plasenta doğum sonrası ayrılma problemi oluşturarak massif kanama, dissemine intravaskuler koagülopati, acil histerektomi gerekliliği, operasyonda ureter, mesane, barsak veya nörovasküler yapılarda yaralanmalar, akut respitatuar distress sendromu, akut transfüzyon reaksiyonu ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (Belfort, 2010). Plasenta akreta olduğu bilinen bir hastada doğumda ortalama 2000-7800 ml kan kaybı olabil-

mektedir (Hudon ve ark,1998). Hastaların %90'ında kan transfüzyon ihtiyacı olurken, %40'ında 10 üniteden fazla masif transfüzyon gerekebilir (O'Brien ve ark., 1996). Uygun cerrahi ekip çalışmasına, yeterli transfüzyona ve optimal doğum zamanlamasına rağmen maternal mortalite %6-7 olarak bildirilmektedir (Shellhaas ve ark., 2009; Belfort 2010).

Plasenta akreta olgularının ortak histolojik bulgusu desidua basalis ve Nitabuch zonunun kısmen veya tamamının yetersiz gelişimi veya yokluğudur (Oyelese ve Smulian, 2006). Desiduanın yetersiz gelişimi lokal travma, yaşlanmaya bağlı vasküler endotelyal hasar veya uterusun alt segmentinde desudial reaksiyonun yetersiz oluşmasına bağlı olabilir (Abuhamad, 2013). Trofoblastların aşırı invazyonuna yol açan faktörler de akreta'ya yol açabilir (Abuhamad, 2013).

Risk Faktörleri ve Sıklık

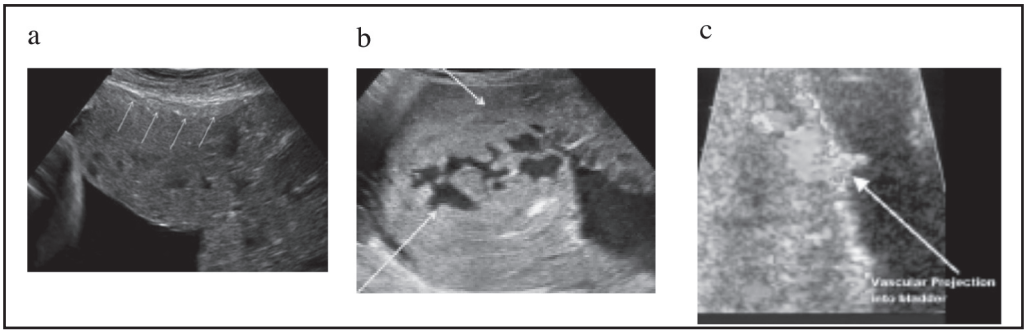
Plasenta akreta için en önemli risk faktörü daha önce geçirilmiş sezeryan öyküsüdür. Böyle bir hastada, anterior veya posterior yerleşimli bir plasentanın, sezeryan skarının üzerine kadar uzanması oldukça önemlidir. Sezeryanla ilişkili akreta riskinin sırasıyla bir, iki, üç, dört, beş ve üzeri sezeryan sayılarında, %3, %11, %40, %61 ve %67 olduğu bildirilmiştir (Silver ve ark., 2006). Plasenta previa riskinin de arttığı ileri maternal yaş ve multipartite dışında sekonder kollagen hasarıyla sonuçlanan myomektomi, küretaj sonrası gelişen Asherman sendromu, submuköz myomlar, termal ablasyon ve uterin arter embolizasyonu da plasenta akreta sıklığını artırır (Al-serehi ve ark.,2008, Hamar ve ark.,2006, Pron ve ark., 2005). Plasenta akreta insidansı, artan sezeryan doğum oranlarıyla ilişkili olarak artmaktadır.1970 'li yıllarda 4027 gebede 1; 1980'lerde 2510 gebede 1 sıklıktayken (Read ve ark.,1980, Miller ve ark.,1997) araştırmalar 1982-2002 yıllarında plasenta akreta insidansını 533 gebede 1 olarak bildirmişlerdir (Wu ve ark., 2005; ACOG,2012;D'Antonio ve ark.,2016).

Tanı

Doğum öncesi plasenta akreta tanısının konması, olası maternal ve neonatal morbiditemortalitenin azaltılmasına yönelik multidisipliner ekip çalışması yapılmasına olanak sağlar. Tanı ultrasonografiyle konur ve sıklıkla magnetik resonans görüntüleme (MRI) ile doğrulanır.

Ultrasonografi

Normal plasenta yapışma alanında, plasenta ile mesane arasında düzenli bir sınır izlenir. Bu retroplasental '*düzenli alan'ın* kaybolması, 'isveç peyniri' ya da 'güve yeniği' görünümünde düzensiz şekilli plasental lakünler (vasküler alanlar), plasentanın yapıştığı myometrial dokunun incelmesi, plasentanın mesaneye doğru çıkıntı yapması, uterus seroza-mesane hattında artmış vaskülarite, Doppler ultrasonografi ile lakünlerde turbulan akım görülmesi plasenta akreta'nın ultrasonografik belirtileri olarak tanımlanmaktadır (Resim 2) (Comstock ve ark., 2005, Warshak ve ark., 2006). Plasenta



Resim 2a. Retroplasental hipoekojenik düzenli alanine kaybolması; **b:** 'İsveç peyniri' yada 'güve yeniği' görünümünde düzensiz şekilli plasental lakünler **c:** Doppler ultrasonografi ile lakünlerde turbulan akım (Comstock ve Bronsteen 2014)

yapışma anomalisinden 1.trimesterde yapılan ultrasonografide şüphelenilebilir, ancak çoğunlukla 18-22 gebelik haftasındaki fetal anomali taraması sırasında bulgular daha belirginleşir (D'Antonio ve ark.,2016). Özellikle sezaryen oyküsü olup, plasentanın anterior alt segmente yerleştiği veya previa olduğu olgularda plasenta yapışma anomalileri açısından uyanık olmak gerekir. Plasenta yapışma anomalisinden şüphelenilen olgular 28-32 gebelik haftasından itibaren bu açıdan uygun merkezlerde takibe alınmalıdır (D'Antonio ve ark.,2016).

Plasenta akreta tanısını destekleyen ultrason bulguları (Comstock, 2005; Berkley ve Abuhamad 2013; Comstock ve Bronsteen 2014);

- *Birinci trimester*;
  Gestasyonel kesenin alt uterin segmente yerleşmesi,
  Plasental yatakta multiple düzensiz vasküler alanlar görülmesi,
  Gestasyonel kesenin sezeryan skar alanına yerleşmesi,

- *İkinci ve üçüncü trimester*;
  Plasentada multiple vasküler lakünlerin izlenmesi (İsveç peyniri görünümü),
  Doppler sonografide bu lakünlerde türbulan akım izlenmesi,
  Normal hipoekoik retroplasental alanın kaybolması,
  Uterin seroza anormallikleri, vilusların myometrium, seroza ve mesaneye doğru uzanması,
  Retroplasental myometrial kalınlığın 1 mm'den az olması,
  Hiperekojen uterin seroza-mesane sınırında düzensizlik, artmış vaskülarite,
  Plasenta ile uterus arasında köprü yapan damarlar ve artmış subplasental vaskülarite,
  Myometrial kan akımında yer yer kesintiler olması (myometrial invazyon alanına işaret eder).

D'Antonio ve ark. (2013), 23 çalışma ve 3707 gebeliği içeren meta-analizlerinde, bütün olarak ultrasonografik bulguların plasenta yapışma anomalilerini belirlemedeki sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelehood ratiolarını sırasıyla %90.72 (95% CI, 87.2–93.6), % 96.94 (95% CI,96.3–97.5), 11.01 (95% CI, 6.1–20.0) ve 0.16 (95% CI, 0.11–0.23) olarak bildirdiler. Plasental lakunler'in sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelehood ratioları sırasıyla %77.4, %95.1, 4.5, 0.3; hipoekoik retroplasental alanın kaybolması'nın sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelehood ratioları sırasıyla %66.2, %95.8, 5.6, 0.4; uterus-mesane bileşkesindeki bozuklukların sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelehood ratioları sırasıyla %49.7, %99.7, 30.6, 0.5; ve renkli Doppler patolojilerinin sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif likelehood ratioları sırasıyla %90.7, %87.7, 7.8, 0.2 olarak belirlendi (D'Antonio ve ark., 2013). Jauniaux ve ark'nın (2016) meta analizinde, plasenta akreta olgularında, hipoekoik retroplasental alanın kaybolması (%62.1) ve plasenta ile uterus arasında köprü yapan damarlar (%71.4); plasenta inkreta olgularında, hipoekoik retroplasental alanın kaybolması (%84.6) ve subplasental hipervaskülarite (%54.4); plasenta perkreta olgularında ise, plasental lakünler (%82.4) ve subplasental hipervaskülarite (%54.5) en sık rastlanılan ultrasonografi bulguları olarak saptandı.

Magnetik Resonans Görüntüleme

Magnetik Resonans Görüntüleme (MRI) plasenta yapışma anomalilerinin antenatal tanısında etkili olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Öncelikli tanı yöntemi ultrasonografi olmakla birlikte, akreta tanısının teyid edilmesi, şüpheli olgularda tanıya yardımcı olunması, parametrial invazyonun, olası ureteral ve mesane tutulumun gösterilmesi, tedavi ve cerrahi yöntemin planlanmasında MRI ile değerlendirme önem kazanmaktadır (D'Antonio ve ark.,2016). MRI ile, plasenta kalınlığının artması, ekzofitik uterin kitleler izlenmesi, anormal uterin kabarıklıklar, intraplasental hemoraji, koyu intraplasental bandlar,intraplasental akımda kesintiler, mesane sınırında düzensizlikler, mesanede çadırlaşma, plasentaya komşu olan myometriumda incelme, plasenta sinyal yoğunluğunda heterojenite, plasenta mesane sınırında belirsizlik izlenmesi akreta tanısını destekler bulgulardır (D'Antonio ve ark.,2014;D'Antonio ve ark.,2016). D'Antonio ve ark'nın (2014) 18 çalışma ve 1010 gebeliği içeren meta-analizlerinde, MRI'ın plasenta yapışma anomalilerini belirlemedeki sensitivitesi, %94.4 (95% CI, 86.0–97.9); spesifisitesi% 84.0 (95% CI, 76.0–89.8); LR+, 5.91 (95% CI, 3.73–9.39); ve LR–, 0.07 (95% CI, 0.02–0.18) olarak bildirilmektedir. Aynı meta-analizde MRI'ın plasental invazyonun derinliği (sensitivite %92.9; spesifisite %97.6) ve topografisini (sensitivite %99.6; spesifisite %95.0) belirlemede son derece etkin olduğu değerlendirilmekte ve antenatal tanı açısından ultrasonografi ile MRI arasında anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmektedir. MRI ve ultrasonografinin plasenta yapışma anomalilerinin tanısındaki etkinliklerinin kıyaslandığı bir diğer sistematik derlemede; ultrasonografinin sensitivitesi %83 spesifisitesi %95, MRI'ın sensitivitesi %82, spesifisitesi %88 olarak benzer etkinlikte saptanmıştır (Comstock ve Bronsteen 2014). MRI özellikle plasental invazyonun derinliği ve

topografisininin belirlenerek uygulanacak cerrahi yöntemin planlanmasında yardımcı olmaktadır (D'Antonio ve ark.,2014).

Yönetim

Maternal mortalite ve morbiditeyi azaltacak en önemli etken plasenta yapışma anomalilerinin amtenatal tanısıdır (Eller ve ark.,2009; Tikkanen ve ark., 2011). Plasenta previa ve sezaryen öyküsü plasenta yapışma anomalisi açısından önemli risk faktörleridir ve sıklığı yaklaşık %20 oranlarında bildirilmektedir (D'Antonio ve ark.,2014). Dolayısıyla bu tip gebelerde uyanık olmak ve plasenta yapışma anomalisi açısından antenatal dönemde değerlendirmek gerekir. Antenatal dönemde tanı, uygun şartlarda doğumun planlanması ve maternal-fetal tıp uzmanı, anestezist ve gerektiğinde tanısal ve girişimsel radyolog, ürolog, jinekolojik onkolog ve damar cerrahını da içeren multidispliner yaklaşım komplikasyonları azaltır (D'Antonio ve ark.,2016).

A. Tanı doğum öncesi konmuş veya yüksek oranda şüphe mevcut ise;

- Doğum elektif koşullarda uygun zaman ve yerde gerçekleştirilmelidir.
- Gebe, doğum öncesi olası histerektomi ve kan transfüzyonu açısından bilgilendirilmelidir.
- Masif kan transfüzyonu için hazırlıklı olunmalıdır.
- Preoperatif aneztezi konsültasyonu yapılmalı ve genel aneztezi tercih edilmelidir.
- Uzun sürebilecek operasyonlar sonrası derin ven trombozu riskini azaltmak için postoperatif proflaktik heparin tedavisine başlanmalı ve varis çorabı giydirilmelidir.
- Olası mesane hasarı düşünülerek üroloklar bilgilendirilmeli ve belki de operasyon sırasında sistoskopi ile mesane değerlendirilmelidir.

Plasenta yapışma anomalilerinin kesin tedavisi histerektomidir. Tanıdan emin olunulan durumlarda plasentayı yerinden ayırarak kanamaya yol açmadan histerektomi yapılmalıdır (ACOG, 2012). Doğum zamanlaması her hasta için bireysel olarak yapılmalıdır. Acil sezeryan histerektomide kanama ve diğer komplikasyonların, planlı olanlara kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir (ACOG 2012;D'Antonio ve ark.,2016). Acil doğum endikasyonu yaratan antepartum kanama ve diğer obstetrik komlikasyonlar dışında, geç preterm dönemde doğumun planlanması termde yaşanabilecek acil doğum risklerini ortadan kaldırır (Belford,2010; ACOG 2012). Sezeryan esnasında plasentaya zarar vermeden uterusa vertikal insizyon ile girilerek, çocuk doğurtulduktan sonra kordon plasentadan çıkış yerine yakın bir yerden kesilip bağlanarak, plasenta çıkartılmadan histerektomi uygulanır. Histerektomi sırasında mesaneye mutlaka Foley katater koymak gerekir. Gereken durumlarda sistoskopi de yapılmalıdır. Mesane tutulumunun olduğu düşünülen olgularda operasyona ürologlarla birlikte girmekte yarar vardır.

Uterusun korunması amaçlanıyor ise, aynı şekilde plasenta yerinde bırakılarak uterus kapatılmalıdır. Doğum sonrası haftalık B-hCG ve plasenta yatak kan akımı Doppler ile değerlendirilerek takip yapılmalıdır. B-hCG negatifleştiği ve plasenta yatak kan akımı gözlenmediğinde, uterus içinde plasenta dokusu mevcutsa histeroskopi veya küretaj ile

geriye kalan plasenta dokusu çıkartılabilir (Fox ve ark., 2015). Konservatif yaklaşılan durumlarda plasenta dejenerasyonunu hızlandırmak için methotrexate uygulaması ve iliak interna embolizasyonu denenebilir. Methotrexate uygulamasının yararı konusunda kanıta dayalı tıp açısından yeterli veri yoktur (Oyelese ve Smulian, 2006). Plasentanın spontan resolüsyonu 4 hafta ile 9-12 ay arasında ortalama 6 ay içinde olmaktadır (Fox ve ark., 2015). Ancak unutulmamalıdır ki, konservatif yaklaşımlar enfeksiyon ve kanama açısından riskli uygulamalardır (Fox ve ark., 2015). Timmermans ve ark (2007) 1985-2006 yılları arasında konservatif yaklaşılan 60 plasenta akreta olgusunu değerlendirdikleri meta-analizlerinde; 26 olguda ilave tedavi uygulanmadığını, 22'sine adjuvan methotrexate ve 12'sine arteriyel embolizasyon uygulandığını belirlediler. İlave tedavi uygulanmayan, ilave methotrexate ve arteriyel embolizasyon uygulanan olgularda sırasıyla %15.4 (4/26), %22.7 (5/22) ve %25 (3/12) oranında konservatif yaklaşım başarısız kalmıştır. Bütün seride, enfeksiyon % 18.3 (11/60), vaginal kanama % 35 (21/60) ve DIC % 6.6 (4/60) oranlarında saptanmıştır. Meta-analizde değerlendirilen 60 olgunun 8'i tedavi sonrası tekrar gebe kalmıştır.

B. Plasenta akretaya bağlı ciddi postpartum kanamaları durdurmaya yönelik girşimler; Plasenta akreta'ya bağlı postpartum kanama anne açısından ciddi risk taşır. Özellikle hazırlıksız yakalanılan durumlarda, kanamanın acil olarak durdurulması hayat kurtarıcıdır. Damar yatağının acil olarak doldurulması ve hipovolemik şokun geriye dönüşümsüz dönemine girmeden histerektomi yapılması gebenin hayatını kurtarmak açısından son derece önemlidir. Bazı koşullarda acil olarak kanamayı durdurmaya yönelik ve uterusu koruyabilecek girişimler de denenebilir. Uterus kavitesi foley kateter, Sengstaken–Blakemore özfageal kateteri veya Bakri balomu ile tampone edilerek kanama kontrol altına alınabilir ve daha sonra vaginal yoldan kateterler çıkartılabilir (Fox ve ark., 2015). Kanamayı durdurmaya yönelik uterin veya hipogastrik arter ligasyonu, selektif embolizasyonu veya uterusa B-Lynch sütürü uygulaması da denenebilir (Oyelese ve Smulian, 2006).

Kaynaklar

Abuhamad A (2013) Morbidly adherent placenta. Seminar Perinatol 37:359-364

Al-Serehi A, Mhoyan A, Brown M ve ark (2008) Placenta accreta: an association with fibroids and Asherman syndrome. J Ultrasound Med, 27:1623–8.

American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG) (2009) Practice bulletein no. 101. Ultrasonography in pregnancy. Obstet Gynecol, 113:451-61

American College of Obstetrician and Gynecologist(ACOG) (2012) Committee Opinion Placenta Accreta. Obstet Gynecol, 120:207-211

American Institute of Ultrasound In Medicine (AIUM) (2013) Practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. J Ultrasound Med, 32: 1083-101

Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM (2003). The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. Am J Obstet Gynecol, 188:1299–304.

Becker RH, Vonk R, Mende BC ve ark (2001)The relevance of placental location at 20–23 gestational weeks for prediction of placenta previa at delivery: evaluation of 8650 cases. Ultrasound Obstet Gynecol, 17: 496–501

Belford MA (2010) SMFM Clinical Opinion. Placenta accreta. Am J Obstet Gynecol, 203:430-9

Berkley EM ve Abuhamad AZ (2013) Prenatal diagnosis of placenta accrete. Is sonography all we need? J Ultrasound Med, 32:1345–50

Comstock CH (2005). Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. Ultrasound Obstet Gynecol, 26:89–96.

Comstock CH ve Bronsteen RA (2014) The antenatal diagnosis of placenta accreta. BJOG, 121; 171-182

Cotton DB, Read JA, Paul RH ve ark (1980) The conservative aggressive management of placenta previa. Am J Obstet Gynecol, 137: 687–95

Crane JM, Van den Hof MC, Dodds L ve ark (2000) Maternal complications with placenta previa. Am J Perinatol, 17:101–5.

D'Antonio, Iacovella C, Bhide A (2013) Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis.Ultrasound Obstet Gynecol, 42: 509–517

D'Antonio F ve Bhide A (2014) Ultrasound in placental disorders. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 28; 429–442

D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J ve ark (2014) Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol,44:8–16

D'Antonio F, Palacıos-Jaraquemada J, Lim PS ve ark (2016)Counseling in fetal medicine: evidence-based answersto clinical questions on morbidly adherent placenta. Ultrasound Obstet Gynecol,47: 290–301

Eller AG, Porter TF, Soisson P ve ark (2009) Optimal management strategies for placenta accreta. BJOG,116: 648–654.

Ghi T, Contro E, Martina T ve ark (2009) Cervical length and risk of antepartumbleeding in women with complete placenta previa. Ultrasound Obstet Gynecol, 33:209-12.

Hamar BD, Wolff EF, Kodaman PH ve ark (2006) Premature rupture of membranes, placenta increta, and hysterectomy in a pregnancy following endometrial ablation.J Perinatol,26:135–7

Hibbard BM (1988). Bleeding in late pregnancy In Hibbard BM (ed). Principles of Obstetrics, London, Butterworths

Hong JY, Jee YS, Yoon HJ ve ark (2003) Comparison of general and epidural anaesthesia in elective caesarean section for placenta praevia totalis:Maternal haemodynamics, blood loss and neonatal outcome. Int J Obstet Anaesth, 12:12–16.

HudonL, Belfort MA, Broome DR (1998) Diagnosisand management of placenta percreta: a review. Obstet Gynecol Surv,53:509–17.

Fox KA, Shamshirsaz AA, Carusi D ve ark (2015) Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. Am J Obstet Gynecol, 213:755-60

Fukushima K, Fujiwara A, Anami A ve ark (2012) Cervical length predicts placental adherence and massive hemorrhage in placenta previa. J Obstet Gynaecol Res, 38:192-7.

Jauniaux E,Collins SL, Jurkovic D ve ark (2016) Accreta placentation: a systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness. Am J Obstet Gynecol

Kay HH (2008) Placenta previa and abruption. In:Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE, etal.eds: Danforth's Obstetricsand Gynecology, 10th edition Lippincott Williams and Wilkins

Konje JC ve Taylor DJ (2006) Bleeding in late pregnancy . James DK, Steer PJ,Weiner CP, Gonik B (eds). High Risk Pregnancy.Management Options Third edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp1259-1275

McClure N ve Dorman JC(1990) Early identification of placenta praevia. Br J Obstet Gynecol, 97:959–61.

Mekkawi S (2006) The Diagnosis and Management of Placenta Previa. ASJOG, 3: 59-61 20

Meng X, Xie L, Song W (2013) Comparing the diagnostic value of ultrasound and magnetic resonance imaging for placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound MedBiol,39: 1958–1965.

Miller D, Chollet JA, Goodwin TM (1997) Clinicalriskfactorsfor placenta previa–placenta accreta.Am JObstetGynecol, 177:210–214.

Mustafa SA, Brizot ML, Carvalho MH ve ark (2002)Transvaginal ultrasonography in predicting placenta praevia at delivery: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol, 20:356–9.

Naeye RL (1980) Abruptio placenta and placenta previa: Frequent perinatal mortality and cigarette smoking. Obstet Gynecol 55, 701-704

O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES (1996) The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. Am J Obstet Gynecol, 175:1632–8.

Oppenheimer L, Holmes P, Simpson Nve ark (2001) Diagnosis of low-lying placenta: can migration in the third trimester predict outcome? Ultrasound Obstet Gynecol,18: 100–2

Oppenheimer L (2007) Maternal Fetal Medicine Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis and management of placenta previa. J Obstet Gynaecol Can, 29:261–6.

Oyelese Y (2009) Placenta previa: the evolving roleof ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol,34: 123–126

Oyelese Y ve Smulian JC (2006)Placenta Previa, Placenta Accreta, and VasaPreviaObstet Gynecol, 107:927–941

Palacios-Jaraquemada JM (2013) Caesarean section in cases of placenta praevia and accreta. Best Prac Reserch Clin Obstet Gynecol, 27; 221–232

Parekh N, Husaini SW, Russell IF (2000) Caesarean section for placenta praevia: a retrospective study of anaesthetic management. Br J Anaesth, 84:725–30.

Pron G, Mocarski E, Bennett J ve ark (2005) Pregnancy after uterine artery emboliza- tion for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. Obstet Gynecol, 105:67–76.

Read JA, Cotton DB, Miller FC (1980) Placenta accreta: changing clinical aspects and outcome. Obstet Gynecol, 56:31–4.

Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D ve ark (2014) Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society of Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. Obstet Gynecol, 123:1070.

Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R ve ark (2011) Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. Arch Gynecol Obstet,284:47.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2002) Use of anti-D immunoglobulin for rhesus prophylaxis.Guideline No. 22. London

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2004) Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distresssyndrome.Guideline No. 7. London.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists(RCOG) (2005) Placenta praevia: diagnosis and management. Guideline No.27 London

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists(RCOG) (2011)Placenta Praevia, Placenta Praevia Accreta and Vasa Praevia: Diagnosis and ManagementGreen–top Guideline No. 27

Saitoh M, Ishihara K, Sekiya T ve ark (2002) Anticipation of uterine bleeding in placenta previa based on vaginal sonographic evaluation.Gynaecol Obstet Invest,54:37-42.

Sekiguchi A, Nakai A, Okuda N ve ark (2015) Consecutive cervical length measurementsas a predictor of preterm cesareansection in complete placenta previa. J Clin Ultrasound,43:17-22.

Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB ve ark (2009)The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. Obstet Gynecol, 114:224–9.

Silver RM (2015)Abnormal PlacentationPlacenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. Obstet Gynecol, 126:654–68

Silver RM, Landon MB, Rouse DJ ve ark (2006) Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol, 107; 1226

Stafford IA, Dashe JS, Shivvers SA ve ark (2010) Ultrasonographic cervical length and risk of hemorrhage in pregnancies with placenta previa. Obstet Gynecol,116:595-600.

Tikkanen M, Paavonen J, Loukovaara M ve ark (2011) Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss.Acta Obstet Gynecol Scand,90: 1140–1146.

Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ (2007) Conservative Management of Abnormally Invasive Placentation. Obstet Gynecol Surv, 62:529-539

Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV ve ark (2015) Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstetr Gynecol, 213(4 Suppl.):S78–90.

Vergani P, Ornaghi S, Pozzi I,ve ark (2009). Placenta previa: distance to internal os and mode of deliver. Am J Obstet Gynecol, 201:266–8.

Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC (2015). Using ultrasound in clinical management of placental implantation abnormalities. Am J Obstet Gynecol,213:S70-77

Wadi KA, Schneider C, Burym C ve ark (2014) Evaluating the Safety of Labour in Women With a Placental Edge 11 to 20 mm From the Internal Cervical Os. J Obstet Gynaecol Can 36(8):674–677

Warshak CR, Ramos GA, Eskander R ve ark (2010) Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. Obstet Gynecol, 115: 65–69.

Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU (2005) Abnormal placenta- tion: twenty-year analysis. Am J Obstet Gynecol,192: 1458–61

Zaitoun MM, El Behery MM, El Hameed AAA ve ark (2011) Does cervical length and the lower placental edge thickness measurement correlates with clinical outcome in cases of complete placenta previa? Arch Gynecol Obstet, 284:867-73.

Bölüm

19

GEBELİKTE D VİTAMİNİ

Doç. Dr. Mehmet Aytaç Yüksel

D vitamini, yağda çözünen bir vitamindir. Çok az gıda doğal olarak D vitamini içerir (yağlı balıklar istisnadır), bu nedenle de vitaminin doğal kaynağı cilt tarafından sentezlenmesidir. Oral alınan ve dermal sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktiftir, aktif metabolitlere enzimler aracılığıyla dönüşürler. D vitamini ve metabolitleri, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması ile olan ilişkileri nedeniyle önemli bir klinik rol oynamaktadır. Şiddetli D vitamini eksikliği nedeniyle raşitizm (çocuk) ve osteomalazi (çocuklar ve yetişkinler) gelişir. Günümüzde D vitamini eksikliği, gün ışığının az olduğu bölgeler ve malabsorptif sendromlar dışında nadirdir.

D vitaminin 2 formu vardır: Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D3 sentezinde ilk basamak, güneş veya ultraviyole ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşmesidir. Daha sonra D vitamini bağlayan proteinlere (DBP) bağlanarak hedef organlara taşınırlar. İntestinal emilim D vitaminin başka bir kaynağıdır. Vitamin D2 (ergokalsiferol) süt, yağlı balık ve daha az derecede yumurtada bulunur (Zhang ve ark., 2014). Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25-OHD) oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerinde, 25-OHD'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD)'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25-OHD, D vitaminin fizyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25-OHD'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenler. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi alpha-1- hidroksilaz aktivitesinde artış da görülür. 1,25-OHD üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artmış olur (Holick ve ark.,1995).

D vitamini eksikliğinin nedenleri; D vitaminin diyetle yetersiz alınması, yağ malabsorbsiyonuna yol açan hastalıklar, karaciğerde 25-OHD oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması, böbreklerde 1,25-OHD oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması, D vitamini metabolitlerine hedef organ duyarsızlığı (kalıtsal D vitaminine dirençli raşitizm) olabilir.(Kennel ve ark., 2010)

Gebelikte D Vitamini Fizyolojisindeki Değişiklikler

25-OHD plasentadan rahatlıkla geçer. 39-40 haftalık gebeliğin kordon kanında maternal 25-OHD değerinin % 75'i düzeyinde 25-OHD vardır (Zhang ve ark., 2014). Maternal 25-OHD düzeyleri gebelik süresince değişmez. 25-OHD, 1 a-hidroksilaz (cyp 27 b1) enzimi ile kalsitriole çevrilir; oluşan kalsitriol barsaklardan kalsiyum emiliminden sorumludur. Kalsitriolun oluşmasına neden olan hidroksilaz enzimi maternal böbrek, plasenta ve değişik dokularda bulunur. Annedeki kalsitriol gebelikte 2-5 misli artar. Annedeki kalsitriol plasentadan geçmez. Fetal kalsitriol plasentada ve fetal dokularda sentezlenir ve miktar olarak maternal kalsitirol düzeylerinin % 25-50 si kadardır (Zhang ve ark., 2014). Plasenta, fetal böbrek ve maternal desiduada bulunan 1a hidroksilaz (cyp 27 b1) enziminin etkisi ile fetal kalsitriol oluşur (Zhang ve ark., 2014). Yenidoğan D vitamini seviyeleri büyük oranda maternal D vitamini durumuna bağlıdır. Sonuç olarak, D vitamini eksikliği riski yüksek olan annelerin bebekleri de D vitamini eksikliği riski altındadır (Bodnar ve ark.,2007; Dijkstra ve ark.,2007).

Konsensus olmamasına rağmen, gebe bir kadında D vitamini eksikliği riski yüksek olduğu düşünülüyorsa, 25-OHD serum konsantrasyonu D vitamini seviyesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Genel sağlığı korumak için optimal düzeyde, çoğu kemik problemlerinden kaçınmak için, en az 20 ng / mL (50 nmol / L) 25-OHD serum düzeyine ihtiyaç duyulduğu kabul edilir. (Holick ve ark., 2007). Bazı uzmanlar ise, paratroid hormon, kalsiyum emilimi ve kemik mineral yoğunluğu gibi D vitamini aktivitesinin biyolojik belirteçlerinin gözlemlerine dayanarak, D vitamini eksikliğini 32 ng / mL'den daha düşük olan 25-OHD seviyeleri olarak tanımlanmasını önermektedir (80 Nmol / L) (Hollis ve ark., 2005). Gebelikte optimal serum seviyesi belirlenmemiştir ve araştırma konusudur (ACOG, 2011). D vitamini takviyesi için, gebe kadınların vitamin D eksikliği açısından taranmasına yönelik öneriyi destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır (ACOG, 2011).

Maternal D Vitamin Eksikliği ve Etkileri

Maternal D vitamin eksikliğinin tekrarlayan gebelik kayıpları riski, preeklampsi, gestasyonel diyabet, maternal enfeksiyonlar, preterm doğum, SGA bebekler ve neonatal hipokalsemi ve infantil rikets, astım ve mental retardasyon sıklığında artma gibi sorunlarla ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (Ponsonby ve ark.,2010; Perez-Lopez, 2007; Thorne-Lyman ve ark.,2012).

D vitamini takviyesi, maternal ve bebeklerde serum D vitaminini seviyesini artırabilir (Hollis ve ark.,2011; De Regil ve ark., 2012). Bununla birlikte D vitamini takviyesinin maternal morbiditeyi, SGA veya intrauterin büyüme geriliğini azalttığı ve yenidoğan sağlığını iyileştirdiğine yönelik yeterli kanıt yoktur. Gözlemsel çalışmaların sonuçları, D vitamini dozu, takviyeye başlama ve sonlanma zamanı ve maternal faktörlerin

(kilo ve obezite,genel sağlık durumu) heterojenliğinden dolayı kesin değildir (Hollis ve ark.,2011).

D vitamini takviyesi, fetal doğum ağırlığı ve boyu: Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda D vitaminin fetal doğum ağırlığında ve uzunluğunda küçük bir artış gözlenmiş olsa da fetal büyüme genetik, doğum aralığı, trofoblast implantasyon, plasental gelişim, beslenme ve fiziksel aktiviteye bağlı kompleks bir olaydır (Freemark, 2010). Dolayısıyla, D vitamini diğer faktörlere kıyasla fetal büyümede küçük bir rol oynayabilir (Pérez-López ve ark.,2015).

D vitamini takviyesi, düşük fetal doğum ağırlığı, SGA ve preterm doğum: 2015 yılında yapılan meta analizde D vitamini takviyesinin düşük doğum ağırlığı (<2500) riskini önlemediği ve SGA üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Pérez-López ve ark.,2015). Prematür amniyotik membran rüptürü ve preterm doğumu D vitamini ile ilişkilendiren çalışmalar (Bodnar ve ark., 2013; Thora ve ark.,2014) olsa da 4 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta analizde preterm doğum riskini önlemediği gösterilmiştir (Pérez-López ve ark.,2015).

D vitamini takviyesi, preeklampsi: Düşük maternal D vitamini düzeyleri ile preeklampsi riski arasındaki ilişki üzerine klinik ve epidemiyolojik kanıtlarla ilgili tartışmalar devam etmektedir (Bodnar ve ark.,2014; Bomba-Opon ve ARK.,2014). D vitamini takviyesi ve preeklampsi riskini değerlendiren bir çalışmada aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Pérez-López ve ark.,2015).

D vitamini takviyesi, gestasyonel diyabetus mellitus: Düşük vitamin D düzeyleri hem in vitro hem de gözlemsel çalışmalarda bozulmuş glikoz homeostazıyla ilişkilendirilmiştir (Burris ve ark.,2012; Poel ve ark., 2012). Toplamda az sayıda kadını içeren 3 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analizinde, D vitamini takviyesi, gestasyonel diyabet riski ile ilişkili olarak bulunmadı (Pérez-López ve ark.,2015) .

*D vitamini takviyesi, sezaryen oranları: D*üşük serum D vitamini seviyelerini artmış sezaryen oranları ie ilişkilendiren çalışmaların (Merewood ve ark.,2009; Scholl ve ark., 2012) aksine 4 randomize kontrollü çalışmayı değerlendiren metaanaliz sonucu; D vitamininin sezaryen oranlarına anlamlı etkisi olmadığı yönündedir (Pérez-López ve ark.,2015).

Vitamin D Replasmanı Dozu

Gebelikte optimal serum 2-OHD seviyesi bilinmemekle birlikte en az 20 ng / mL (50 nmol / L) olmalıdır. Institute of Medicine of the National Academies (IOM); gebelikte ve laktasyon döneminde yeterli miktarda D vitamini alımını 600 IU / gün olarak belirledi (IOM,2010). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); farklı bir

dozu desteklemek için daha fazla kanıt elde edilinceye kadar standart bir doğum öncesi vitamin dozunun rutin olarak takviye edilmesini önerdi (ACOG,2011).

Türkiye Sağlık Bakanlığı önerisi; Gebeliğin 12. haftasından itibaren 1200 IU (9 damla) günlük tek doz D Vitaminini, serum 25-OHD düzeyine bakılmaksızın başlanmalıdır. Hastalar hiperkalsemi bulguları (iştahsızlık, bulantı, kabızlık, poliüri, polidipsi vb) hakkında bilgilendirilmeli ve değerlendirilmelidir Hiperkalsemi bulguları mevcut değil ise doğum sonu 6. ay sonuna kadar anneye D Vitamini desteğine devam edilmelidir. Hiperkalsemi bulguları mevcut ise serum Ca, serum 25-OHD ve spot idrarda kalsiyum düzeyi bakılmalıdır (SB,2011). Yüksek dozların güvenliği ile ilgili veriler eksik olmakla birlikte, uzmanların çoğu, gebelik veya emzirme döneminde günde 4.000 IU ya kadar olan dozlarda D vitamininin güvenli olduğunu kabul etmektedir (IOM,2010).

Kaynaklar

American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) (2011) Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. Obstet Gynecol, 118:197-8.

Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW ve ark (2007) High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. J Nutr, 137:447–52.

Bodnar LM, Rouse DJ, Momirova V ve ark (2013) Maternal 25-hydroxyvitamin D and preterm birth in twin gestations. Obstet Gynecol, 122:91–8.

Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, ve ark (2014) Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. Epidemiology, 25:207–14.

Bomba-Opon DA, Brawura-Biskupski-Samaha R, Kozlowski S ve ark (2014) First trimester maternal serum vitamin D and markers of preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med ;27:1078–9.

Burris HH, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, ve ark (2012) Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol, 207:182.e1–8.

De Regil LM, Palacios C, Ansary A ve ark (2012) Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev ; 2

Dijkstra SH, van Beek A, Janssen JW, ve ark (2007) High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. Arch Dis Child, 92:1049

Freemark M (2010) Placental hormones and the control of fetal growth J Clin Endocrinol Metab, 95:2054–7.

Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. N Engl J Med;357:266–81.

Holick MF, Krane SM, Potts JT (1995) Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium-regulation hormones. In: , Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Eds). Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill:2214.

Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC ve ark (2011) Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. J Bone Miner Res, 2011;26:2341–57.

Hollis BW ve Wagner CL (2005) Normal serum vitamin D levels. N Engl J Med, 2005, 352:515–6;

Institute of Medicine of the National Academies (US) (IOM) (2010) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010

Kennel KA, Drake MT, Hurley DL (2010) Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. Mayo Clin Proc, 85(8):752.

Merewood A, Mehta SD, Chen TC ve ark (2009) Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. J Clin Endocrinol Metab , 94:940–5.

Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E ve ark (2015) Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril, 103(5):1278-88.e4

Perez-Lopez FR (2007) Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. Gynecol Endocrinol, 23:13–24.

Poel YH, Hummel P, Lips P ve ark (2012) Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med, 23:465–9

Ponsonby AL, Lucas RM, Lewis S ve ark (2010). Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health. Nutrients, 2:389–407.

Scholl TO, Chen X, Stein P (2012) Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. Nutrients,4:319–30

TC Sağlık Bakanlığı. Gebelere-d-vitamini-destek-programi. http://www.saglik.gov.tr/TR,11158/

Thota C, Menon R, Fortunato SJ ve ark (2014) 1,25- Dihydroxyvitamin D deficiency is associated with preterm birth in African American and Caucasian women. Reprod Sci, 21:244–50.

Thorne-Lyman A ve Fawzi WW (2012) Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Perinat Epidemiol, 26(Suppl 1):75–90.

Zhang, JY., Lucey, AJ, Horgan R ve ark(2014) Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. Br J Nutr 112, 1081–1087.

Bölüm

20

GEBELİK VE AŞILAR

Doç. Dr. Mehmet Aytaç Yüksel

Aşı ile önlenebilir enfeksiyöz hastalıklar maternal, neonatal ve infantil morbidite ve mortaliteden sorumlumludurlar. Gebelikte, semi-allojenik özelliği olan fetusu tolere edebilmek için olduğu düşünülen immün sistemde birtakım değişiklikler olur anacak gebelik immünolojik açıdan yetkin bir durum olarak düşünüldüğü için, immünizasyona tam ve değişmeyen bir cevap vermesi beklenir (Jamieson ve ark., 2006). Yenidoğan ve prematür infantların immatür immün sistemleri, onları enfeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteye duyarlı hale getirir, maternal immünizasyon anne ve fetusü belli enfeksiyonların morbiditesinden korur. Ayrıca anneden fetusa plesanta yoluyla spesifik antikorların geçmesiyle, yenidoğana pasif koruma sağlayabilir (Englund, 2007).

Obstetrisyenlerin, aşılanma sonrasında fetusda olabilecek teorik riskler, aşıların yararları ve riskleri ile ilgili gebelere danışmanlık vermesi gerekir. İdeali kadınların yetişkin aşılanma programına göre konsepsiyondan önce önlenebilir hastalıklara karşı aşılanmalarıdır. Gebelik süresince aşılanma, enfeksiyona maruz kalma riski yüksek olduğunda, enfeksiyonun anneye ve / veya fetusa risk oluşturduğu ve aşının zararının olmadığı durumlarda yapılır.

Aşı Türleri

Laboratuvar yöntemleri temel alınarak aşılar, zayıflatılmış canlı, inaktif, toxoid ve subünit aşılar olarak sınıflandırılır.

Zayıflatılmış canlı aşılar, enfeksiyona neden olmamak için zayıflamış veya değiştirilmiş canlı organizmaları içerebilir. Manuple edilmiş patojenler belirgin bir insan hastalığına neden olmaz, ancak sağlıklı insanlarda neredeyse doğal maruz kalmaya eşdeğer bir immün cevap oluştururlar. Canlı zayıflatılmış aşılamanın ardından teknik olarak klinik enfeksiyonun mümkün olmasına rağmen çok nadirdir veya oluşan hastalık tipik olarak doğal enfeksiyona nazaran çok daha hafiftir ve bir yan etki olarak sınıflandırılır. Gebelik sırasında zayıflatılmış canlı aşılar, teorik olarak konjenital hastalıklara neden olan perinatal enfeksiyon riskine sahip oldukları için kontraendikedir (Plotkin ve Orenstein, 2013).

Tablo 1 Gebe Kadınlar için Güncel Aşı Önerileri

Aşı	Aşı türü	Gebelik Önerisi
Tüm Gebe Kadınlara Önerilen Aşılar		
İnfluenza	İnaktif viral Subunit veya canlı zayıflatılmış viral rekombinant	Grip mevsiminde herhangi bir gebelik haftasında 1 doz inaktif aşı
Tetanoz-difteri-Petrussis (Tdap/Td)	Tetanoz-Difteri- inaktif toxoid; Acelüler petrussis-inaktif subunit	Önceki Tdap alımından bağımsız 20. gebelik haftasından sonra 1 doz Tdap, tercihen 28. Gebelik haftasından sonra yapılır
Postpartum Kadınlar için Önerilen Aşılar (Gebelik sırasında Kontrendikasyonu olan aşılar)		
Measles Mumbs Rubella (MMR)	Zayıflatılmış canlı aşı	Eğer immünize değilse veya bilinmiyorsa, 1 doz doğum sonrası yapılır
Varicella	Zayıflatılmış canlı aşı	Eğer immünize değilse 1 doz doğum sonrası yapılır
Risk Faktörleri veya Özel Durumları Olan Hamile Kadınlara Önerilen Aşılar		
Hepatit A	İnaktive edilmiş tam hücreli viral	Enfeksiyon riski aşının teorik riskinden fazla ise 2 doz yapılır
Hepatit B	İnaktive viral rekombinat subunit aşı	Eğer maruz kalma riski yüksek ise 3 doz yapılır
Pneumokokkal (PPSV23)	İnaktif bakteriyal polisakkarid	Risk faktörü var ise 1 doz
Meningokokkal (MPSV4)	İnaktif bakteriyal polisakkarid	Risk faktörü var ise 1 doz
Sarı humma	Zayıflatılmış canlı aşı	Enfeksiyon riski aşının teorik riskinden fazla ise 1 doz yapılır
Japanese Ensafalitis	Zayıflatılmış canlı aşı	Enfeksiyon riski aşının teorik riskinden fazla ise 1 doz yapılır
Tifo	Zayıflatılmış canlı bakterial rekombinant	Yeterli veri olmadığı için önerilmemektedir
Anthrax	İnaktif subunit	Tüm gebelere maruziyet sonrası proflaxi önerilir. Temas öncesi proflaxi önerilmez
Rabies	İnaktive edilmiş tam hücreli viral	Tüm gebelere maruziyet sonrası proflaxi önerilir. Temas öncesi proflaxi maruziyet riski çok yüksek ise önerilir

Td/Tdap = tetanoz, difteri, acellular pertussis, MMR = measles, mumps, rubella, PPSV23 = pnömokokal 23-valent polysakkarid aşı, MPSV4 = tetravalent meningokokal conjugat aşı

İnaktif aşılar, İnaktivite işlemleri patojenin replikasyon yeteneğini yok edilerek yapılır, canlı ya da bulaşıcı herhangi bir partikül içermez bu nedenle klinik enfeksiyona da neden olamaz (Plotkin and Orenstein, 2013).

Toxoid aşılar, bazı bakteriler doğrudan bakteri etkileşimi yerine toksin üreterek hastalığa neden olur. Toksoid aşı olarak adlandırılan bu tür hastalıklara karşı yapılan aşılar, toksinleri ısı veya kimyasallar kullanarak inaktif ederek benzer şekilde yaratılır. İnaktif ve toksoid aşılar, immün cevap kabiliyetlerini korurlar (Plotkin ve Orenstein, 2013).

Subünit aşılar, koruyucu oldukları patojenlerin fragmanlarını içerir ve koruyucu bir immün cevaba neden olurlar (Hepatit B ve Human papilloma Virüs (HPV) gibi) (Plotkin ve Orenstein, 2013).

Güvenirlik

Toksikoid, inaktif virüs aşıları, immünglobulin preparatları ve zayıflatılmış canlı viral ve bakteriyel aşılar bir kişinin bağışıklık durumunu artırabilir. Zayıflatılmış canlı aşılar hariç tüm aşıların, gebe kadınlara uygulanabilmesinin, aşıların fetusa veya gebelik üzerinde zararlı etkilerinin olduğunu gösteren kanıt bulunmadığı için güvenli oldukları düşünülür (Plotkin ve Orenstein, 2013).

Tıbbi endikasyonlarla toksoidler, inaktive virüs aşıları ve immünglobulin preparatları, herhangi bir gebelik haftasında, hatta ilk üç ayda, immünize olmamış gebeye, fetusa veya yenidoğana özel riskler nedeniyle verilir. Örnek olarak mevsimsel influenza aşısı, gebelik haftasına bakılmaksızın, mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Derhal ilaç verilmesi tıbben belirtilmemişse, bu ajanların fetusun gelişimi üzerine olan muhtemel riskleri kesinlikle ortadan kaldırılamadığı için ikinci trimestere kadar ertelenmelidir. İkinci trimestere kadar beklemek, hastanın aklındaki aşılama ile sık görülen olumsuz birinci trimester olayları arasındaki asılsız ilişkiyi önlemede de yardımcı olabilir (abartus, doğum defektleri gibi). Ek olarak da, gebeliğin 28 ila 32. haftaları arasında yapılan aşılama, antikorların fetusa transferini optimize edebilir (Chu ve Englund,2014).

Gebe bir kadına yanlışlıkla canlı bir virüs aşısı verilirse veya bir kadın aşıdan sonraki dört hafta içinde hamile kalırsa, fetusa olan potansiyel etkileri konusunda danışmanlık almalıdır. Bu endikasyon için gebeliğin sona erdirilmesi akıllıca değildir, çünkü aşıların fetus üzerinde olumsuz etkisini gösteren bir belge yoktur (CDC, 2011a).

Gebelikten Önce İmmünizasyon

İdeal olarak, kadınlar yetişkin aşılanma programına göre konsepsiyondan önce önlenebilir hastalıklara karşı aşılanmalıdır. Genel olarak canlı ve / veya zayıflatılmış canlı virüs aşıları gebelikte kontrendikedir, çünkü fetus için teorik riskleri vardır (CDC, 2011a).

Anne veya fetus için ciddi sonuçlar doğuracak birçok enfeksiyon konsepsiyondan önce aşı ile önlenebilir. Özellikle doğurganlık çağındaki immünize olmamış kadınlar measles, mumps, rubella ve varicella ya karşı immünize edilmelidirler, çünkü bu aşılar gebelik sırasında kontrendikedir ve immünize olmayan gebelerde enfeksiyon gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilir (Coonrod ve ark., 2008).

Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP) önerisi her bir canlı aşı dozundan sonra 28 gün gebelikten kaçınılmalıdır (varicella aşısı için üreticinin önerisi 3 aydır). Ayrıca bu aşılar yapıldıktan hemen sonra oluşan gebeliklerde, olumsuz sonuçlar gösterilememiştir (CDC, 2011b). Bununla birlikte, bu riskten bahsedilmesi önemlidir ancak şu ana kadar mevcut aşıların (mumps, measles, rubella varicella) teratojenik riskini gösteren herhangi bir kanıtta yoktur (Munoz ve England, 2001; Heinonen ve ark., 1997).

Rutin Prenatal İmmünizasyon

Rutin olarak tetanoz, difteri ve aselüler boğmaca ve inaktif influenza aşıları ile immünizasyon gebelik sırasında önerilir (ACOG, 2016).

- **Tetanoz, Difteri ve Boğmaca**

Tetanoz, difteri ve boğmaca için piyasada bulunan uygun aşılar; tetanoz ve difteri toxoid içeren aşı (Td); Tetanoz toxoid, indirgenmiş difteri toxoid ve aselüler boğmaca içeren aşı (Tdap) dan oluşur.

Boğmaca enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortalitenin büyük çoğunluğu üç ay ve üç aydan küçük yenidoğanlarda olur (Van Rie ve ark.,2005). Yenidoğanların, tetanoz, difteri ve boğmaca içeren (Tdap) kendi aşı serileri 2. aya kadar başlamaz (CDC, 2013a). Bu durumda yenidoğanları, aile bireylerinden bulaşabilecek boğmaca enfeksiyonlarına yakalanabilecekleri bir pencere dönemi oluşturmaktadır.

2013 yılında boğmaca enfeksiyonunun artması nedeniyle Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP) of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve American College of Obstetricians and Gynecologists' (the College) Committee önerilerini güncellediler; Gebeler her bir gebelik sırasında tek doz Tdap ile aşılanmalıdırlar, Tdap ile immünize olması hikayesinden bağımsız olarak (CDC, 2013a). Tdap'ın gebelik süresince herhangi bir zamanda verilebilmesine rağmen, maternal antikor cevabı, pasif antikor transferi ve yenidoğandaki seviyelerini en üst düzeye çıkarabilmek için, Tdap uygulaması için optimal zamanlama 27. ve 36. gebelik haftalar arasıdır (CDC, 2013a). Önemli bir neden varlığında, Tdap gebelik süresince herhangi bir zamanda uygulanabilir. Daha önce Tdap almayan kadınlar için, Tdap gebelik süresince verilmemişse postpartum dönemde hemen anneye yapılmalıdır (CDC, 2013a). Ayrıca, diğer aile üyeleri ve bakıcıları da bebek temasından en az 2 hafta önce Tdap ile aşılanmalıdırlar (Murphy ve ark., 2008).

***Gebelik Süresince Özel Durumlar*:**
Epideminin devam etmesi; Gebe kadın, boğmaca için epidemik bir bölgede yaşıyorsa mümkün olan en kısa sürede yetişkinler için uygulanan programa göre aşılanmalıdır. Bu durumlarda anneyi lokal olarak görülen hastalığa karşı korumak önemlidir ve önerilen gebelik hafataları (27 ila 36. Gebelik haftalar) daha az önemsenmelidir. Erken gebelik haftalarının başında aşılanan gebelerin yenidoğanlarının boğmacaya karşı koryuculuğu erken dönemde yapılan aşıdan sağlanmaktadır. Eğer bir gebe birinci veya ikinci trimesterde aşılanmışsa, daha sonra tekrar aşılanmamalıdır (CDC, 2012).

Yara Yönetimi; Tetanozun önlenmesi standart yara bakımının bir parçasıdır. Gebe bir kadına önceki tetanoz ve difteri (Td) aşılamasından bu yana 5 yıl veya daha fazla süre geçmesi durumunda, tetanoz toksoid içeren bir aşı tavsiye edilir. Akut yara tedavisi için gebe bir kadına, tetanoz-difteri (Td) rapel dozu gerekliyse gebelik haftasından bağımsız olarak tetanoz- difteri- boğmaca (Tdap) uygulanmalıdır (CDC, 2012). Bir gebe, birinci veya ikinci trimesterde aşı almış ise aynı gebelikte Tdap ile tekrar aşı olmamalıdır.

Difteri ve tetanoz rapel dozunun süresi dolmuş ise; Gebelik sırasında, son tetanoz- difteri rapel dozunun üzerinden 10 yıl veya daha uzun süre geçmiş ise, tek doz tetanoz-difteri aşısı endikasyonu vardır. Eğer elimizde tetanoz- difteri- boğmaca (Tdap) aşısı varsa, acil bir endikasyon olmaması, maternal immünizasyon ve antikorların yenidoğana transferinin maksimum olması nedeniyle 27- 36. gebelik haftaları arası beklenip tek doz Tdap önerilmesi en uygun yaklaşım gibi görülmektedir. Eğer elimizde sadece tetanoz-difteri (Td) aşısı varsa ikinci veya üçüncü trimesterde tek doz Td aşısı önerilir (CDC, 2012).

Bilinmeyen ya da Eksik Tetanoz Aşılama varsa; Gebe kadın şimdiye kadar tetanoz ve difteri toxoidi içeren üç doz aşı almamışsa. Gebelik sırasında, maternal ve neonatal tetanozlara karşı koruma sağlamak için, hiç aşılanmamış gebe kadınlar, tetanoz ve difteri toxoidlerini içeren tetanoz'a kar***şı üç dozluk aşı serisine başla***malıdır. Bunun için önerilen aşı program serisi zamanı 0, 4 hafta sonra ve başlangıç dozundan sonra 6-12. aydır. Aynı zamanda boğmacaya karşı yeterli immünizasyon sağlamak için bir doz Td nin yerine Tdap yapılabilir. İdeal zaman 27-36. Gebelik haftaları arasıdır. Eğer erken gebelik haftaları arasında Tdap yapıldıysa geç gebelik haftalar arasında tekrarlanmamalıdır (CDC, 2012)

İnfantlar *ile temas eden adult ve Adölasanların aşılanması;* ACIP, 12 aydan küçük yenidoğanlarla yakın temasta olan adult ve adölasanların eğer daha önce Tdap ile aşılanmamaları halinde boğmacaya kaştı tek doz Tdap ile aşılanmalarını önerir (CDC, 2012). İdeali temastan en az 2 hafta önce yapılmasıdır (Murphy ve ark., 2008).

Postpartum Dönem*;* Daha önce hiç Tdap almamış bir kadın, eğer gebelik sırasında da Tdap almadıysa, Tdap postpartum hemen verilmeli. Bu yenidoğanı indirekt olarak veya emzirme sırasında sütteki maternal antikorların transferiyle korur. İmmünizas-

yon sonrası 2 haftaya kadar maternal immün cevap infantı yeteri kadar koruyucu olmayabilir (Halperin ve ark., 2011).

- **İnfluenza**

Griple enfekte gebe kadınlar, genel popülasyona kıyasla artmış hastaneye kaldırılma, kardiyopulmoner komplikasyonlar ve ölüm oranlarına sahiptirler (Neuzil ve ark.,1998).

Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP) of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve American College of Obstetricians and Gynecologists' (the College) Committee nin önerisi; tüm yetişkinlerin yıllık influenza aşısını yaptırmasıdır. Özelliklede influenza sezonu süresince gebe olan veya gebelik düşünen kadınların aşı uygun olur olmaz veya toplumda influenza aktivitesi başlamadan önce inaktif influenza aşısı yaptırmalarıdır. Toplumda influenza aktivitesi başladıktan sonrada aşılanmak yararlı olabilir. İnaktif influenza aşısı gebelik süresince herhangi bir dönemde gebe kadına uygulanabilir (ACOG,2014; CDC, 2013b). Canlı ve zayıflatılmış canlı aşılar intranazal sprey formunda bulunmaktadır ve gebe kadınlara önerilmemektedir, ancak postpartum dönemdeki kadınların kullanımı için güvenlidir (CDC, 2013b).

Thimerosal, civa içeren bir koruyucudur ve influenza aşılarında kullanılmaktadır. Thimerosal olmayan influenza aşıları olmasına rağmen, thimerosal içeren aşı kullanan kadınlardan doğan çocuklarda olumsuz etkilere neden olduğunu gösteren bililmsel kanıtların olmaması nedeniyle, ACIP, Thimerosal içeren veya içermeyen aşıların gebeler dahil herhangi bir grup için kullanımıyla ilgili tercih belirtmemiştir (CDC,2013b).

İnfluenza immünizasyonu, gebe kadınlar ve genal populasyonlar arasında aynı derecede efektifdir (Thompson ve ark., 2014). Ek olarak immünize olmuş gabe kadınların bebeklerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında daha az ateşli solunum yolu enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir (Zaman ve ark.,2008). Son zamanlarda yenidoğanları en iyi koruma stratejisi transplesantal yol ile maternal antikorların pasif olarak alınmasıdır, çünkü 6 aydan küçük bebekler için aşı onaylanmamıştır (Zaman ve ark.,2008). Böylece maternal immünizasyon hem kadınlar hemde onların bebekleri için hastalıktan korunmak için yarar sağlamaktadır (ACOG,2014).

Özel Durumlar İçin Önerilen Aşılar

Maruz kalma öncesi profilaksi

Bazı hamile kadınlar komorbiditeleri, meslekleri, alışkanlıkları, seyahat planları veya ikamet ettiği bölgeden dolayı enfeksiyona yakalanma riski altındadır. Uygun bir ajan varsa, ilacın zararlı olduğu bilinmiyorsa ve enfeksiyonun, annede veya bebekte önemli zararlara neden olabileceği düşünülüyorsa bu kadınlar immünize edilebilir.

- **Hepatit A**

Hepatit A virüsü (HAV), akut karaciğer enfeksiyonuna bağlı ateş, mide bulantısı, karın ağrısı ve sarılık oluştur. Akut maternal HAV enfeksiyonu preterm doğum ile ilişkili

olabilir (Elinav ve ark.,2006). İn utero enfeksiyon belirtecleri; mekonyum peritonit, fetal asit ve polihidramnios olarak rapor edilmiştir (McDuffie ve Bader,1999; Leikin ve ark., 1998). HAV maruziyeti ve / veya komplikasyonları açısından risk altındaki hassas hamile kadınlar aşılama için adaydır (ACOG, 2007).

HAV aşısı için risk faktörleri, endemik bölgelere seyahat, HAV enfeksiyonu olan bireylere maruz kalma veya pıhtılaşma faktörü eksiklikleri nedeniyle pıhtılaşma faktörü konsantreleri alanlar sayılabir. Hamilelik sırasında HAV aşı kullanımının güvenli olduğunu düşündürecek yeterli veri yoktur. Mevcut aşı formülasyonu canlı virüs bileşenleri içermez bu nedenle de enfeksiyon yapma, anneye, fetusa veya yenidoğana zarar verme ihtimali oldukça düşüktür. Gebe kadınlar, enfeksiyon riski inaktif bir aşı uygulamasının teorik riskinden fazla olduğu durumlarda HAV aşısı almalıdır (Fiore,2006). Duyarlı kadınlar gebelik sırasında HAV'a maruz kalırsa, HAV aşılaması ve immün globulin ile pasif immünizasyon endikasyonu vardır.

- **Hepatit B**

Gebelik sırasında hepatit B (HBV), kronik taşıyıcılık, primer enfeksiyon ve vertikal geçiş riski ile ilgilidir. Perinatal olarak kazanılan HBV enfeksiyonu, çocuklar için kronik hastalık gelişme riski ile ilişkilidir. Tüm hamile kadınlar, standart doğum öncesi laboratuar testlerinin bir parçası olarak hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) durumu açısından taranmalıdır. Risk altındaki yenidoğanlar HB immünglobulin (HBIg) profilaksisi ile tedavi edilmeli ve ilk HBV aşısını yaşamın ilk saatleri içinde almalıdır (ACOG,2007).

Hepatit B aşısı, fetus veya yenidoğana zarar vermeyen rekombinant bir aşıdır ve eğer gerekliyse gebelik sırasında verilebilir. Gebelik sırasında Hepatit B aşısı: 1-Gebe kalmadan önce immünizasyon serisine başlamış gebe kadınlara seriyi tamamlamak için verilir. 2- Üç doz HBV aşısı serisi, daha önce aşılanmamış ve enfeksiyona yakalanma riski yüksek olan gebe kadınlar için başlatılmalıdır (son 6 ayda bir veya daha fazla cinsel partneri bulunan, HBV pozitif bir cinsel eş öyküsü veya ev teması veya intravenöz ilaç kullanımı gibi) (Mast ve ark.,2006).

- **Pnömokok**

Streptococcus pneumoniae (pnömokok) gram-pozitif bir bakteridir ve pnömoni, bakteriyemi, menenjit ve otitis media ile ilişkili önemli morbidite ve mortalite nedenidir (CDC, 2014a). 23-serotip pnömokok polisakkarit aşısı (PPSV23), kronik medikal durumlardaki çocuklar ve yetişkinler için ve de 65 yaş veya üzerindeki tüm yetişkinler için invaziv pnömokok hastalığını önlemek için önerilir (CDC, 2010a). Risk faktörleri arasında; kronik kalp hastalığı, astım, önceden mevcut diyabet, sigara içimi, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı, beyin omurilik sıvısı sızıntıları, koklear implantlar, doğuştan veya edinsel immün yetersizlikler, immünosupresan terapi gerektiren hastalıklar, orak hücre hastalığı, diğer hemoglobinopati, fonksiyonel veya anatomik aspleni sayılabilir.

ACIP'a göre; gebelik sırasında PCV13 veya PPSV23'ün rutin uygulanmasını destekleyecek yeterli veri mevcut değildir (CDC,1997). 6 gözlemsel çalışmanın değerlendirilmesi sonucu; gebelik sırasında PPSV23 kullanımının, spontan abortus, teratojenitede veya preterm doğumda artışa neden olmadığı gösterildi (Makris ve ark.,2012). Maternal PPSV23 uygulanması, postpartum 12 aya kadar koruyucu maternal antikor titreleriyle sonuçlanır ve doğumda neonatal antikor titrelerini önemli ölçüde arttırır. Ancak, pasif bağışıklığın yenidoğanı koruyucu olup olmadığı bilinmemektedir.

- **Meningokok**

Meningokok hastalığına karşı iki etkili aşı vardır: tetravalant konjuge meningokok aşı (MCV4) ve tetravalant polisakkarit aşı (MPSV4). Hem MCV4 hem de MPSV4 inaktif ürünlerdir ve bu nedenle olumsuz maternal veya fetal sonuçlar ile ilişkili olmamalıdırlar. Bununla birlikte, gebelik sırasında MPSV4 kullanılarak yapılan meningokokal aşılama konusunda sınırlı veri vardır, MCV4 ile ilgili veri yoktur (Makris ve ark., 2012). Gebelik süresince meningokok aşılaması uygulaması güvenli görünmektedir. Meningokok aşılaması, enfeksiyon riskini artıran koşullarda veya maruziyete sahip yetişkinler için önerilir. Uygulama endikasyonları gebelik nedeniyle değiştirilmez (Cohn ve ark.,2013).

- **Sarı Humma**

Sarı humma, bir RNA flavivirüsünün neden olduğu bir sivrisinek hastalığıdır. Asemptomatik bir enfeksiyondur ve en sık görülen semptomları; ateş ve baş ağrısının aniden ortaya çıkması, fotofobi, artraljiler, miyaljiler, kusma ve epigastrik ağrı belirtilerinin görülmesidir. Şiddetli enfeksiyon çoklu sistem organ yetmezliği, kanama ve ölüm ile ilişkilidir. Sarı humma, Güney Amerika ve Sahra altı Afrika›daki tropik bölgelere özgüdür. Bu nedenle, canlı zayıflatılmış sarı humma aşısı, endemik bölgelere seyahat etmeyi planlayan kişiler için önerilir ve seyahat vizelerini almadan önce yaptırmaları gereklidir (CDC,2014b). Gebelik sırasında zayıflatılmış canlı aşıların teorik olarak kontrendikasyonu olmasına rağmen, sarı humma aşısı bir istisnadır. Genel popülasyonda olduğu gibi sarı humma aşısı, gebe kadınlarda da fatal, olumsuz etkiler de dahil ciddi sonuçlara yol açabilir, ancak bunlar çok nadir görülen olaylardır (CDC,2014b).

Gebelik süresince sarı humma aşısının kullanımının etkinliği ve güvenilirliği hakkında sınırlı veri olmasına rağmen, salgın sırasında yanlışlıkla aşılanan gebe kadınların gebelik sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada, sarı humma aşısının teratojenite, spontan düşük veya preterm doğum ile ilişkisinin olmadığını göstermiştir (Suzano ve ark., 2006). Aşılamadan sonra fetal enfeksiyon düşük bir oranda ortaya çıkar, ancak majör konjenital anomaliler için artmış risk ile ilişkili değildir (Cetron ve ark.,2002). Gebelik sırasında yanlışlıkla aşılanma terminasyon için endikasyon değildir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlara, aşılamadan sonraki 4 hafta boyunca gebe kalmamaları konusunda danışmanlık verilmelidir.

- **Tifo**

Tifo, Salmonella typhi bakterisinin neden olduğu yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Kontamine yiyeceklerden veya sudan bulaşan sistemik ateşli bir hastalık olan tifo, Asya, Afrika ve Latin Amerika bölgelerinde yaygındır. Enfekte kişilerde genellikle ateş, yorgunluk, baş ağrısı ve anoreksiya olurken, şiddetli hastalık bağırsak kanaması ve ölümle ilişkilidir. Şu anda tifoya karşı iki aşı vardır; canlı zayıflatılmış oral aşı ve inaktif olan kapsüler polisakkarid aşı, her ikisi de endemik bölgelere seyahat eden yetişkinler için kabul edilebilir aşılardır.

Gebelikte aşıların etkinliğini ve güvenliğini destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır. ACIP, gebelik sırasında tifo aşılarının kullanımı ile ilgili öneride bulunmamıştır (CDC, 2014c). Gebe kadınlar bu alana seyahat etmekten kaçınmalıdır, ancak bu tür bir maruziyet kaçınılmaz ise inaktif kapsüler polisakkarid aşı (Typhim Vi) ile aşılanabilir. Teorik riskinden dolayı canlı zayıflatılmış aşıdan kaçınılmalıdır.

- **Japon ensefalitis**

Japon ensefalitis, sivrisineklerin taşıdığı RNA virüsüdür ve Asya'da aşı ile önlenebilen en sık ensefalit nedenidir (CDC,2014b). İnaktif bir aşı olan Japon ensefalit aşısını, ACIP endemik bölgelere veya hastalık salgınları sırasında bir veya daha fazla süre zaman geçirmeyi planlayanlar için önermiştir. Hamilelik süresince aşı kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur ve yeterli verinin bulunmaması nedeniyle, ACIP gebelik sırasında Japon ensefalit aşısının kullanımı konusunda özel bir öneri yapmamıştır (CDC,2010a).

- **Poliovirüs**

Asemptomatik hastalıktan paraliziye kadar çeşitli bulguları içeren, sistemik bir viral enfeksiyon olan poliomyelit, gelişmiş ülkeklerde eradike edilmesine rağmen Pakistan, Afganistan, Nijerya, Somali, Etiyopya, Afganistan, Kamerun, Ekvator Ginesi, Suriye ve Irak gibi ülkelerde bulaşmaya devam etmektedir. Canlı zayıflatılmış oral polio aşısı (OP) ve inaktif polio aşısı (IA) formunda iki aşısı olmasına rağmen inaktif polio aşısı sadece Amerika Birleşik Devletinde (ABD) bulunmaktadır. Enfeksiyon için artmış riskte olan gebe kadına inaktif polio aşısı verilebilir (CDC, 2000). Gebelik sırasında IA aşısının uygulanmasının fetus ve anne üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir.

ABD dışındaki ülkelerde ise salgınları önlemek için OP aşısının gebelere uygulanması mantıklıdır. İsrail ve Finlandiya'da immünizasyon programlarında binlerce gebe kadına OP aşısı verilmiş ve gelişme geriliği, perinatal ölüm, preterm doğum ve konjenital anomali oranlarının beklenenden yüksek olmadığı görülmüştür (Ornoy ve ark.,1993).

- **Kuduz**

Rabdovirüs ile enfekte olmuş bir kişinin veya hayvanların salgı ve orta sinir sistemi dokusu ile temas, kuduz enfeksiyonuna neden olur. Kuduz başlangıçta gribe benzer semptomların, ardından nörolojik anormaliklerle ve tedavi edilmezse ölümle sonuçla-

nır. Evcil hayvanların aşılanması, insan kuduzunun önlenmesinde en etkili yöntemdir (Manning ve ark., 2008). Kuduz aşısı inaktif bir aşıdır. Yüksek risk altında olan kişilere, yani veteriner hekimler, hayvan bakıcıları ve endemik alanlara yolcular için temas öncesi önerilebilir. Temas sonrası profilakside aşı Rabies immünoglobülini (Ig) ile birlikte verilebilir, daha önce aşılanmış kişilerde Ig'ye ihtiyaç duyulmaz. Sınırlı sayıda çalışmada, maternal kuduz aşılaması ile spontan düşük, teratojenite ve preterm doğum arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (Chutivongse ve ark., 1995) ACIP'ın önerisi; Her bir gebeye Rabiese maruz kaldıktan sonra aşı ve Rabies İmmünolobülini ile profilaksi verilebilir. Temas öncesi profilaksi eğer maruziyet riski yüksek riskli ise düşünülebilir (CDC, 2008).

- **Smallpox (Çiçek Aşısı)**

Smallpox aşıları canlı virüs aşılarıdır. Genel popülasyonda kullanılmayan ancak halk sağlığı veya çiçek hastalarına müdahale ekiplerine katılan bazı kişiler için endikasyonu olabilecek aşılardır. Temas öncesi smallpox aşısı, gebe kadınlara, 28 gün içinde gebelik düşünenlere, emziren kadınlara ve hamilelik düşünen kadınlara yakın temasta olanlara önerilmez (CDC, 2003).

Çiçek hastalığının kasıtlı olarak salındığı durumlarda, doğrudan maruz kalma durumlarında (örn., Yüz yüze, hane halkı veya çiçek hastası bir hastayla yakın temas halinde) olan gebe kadınlara çiçek hastalığının ölümcüllüğü yüzünden aşı yapılabilir (Suarez ve ark.,2002). Aşı sonrası virüs anne sütüne geçebilir. Bu nedenle aşı sonrası oluşan kabuk atılana kadar emzirme durdurulmalıdır (CDC,2003).

- **Şarbon**

Şarbon aşısı, genel popülasyonda kullanılmayan inaktif bir aşıdır, ancak şarbon riski yüksek meslek sahipleri için (örn. Şarbona maruz kalma riski yüksek olan laboratuvar çalışanları ve askeri personel) önerilir (CDC, 2010). ACIP önerisi; Aerosolize B. anthracis sporlarına maruz kalma riskinin oldukca düşük olduğu bir olay öncesi, gebe kadınların aşılanması önerilmez ve gebelik sonuna kadar ertelenmelidir. B. anthracis sporlarına maruz kalma riskinin oldukca yüksek olduğu bir olay sonrası proflaksiye karşı konratendikasyon yoktur. Temas sonrasındaki gebe kadınlar, anthracis aşısı (AVA) ve 60 gün antimikrobiyal terapi ile profilaksi almalıdır (CDC, 2010b).

Gebelik Süresince Yapılmaması Gereken Aşılar

- **Human Papillomavirüs**

Human papillomavirüs (HPV) aşısı canlı aşı içermemesine rağmen gebelik süresince yapılması önerilmez (CDC, 2015). Aşı serisini başlattıktan sonra bir kadın hamile ise, gebeliğini tamamlanıncaya kadar 3 doz serisinin geri kalanı gebelik sonrasına ertelenmelidir. Aşılamadan önce gebelik testi gerekli değildir. Gebelik sırasında bir aşı dozu uygulanırsa müdahale gerekmez (CDC,2015).

- **MMR (Measles, Mumbs, Rubella)**

Measles, bir paramixovirüstür ve gebelik sırasında enfeksiyon spontan düşük, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini arttırır (Siegel ve ark.,1966). Mumbs'da diğer bir paramixovirüsüdür ve spontan abortus ile ilişkilidir. Rubella, lenfadenopati, artralji, ateş ve döküntü gibi daha spesifik olmayan semptomlarla kendini gösteren bir togavirüsdür. Gebelik sırasında, özellikle ilk trimesterde görülen enfeksiyon yıkıcı olabilir. Spontan abortus, yenidoğan ölümü ve Konjenital Rubella sendromuna neden olur (CDC,2013c). Konjenital Rubella sendromu; Sağırlık, katarakt, konjenital kalp hastalığı, nörolojik hasar ve ölüm gibi geniş bir spektruma sahiptir.

MMR aşıları, canlı zayıflatılmış aşı olması nedeniyle gebelere veya gebe kalmaya çalışan kadınlara uygulanmamalıdır. Zayıflatılmış canlı virüs aşısının fetusa olan teorik riski nedeniyle MMR aşısının uygulanmasından sonraki 28 gün hamile kalmaktan kaçınmaları konusunda kadınlara danışmanlık verilmelidir (CDC, 2011a). Eğer aşı gebe bir kadına yanlışlıkla verilirse veya aşılamadan sonraki 28 gün içinde bir gebelik meydana gelirse, fetusa yönelik teorik risk hakkında danışmanlık verilir. Bir çalışmada 144 gözlem sonucu rubella aşısının uygulanmasından sonra konjenital rubella sendromu (KRS) için teorik risk % 2,6 ve gözlemlenen risk % 0 olarak hesaplandı (Preblud,1985). Diğer raporlarda ise gebelik sırasında veya doğumdan hemen önce (Badilla ve ark.,2007; Hamkarve ark., 2006) rubella aşısı ile yanlışlıkla aşılanan duyarlı kadınların yaklaşık 1000 canlı doğan bebeklerinde herhangi bir KRS vakası olmadığını gösterildi. Bunların yaklaşık 100› ünde, viremi ve fetal malformasyonlar için en yüksek risk olduğu düşünülen gebelik haftası içinde (CDC,1989; Tookey ve ark.,1991) aşılandığı bilinmektedir. Bu rakamlar, gebeliğin ilk üç ayında şiddetli rubella virüsü veya gebelikte non-KRS ile indüklenmiş konjenital defektlerin görülme riski olan ≥% 20 oranı riskinden oldukça düşüktür. Sonuç olarak gebelik sırasında MMR aşısının yapılmış olması gebelik terminasyonu endikasyonu olarak düşünülemez.

Gelecek doğumda konjenital kızamıkçık sendromunu önlemek için Rubellaya karşı immünize olmayan tüm gebe kadınların doğumdan hemen sonra aşılanması gerekir böylece sonraki gebeliklerdeki risk azaltılır veya ortadan kaldırılır (Marin ve ark.,2007) Doğum sonrası aşılama için emzirmek kontrendikasyon değildir, zayıflatılmış rubella virüsü anne sütüne oradan da yenidoğana geçer ve ciddi bir enfeksiyona neden olmadan serokonversiyona neden olur (Watson ve ark.,1998).

- **Varisella**

Varisella-zoster virüsü (VZV) herpes virüs ailesinin bir üyesidir (Marin ve ark.,2007) ve Gebelik sırasında ortaya çıkan enfeksiyon; yenidoğanda varisella veya herpes zoster ve ciltte soyulma, ekstremite hipoplazisi, düşük doğum ağırlığı ve sayısız diğer anomalilerle karakterize konjenital varisella sendromuna yol açabilir (Enders ve ark., 1994). Konjenital varisella sendromu, maternal varisella enfeksiyonlu olgularının % 1-2'sinde görülür. 1980-1993 yılları arasında Birleşik Krallık ve Batı Almanya'da yapılan prospektif bir çalışmada, gebelik sırasında geçirilen VZV enfeksiyonunun konjenital varisella

sendromu için en yüksek riskin (% 2) gebeliğin 13-20 haftasında olduğunda oluştuğu gözlenmiştir (Enders ve ark., 1994), 0-12 hafta gebelik süresince maternal enfeksiyon sonrası risk % 0.4'tür. Gebelik sırasında Herpes Zoster' li 366 annenin bebeklerinde herhangi bir konjenital varisella sendromu olgusu olmamıştır. Konjenital varisella sendromu ile uyumlu doğum kusurlarını içeren dokuz izole vaka, gebeliğin 20. haftasından sonraki (en son 28. haftada ortaya çıkan) maternal varisella enfeksiyon sonrasında bildirilmiştir (Tan ve ark.,2006).

Diğer canlı aşılarda olduğu gibi varisella aşısı da gebe kadınlara uygulanmamalıdır. Varisella'ya maruz kalmış olan immünize olmamış gebe kadınlarda maruziyet sonrası profilaksi için varisella-zoster immün globulin verilir. Gebeliğin erken döneminde rubella aşılamasına benzer şekilde, gebelik sırasında yanlışlıkla varisella aşılanması sonrası konjenital varisella sendromu vakası bildirilmemiştir. Sonuç olarak gebelikte yanlışlıkla aşılanma, gebeliğin sona erdirilmesi gerektiği anlamına gelmemelidir (Marin ve ark.,2007). Duyarlı gebe kadınların çocuklarının rutin varisella ile aşılanması kontrendike değildir. İmminüze olmayan gebe kadınlar postpartum 2 doz VZV aşısı ile aşılanmalıdırlar (Marin ve ark.,2007).

- **Zayıflatılmış Canlı İnfluenza Aşısı**

Zayıflatılmış canlı influenza aşısı (LAIV) hamile kadınlarda kullanılmamalıdır (Grohskopf ve ark.,2016), ancak postpartum veya emziren kadınlarda kullanılabilir. Gebe kadınların LAIV ile aşılanmış kişilerle temas kurmalarından kaçınmasına gerek yoktur (Fiore ve ark.,2009).

- **Tüberküloz**

Tüberkülozu önlemek için BCG aşısının (Bacillus Calmette Guerin), zararlı etkilerinin gösterilmemesine rağmen gebelik sırasında kullanılması önerilmez (CDC,1998).

Postpartum İmmunizasyon

Anne immünize değilse, doğum sonrası anne ve yenidoğanın korunması için taburcu edilmeden önce MMR ve Varicella aşısı yapılmalıdır.

Kaynaklar

American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) (2007) Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. Obstet Gynecol, 110:941.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2014) Committee opinion no. 608: influenza vaccination during pregnancy. Obstet Gynecol, 124(3):648-51.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2016) Committee Opinion No. 661: Integrating Immunizations Into Practice. Obstet Gynecol, 127:e104.

Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML ve ark (2007) Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. Pediatr Infect Dis J, 26:830–5.

Centers for Disease Control and Prevention (1989) Rubella vaccination during pregnancy- United States,1971-1988.MMWR,38:289-93.

Centers for Disease Control and Prevention (1996) The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep , 45:1.

Centers for Disease Control and Prevention (1997) Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 46 (No. RR-8): 6.

Centers for Disease Control and Prevention (2000) Poliomyelitis prevention in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 49 (No. RR-5): 14.

Centers for Disease Control and Prevention (2003) Recommendations for using smallpox vaccine in a preevent vaccination program: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR, 52 (No. RR-7): 9-11.

Centers for Disease Control and Prevention (2008) Human rabies prevention — United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 57 (No. RR-3): 20-21.

Centers for Disease Control and Prevention (2010a) Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR. Morbidity and mortality weekly report , 59(34):1102–1106.

Centers for Disease Control and Prevention (2010b) Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 49 (No. RR-1): 12-15.

Centers for Disease Control and Prevention (2010c) Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP). MMWR: 59 (No. RR-6): 19-21.

Centers for Disease Control and Prevention (2011a) General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 60 (No. 2): 26.

Centers for Disease Control and Prevention (2011b) Ten great public health achievements--United States, 2001–2010. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 60(19):619–623

Centers for Disease Control and Prevention (2012) Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP) recommended immünization schedule for persons aged 0 through 18 Years—United States, Atlanta (GA): CDC.

Centers for Disease Control and Prevention (2013a) Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 62:131–5.

Centers for Disease Control and Prevention (2013b) Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. Recomm Rep. 62(RR-07):1-43

Centers for Disease Control and Prevention (2013c) Three cases of congenital rubella syndrome in the postelimination era--Maryland, Alabama, and Illinois, 2012. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 62(12):226–229

Centers for Disease Control and Prevention [Accessed January 3, 2014a] Pneumococcal Disease.

Centers for Disease Control and Prevention (2014b) Health Information for International Travel. Oxford University Press, p 2013; 62:1

Centers for Disease Control and Prevention (2014c) National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Typhoid Fever

Centers for Disease Control and Prevention (2015) Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP). MMWR, 64: 303

Cetron MS, Marfin AA, Julian KG ve ark (2002) Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 51:1.

Chu HY ve Englund JA (2014) Maternal immünization. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 59:560-8.

Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M ve ark (1995) Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 20(4):818–820

Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA ve ark (2013) Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep,62(RR-2):1.

Coonrod DV, Jack BW, Boggess KA ve ark (2008) The clinical content of preconception care: immünizations as part of preconception care. Am J Obstet Gynecol, 199:S290-5.

Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y ve ark (2006) Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology, 130:1129.

Englund JA (2007) The influence of maternal immünization on infant immüne responses. Journal of comparative pathology, 137:S16-9.

Enders G, Miller E, Cradock-Watson J ve ark (1984) Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet, 18; 343(8912):1548–1551.

Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al (2009) Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR Recomm Rep, 58:1.

Fiore AE, Wasley A, Bell BP (2006) Prevention of hepatitis A through active or passive immünization: recommendations of the Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP). MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control, 55(RR-7):1–23.

Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR ve ark (2016) Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. MMWR Recomm Rep, 65:1.

Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D ve ark (2011) Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. Clin Infect Dis, 53:885

Heinonen OP, Slone D, Shapiro S (1997) İmmünizing agents. Kaufman DW, ed. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group:314–21.

Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH ve ark (2006) Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. Vaccine, 24:3558–63

Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA (2006) Emerging infections and pregnancy. Emerging infectious diseases, 12:1638-43

Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D (1996) Intrauterine transmission of hepatitis A virus. Obstet Gynecol, 88:690.

Makris MC, Polyzos KA, Mavros MN ve ark (2012) Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience. 35(1):1–14.

Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D ve ark (2008) Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control. 57(RR-3):1–28.

Marin M, Guris D, Chaves SS ve ark (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control. 56(RR-4):1–40

Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE ve ark (2006) A comprehensive immünization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on İmmünization Practices (ACIP) Part II: immünization of adults. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control, 55(RR-16):1–33.

Murphy TV, Slade BA, Broder KR ve ark (2008). Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants: recommendations of the Advisory Committee on

İmmünization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [published erratum appears in MMWR ,57:723

Munoz FM ve Englund JA(2001) Vaccines in pregnancy. Infectious disease clinics of North America,15:253-71.

McDuffie RS ve Bader T (1999) Fetal meconium peritonitis after maternal hepatitis A. Am J Obstet Gynecol, 180:1031.

Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF ve ark (1998) Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. American journal of epidemiology. 1; 148(11):1094–1102.

Ornoy A ve Ishai PB (1993) Congenital anomalies after oral poliovirus vaccination during pregnancy. Lancet, 341:1162.

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (2013) Vaccines. 6th. ed. Philadelphia: Elsevier.

Preblud SR (1985) Some current issues relating to rubella vaccine. JAMA ,254:253–6.

Suzano CE, Amaral E, Sato HK ve ark (2006) Campinas Group on Yellow Fever Immunization during P. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. Vaccine. 27; 24(9):1421–1426.

Suarez VR ve Hankins GD (2002) Smallpox and pregnancy: from eradicated disease to bioterrorist threat. Obstet Gynecol, 100:87.

Siegel M ve Fuerst HT (1966) Low birth weight and maternal virus diseases. A prospective study of rubella, measles, mumps, chickenpox, and hepatitis. JAMA, 29; 197(9):680–684.

Tan MP ve Koren G (2006) Chickenpox in pregnancy: revisited. Reprod Toxicol ,21:e410--20.

Thompson MG, Li DK, Shifflett P ve ark (2014) Pregnancy and Influenza Project Workgroup. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. Clin Infect Dis, 58(4):449-57.

Tookey PA, Jones G, Miller BH ve ark (1991) Rubella vaccination in pregnancy. CDR (Lond Engl Rev),1:R86–8.

Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA (2005) Role of maternal pertussis antibodies in infants. Pediatr Infect Dis J, 24:S62–5.

Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA ve ark (1998) Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control, 22; 47(RR-8):1–57.

Zaman K, Roy E, Arifeen SE ve ark (2008) Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants .N Engl J Med, 9;359(15):1555-64.

Bölüm

21

DOĞUM ÖNCESİ BAKIM KILAVUZLARI

Uzm. Dr. Ayşegül Özel, Uzm. Dr. Ebru Alıcı Davutoğlu, Prof. Dr. Rıza Madazlı

Rutin antenatal bakım, gebe ve fetuslar için en iyi koşulların sağlanması amacıyla, sağlık uzmanları ve yardımcıları tarafından gebelik boyunca verilen hizmetleri kapsar. Temel komponentleri; risklerin saptanması, gebeliğe özgü ya da gebelikle bir arada bulunan hastalıkların önlenmesi ve yönetimi, gebelikle ilgili eğitimlerin verilmesidir (Abalos ve ark.2016).

Bu bölümde, ülkemizde ve dünya genelinde yayınlanmış güncel antenatal bakım klavuzlarına genel bakış sunulmaya çalışıldı. Kılavuzların antenatal takip önerileri Tablo 1'de özetlendi.

Türkiye, Sağlık Bakanlığı Antenatal Bakım Kılavuzu (SB, 2014)

Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından 2014 yılında yayınlanmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2014) Dört izlem hedeflenmiş olup bu izlemlerde yapılması ve kayıt altına alınması gerekenler özetle şu şekildedir:

- **İlk izlem**

Gebeliğin ilk 14 haftası içerisinde yapılmalıdır. 14 haftadan sonraki gebe tespitleri de, gebelik haftasına bakılmaksızın 'ilk izlem'olarak değerlendirilir.

Öykü; Kişisel bilgiler, soy geçmişi, alışkanlıkları, tıbbi ve obstetrik öyküsü alınmalıdır.

Fizik Muayene; Boy, kilo, kan basıncı ve nabız ölçümü, ciddi anemi bulguları, göğüs ve kalp oskültasyonu, pretibial ödem ve varis tespiti, gebelik haftası ile uterus büyüklüğünün uygunluğu, fetus kalp sesinin el doppleri ile değerlendirilmesi. Fizik muayene sonrasında gebenin risk değerlendirmesi bir form ile yapılarak, riskli gebelerin mutlaka kadın doğum uzmanının bulunduğu bir sağlık kuruluşuna sevki önerilmelidir.

Tablo 1 Kılavuzların Antenatal Takip Önerileri

	TC, SB	WHO	NICE	ACOG	RANZCOG	JSOG	SOGC
İzlem sayısı	4	8	10	12-14	10	16	7
Klinik							
Kilo	+	-	-	+	+	+	+
SF ölçümü	+	+	+	+	+	+	+
Fetak kalp	+	+	+	+	+	+	+
Kan basıncı	+	+	+	+	+	+	+
Ödem	+	+	-	+	-	+	+
Labratuvar							
Kan grubu,Rh	+	+	+	+	+	+	+
Hemogram	+	+	+	+	+	+	+
İndirek Coombs testi	-	-	+	-	-	+	+
HBsAg	+	-	+	+	+	+	+
HCV	-	-	-	Risk grup	Risk grup	+	Risk grup
HIV	+	+	+	+	+	+	+
Sifiliz	+	+	+	+	+	+	+
Rubella	-	-	+	-	+	+	+
Klamidya	-	-	< 25 yaş	+	< 25 yaş	Risk grup	Risk grup
Gonore	-	-	-	Risk grup	Risk grup	Risk grup	Risk grup
Tam idrar	+	+	+	+	+	+	
İdrar kültürü	+	-	+	+	+	+	+
Proteinüri	+	-	+	-	+	+	-
TSH	+	-	-	-	Risk grup	Risk grup	+
Aneuploidi tarama	+	-	+	+	+	+	+
Anomali tarama	+	+	+	+	+	+	+
Gestasyonel diyabet	+	+	+	+	+	+	+
GBS taraması	-	-		+	+	-	+
Destek, Aşı							
Demir desteği	+	+	+	+	+	+	+
D vit desteği	+	-	+	-	+	-	-
Tetanoz aşısı	+	+		+	+		
İnfluenza aşısı	+	-		+	+		
Hepatit B aşısı	+	-		+			
Eğitim ve danışmanlık	+	+	+	+	+	+	+

Labaratuvar testleri;
Tam idrar tahlili; proteinüri ve bakteriüri açısından mümkünse mikroskopik değerlendirilme yapılır.

Kan tetkiki
- Bakılabiliyorsa ferritin ile birlikte, hemoglobin, bakılamıyorsa hemoglobin bakılır.
- HBs Ag, HIV, Sifiliz (VDRL) taraması yapılır.
- Rh uygunsuzluğu açısından gebenin ve eşinin kan grubuna bakılır, uygunsuz ise indirekt coombs testi istenir. İndrirekt coombs testi pozitif ise üst basamağa sevk edilir.
- Açlık kan şekerine bakılır. Gebe gestasyonel diabet açısından risk grubunda ve açlık plazma glukoz seviyesi 100-126 arasında ise glukoz tarama testi yapılır.
- TSH bakılması önerilir.

Fetal anomali ve aneuploidi tarama testleri hakkında bilgilendirilir.
- 11-14 hafta kombine test
- 16-20 haftalar arası maternal serum AFP
- 16-20 haftalar arasında üçlü/dörtlü test (kombine test yapılmadıysa)
- 18-22 haftalar arsında fetal anomali taraması

Gebeye verilecek ilaç desteği, bağışıklama ve tedaviler
- Anemi tespit edildiğinde tedavi dozu demir başlanır.
- Anemi yoksa 16. gebelik haftasından itibaren demir desteğine başlanır.
- 12. Haftadan itibaren 1200IU (9 damla) günlük tek doz D vitamini başlanır.
- Tetanoz bağışıklaması gerekiyorsa tetanoz toksoid aşısı yaptırılır.
- Hepatit B enfeksiyonuna karşı bağışık değilse aşı önerilir.
- 2. ve 3. trimesterde grip sezonunda grip aşısı önerilir.
- İdrar yolu enfeksiyonu düşünüldüğünde veya varlığında mümkünse idrar kültürü yapılır, gerekli durumda tedavi düzenlenir.

Bilgilendirme ve Danışmanlık
Gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler, beslenme ve diyet, egzersiz, hijyen, cinsel yaşam, madde kullanımları gibi konularda bilgilendirme yapılır. Tehlike işaretleri (vajinal kanama, ateş, su gelişi vs.) hakkında bilgi verilir.

- **İkinci izlem**

Gebeliğin 18-24. haftaları arasında
- İletişim
- Öykü alma
- Fizik muayene
- Labaratuvar testleri

  - Tam idar tahlili
  - Kan tetkiki; hemoglobin, bakılabiliyorsa ferritin ile birlikte
- Diğer muayene ve testler: Gebeliğin 24-28. haftalarında glukoz tarama testi önerilir. Obstetrik ultrasonografi yapılması sağlanır (fetus sayısı, kalp atımı, biyometrik ölçümleri, plasenta lokalizasyonu, amniyotik sıvı miktarı değerlendirilir).
- Gebeye verilecek ilaç desteği, bağışıklama ve tedaviler: Birinci izlemde önerilen demir ve D vitamini desteği başlanmamışsa başlanır. Tetanoz bağışıklaması sağlnır.
- Bilgilendirme ve danışmanlık: Birinci izlemde belirtilen konularda ve ayrıca fetus hareketlerinin hissedilememesi, hızlı kilo alımı ile ilgili de bilgilendirilir.
- Sevk edilecek durumlar: Birinci izlemde belirtilen risk değerlendirmed, tekrarlanır, sevk gerektiren bir durum söz konusu ise bir üst basamağa sevk edilir.

- **Üçüncü İzlem**

Gebeliğin 28-32. haftaları arasında
- İletişim
- Öykü alma
- Fizik muayene (meme muayenesini de içermelidir)
- Laboratuvar testleri
  - Tam idrar tahlili
  - Kan tetkiki; hemoglobin, bakılabiliyorsa ferritin ile birlikte
- Gebeye verilecek ilaç desteği, bağışıklama ve tedaviler: Önceki izlemlerde önerilen demir ve D vitamini desteği başlanmamışsa başlanır.
- Bilgilendirme ve danışmanlık:
  - Fetus hareketlerinin hissedilememesi
  - Hızlı kilo alımı
  - Doğum eylemi ve doğum
  - Doğumun nerede ve kim tarafından yönetileceğinin planlanması
  - Anne sütü ve emzirme
  - Postpartum aile planlaması danışmanlığı da verilmelidir.

- **Dördüncü İzlem**

Gebeliğin 36-38. haftaları arasında
- İletişim
- Öykü alma
- Fizik muayene; Obstetrik değerlendirme amaçlı vajinal muayene yapılır.
- Laboratuvar testleri
  - Tam idrar tahlili
  - Kan tetkiki ((hemoglobin, bakılabiliyorsa ferritin ile birlikte)
- Gebeye verilecek ilaç desteği, bağışıklama ve tedaviler: Önceki izlemlerde önerilen demir ve D vitamini desteği başlanmamışsa başlanır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2016)

Gebelik boyunca sekiz izlem önermektedir. 1. izlem 8 ile 12 gebelik haftaları arasında; 2. izlem 20. hafta; 3. izlem 26 haftada; 4. izlem 30. hafta; 5. izlem 34. hafta; 6. izlem 36. hafta; 7. izlem 38. hafta ve 8. izlem 40. hafta, doğum gerçekleşmez ise 41. haftada da tekrar muayene önerilmektedir. İlk izlemden itibaren oluşturulacak takip kartında belirli başlıklar altında öykü, fizik muayene, semptomlar ile ilgili bulguların kaydedilmesi ve doğumun nerede yapılacağının belirlenmesi ayrıca acil durum eylem planının oluşturulması hedeflenmelidir.

Öneriler;
- Her izlemde kan basıncı ölçümü, gerekirse proteinüri bakılması önerilmektedir.
- Anemi kontrolü; 1., 3. ve 6. izlemlerde tam kan sayımı veya hemoglobin ölçümü önerilmektedir.
- Asemptomatik bakteriüri; 1., 3. ve 5. izlemlerde orta idrarda koloni sayımı veya gram boyaması önerilmektedir.
- Yüksek riskli gruplar ve populasyonlarda ilk izlemde HIV, sifiliz ve tuberküloz taraması önerilmelidir.
- Gestasyonel diyabet; 24-28 gebelik haftaları arasında gestasyonel diyabet taraması önerilmektedir.
- Simfiz fundus ölçümü ve çocuk haraketlerinin sayılması önerilebilir, zorunlu değildir. Rutin kardiyotokografik değerlendirme (NST) gerekli değildir.
- 20. gebelik haftasından önce bir kere gebelik yaşı tespiti ve fetal anomali taraması amacıyla fetal ultrasonografik değerlendirme önerilmektedir.
- Gebelerin beslenme, sigara ve alkol kullanımını bırakmalarası konularında bilgilendirilmeleri önerilmektedir.
- Aileci şiddet uygulamaları konusunda değerlendirilme önerilmektedir.
- Gebelere demir, folik asit replasmanı ve riskli grupdaki gebelere A vitamini ve kalsiyum takviyesi önerilmektedir.
- Tetanoz aşısı uygulanması önerilmektedir.

National Institute for Health and Care Exellence (İngiltere) (NICE, 2017)

Gebelik boyunca on izlem önermektedir. 1. izlem 10 gebelik haftasında; 2. izlem 16. hafta; 3. izlem 18-20 haftada; 4. izlem 25. hafta; 5. izlem 28. hafta; 6.izlem 31. hafta; 7. izlem 34. hafta; 8. izlem 36. hafta; 9. izlem 38. hafta; ve 10. izlem 40. hafta, doğum gerçekleşmez ise 41. haftada da tekrar muayene önerilmektedir.

Öneriler;
- Her izlemde kan basıncı ölçümü, proteinüri bakılması önerilmektedir.
- 25. hafta ve sonrasındaki her izlemde simfiz-fundus ölçümü önerilmektedir

- Anemi ve Rh; İlk başvuruda ve 28. gebelik haftasında hemoglobin ölçülmelidir. Gerekli ise demir takviyesi başlanmalıdır. Tüm gebelere indirekt coombs testi erken gebelikte ve 28. haftada bakılmalıdır. Rh D negatif ve, immunize olmayanlara antenatal anti-D profilaksisi önerilmelidir (28. haftada tek doz veya 28 ve 34. haftalarda iki doz olarak). Gereksiz antenatal anti-D profilaksisinden kaçınmak için maternal kandan noninvaziv fetal RhD testininin de seçenek olarak sunulması önerilmektedir.
- Asemptomatik bakteriüri; Birinci izlemde orta idrarda koloni sayımı önerilmektedir
- Birinci izlemde hepatit B, HIV, rubella ve sifiliz taraması önerilmektedir.
- Birinci izlemde orak hücre anemisi ve hemoglobinopati taraması önerilmektedir.
- Down sendromu; 11-14 haftada kombine test önerilir. Daha geç başvurularda üçlü yada dörtlü test önerilmektedir.
- Gestasyonel diyabet; 24-28 gebelik haftaları arasında gestasyonel diyabet taraması önerilmektedir.
- İlk izlemde gebelik haftası belirlenmesi için, 12-14 gebelik haftalarında kombine test için, 18-20 gebelik haftalarında fetal anomali taraması için ve 3. trimestirde fetal gelişimin değerlendirilmesi için utrasonografi önerilmektedir. Plasenta previa şüphesi olan olgular 32. gebelik haftasında tekrar değerlendirilmelidir.
- Rutin kardiyotokografik değerlendirme (NST) gerekli değildir. Fetal hareket sayımı ve fetal kalp seslerinin dinlenmesi zorunlu değildir.
- Bilgilendirme ve eğitim; Folik asit takviyesi, beslenme, hijyen, sigara, alkol ,madde kullanımı,yapılacak testler, taramalar, egzersiz,tehlike belirtileri,doğumun planlanması, emzirme ve bebek bakımı gibi konularda bilgilendirme yapılmalıdır.

American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG, 2012)

Önerilen izlem sayısı; 28. gebelik haftasına kadar 4 haftada bir, 29-35. haftalar arsında 2-3 haftada bir, 36. haftadan sonra haftalık izlem önerilmektedir. Toplamda 12-14 izlemi bulmakla birlikte, daha önce sorunsuz gebelik öyküsü olan, tıbbi açıdan sağlıklı ve mevcut gebeliğinde sorunu olmayan multipar gebelerde takip sıklığının azaltılabileceğini belirtmektedir.

İlk izlem (ilk 14 haftada)
- Öykü
- Fizik muayene; sistemik ve pelvik muayene
- Gebelik yaşının ve beklenen doğum tarihinin doğru olarak belirlenmesi (son adet tarihi ve CRL ölçümü ile)
- Laboratuar testleri; Kan grubu, indirek Coombs testi, hemogram, tam idrar tahlili, idrar kültürü
- Sifilis taraması (VDRL,RPR), HBsAg, HIV, klamidya taraması tüm gebelere rutin önerilir.
- Gonore taraması, tüberküloz deri testi, erken diyabet taraması, ek genetik testler endikasyon varsa istenir

- Down sendromu taraması önerilir.
- Eğitim; beslenme, kilo alımı, hijyen, ağız ve diş sağlığı, egzersiz, cinsel yaşam, seyehat gibi konularda bilgi verilir

Her izlemde rutin olarak önerilenler;
- Kan basıncı ölçümü
- Kilo ölçümü
- Simfiz fundus yüksekliği ölçümü
- Fetal kalp atımı değerlendirmesi
- Ödem değerlendirmesi
- İkinci ve çüncü trimesterde fetal hareketlerin sorgulanması

18-22 gebelik haftalarında fetal anomali taraması önerilmektedir.

24-28. gebelik haftalarında ek öneriler;
- Hemogram
- Gestasyonel diyabet taraması
- Rh negatif gebelere antikor taraması ve gerekirse anti- D İmmungobulin proflaksisi

32-36.gebelik haftalarında ek öneriler;
- Hemogram
- Ultrasonografi (gerekirse)
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların tarama testleri tekrarı gerekli görülürse
- Depresyon taraması gerekirse

35-37. gebelik haftalarında ek öneriler;
- Grup B Streptokok taraması

The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG, 2016)

Gebelik boyunca on izlem önermektedir. İzlem sayısının gebenin ihtiyacına göre bireyselleştirilmesi savunulmaktadır.

İlk izlem (8-14 hafta)
- Gebelik yaşının ve beklenen doğum tarihinin tayin edilmesi
- Antenatal eğitim programlarına dahil olmasını sağlama
- Psikolojik ve mental sağlık durumunu değerlendirme
- Klinik değerlendirme; Kilo, kan basın, proteinüri bakılması
- Laboratuar tarama testleri; Kan grubu, hemogram, HIV, Hepatit B, Rubella, Sifiliz ve asemptomatik bakteriüri taraması
- Down sendromu taraması
- Erken diyabet taraması

Her izlemde rutin olarak önerilenler;
- Kilo ölçümü
- Kan basıncı ölçümü

- Klnik endikasyonu varsa proteinüri için değerlendirmesi
- Simfiz fundus ölçümü
- 28. haftadan itibaren fetal hareketlerin takibi
- Önceki sonuçların gözden geçirilmesi ve bilgilendirme

18-20 hafta: Fetal anomali taraması

24-28 hafta: Gestasyonel diyabet taraması

28. hafta: Tam kan sayımı ile hemoglobin ölçümü ve tombosit sayımı, Rh negatif immunize olmayan gebelere antenatal Anti-D proflaksisi

28-30 hafta**:** Depresyon için değerlendirme, sifilis, hepatit B ve C ve HIV için yüksek riskli grubu yeniden tarama. İnfluenza, boğmaca-tetanoz (dTpa) için aşılama

32. hafta: Plasenta lokalizasyonu önceki muayenelerde aşağı yerleşimli ise yeniden değerlendirme

34. hafta: Rh negatif immunize olmayan gebelere ikinci doz antenatal Anti-D proflaksisi

35-37. hafta: Fetal prezantasyonun değerlendirilmesi, Grup B Streptokok için tarama

41. hafta: Fetal iyilik halini takip etmeye yönelik testler

Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) (Minakami ve ark.,2014)

Önerilen izlem sayısı; 11. gebelik haftasının sonuna kadar üç kez; 12-23. haftanın sonuna kadar 4 haftada bir; 24-35. haftanın sonuna kadar 2 haftada bir ve 36. haftadan itibaren haftalık takip önerilir.

Düzenli bir şekilde yapılan antenatal bakım erken membran rüptürü, gestasyonel diabet, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, aşağı yerleşimli plasenta veya plasenta previa, fetal anomaliler, fetal büyüme geriliği,abnormal prezantasyon,amniyos mayi patolojileri gibi durumları saptayabilmeyi amaçlamalıdır.

Her izlemde rutin olarak önerilenler;
- Kilo ölçümü
- Kan basıncı ölçümü
- Kilo değişimine neden olabilecek ödem değerlendirmesi
- Simfiz fundus yüksekliği ölçümü
- Fetal kalp atımı değerlendirmesi
- İdrarda protein ve glukoz varlığının değerlendirilmesi

İlk izlemde önerilen laboratuar testleri;
- Kan grubu, indirekt coombs testi
- Tam kan sayımı
- HBsAg, HCV, rubella, sifiliz, HIV taraması
- Açlık kan glukoz düzeyi
- Servikal smear testi

11-14 gebelik haftasında kombine test ile Down sendromu taraması önerilir.

24-28. gebelik haftasında glukoz tarama testi önerilir.

28. gebelik haftasında nonimmunize Rh negatif gebelere antenatal Anti-D immunglobulin profilaksisi önerilmelidir.

10 hafta öncesi gebelik yaşının belirlenmesi,, 20-22 gebelik haftasında fetal anomali taraması ve 3. trimestirde fetal gelişim değerlendirlmesi amacıyla ultrasonografik inceleme önerilir.

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC, 2015)

Gebelik boyunca yedi izlem önermektedir. 1. izlem 9-13 gebelik haftaları arasında; 2. izlem 15-20 hafta arasında; 3. izlem 18-21 haftada arasında; 4. izlem 24-28 hafta arasında; 5. izlem 28-32 hafta arasında; 6.izlem 35-37 hafta arasında; 7. izlem 41-42 haftalarda.
- Her izlemde kan basıncı ölçümü, proteinüri bakılması önerilmektedir.
- İlk başvuruda ve 28.gebelik haftasında hemoglobin ölçülmelidir. Gerekli ise demir takviyesi başlanmalıdır.
- Kan grubuna bakılmalı, erken gebelikte ve 28. haftada indirekt coombs testi istenmelidir
- Birinci izlemde hepatit B, HIV, rubella ve sifiliz taraması önerilmektedir.
- Asemptomatik bakteriüri; Birinci izlemde orta idrarda koloni sayımı veya idrar analizi önerilmektedir
- Servikal smear önerilmektedir
- İlk izlemde TSH taraması önerilmektedir
- Down sendromu; 11-14 haftada kombine test önerilir. Daha geç başvurularda üçlü yada dörtlü test önerilmektedir.
- Gestasyonel diyabet; İlk izlemde açlık kan şekeri, 24-28 gebelik haftaları arasında gestasyonel diyabet taraması önerilmektedir
- Birinci trimestirde gebelik haftası belirlenmesi için, 18-21 gebelik haftalarında fetal anomali taraması için utrasonografi önerilmektedir.
- 26 gebelik haftasından sonra simfiz fundus ölçümü ve fetal haraketlerin sayılması önerilmektedir.
- 35-37 gebelik haftalarında Grup B Streptokok için tarama önerilmektedir.

Kaynaklar

Abalos E, Chamillard M, Diaz V ve ark (2016) Antenatal care for healthy pregnant women: a mapping of interventions from existing guidelines to inform the development of new WHO gidance on antenatal care. BJOG, 123(4):519-28

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2012). Guidelines for perinatal care. 7th ed. Elk Grove Village (IL): AAP; Washington, DC, p. 109-110

Minakami H, Maeda T, Fujii T ve ark (2014) Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition. J Obstet Gynaecol Res, 40;1469–1499

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(2017) Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman .www.pathways.nice.org.uk

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2015) Clinical Practice Guidelines for Prenatal Laboratory Screening and Testing Online resources and information for patient care resources can be found at www.pregnancy.sogc.ca.

T.C. Sağlık Bakanlığı (2014) Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. www.sbu.saglik.gov.tr

The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists **(**RANZCOG) (2016**)** Routine Antenatal Assesment in the Absence of Pregnancy Complications. www.ranzcog.edu.au

World Health Organization (WHO)(2016) recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience.I.World Health Organization. Publications of the World Health Organization are available on the WHO website (http://www.who.int) or can be purchased from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.

İNDEKS

A

ABO kan grubu, 21
Abortus, 25, 45, 60, 115, 137, 288, 291
Abruptio plasenta, 76, 92, 94, 95
Acyclovir, 50
AIDS, 53
Alfa-feto protein, 138, 204
Amniyosentez, 30, 45, 48, 61, 138, 151
Anemi, 7, 10, 222, 297, 299, 301
Aneuploidi, 137, 142, 145, 151, 298
Antenatal kortikosteroid, 126
Anti-D immunglobulin, 24, 264, 305
Antifosfolipid sendrom, 88, 94, 196, 224, 232
Antihumanglobulin, 27
Antikardiyolipin, 86, 88, 89
Antitrombin III, 85, 91
Aort koarktasyonu, 159, 187, 190
Arnold Chiari malformasyonu, 170
Artrogripozis, 159, 178
Asemptomatik bakteriüri, 35, 36, 38
Asfiksi, 215, 243, 244
Aspirin, 96, 97, 196, 203, 208, 209, 234
Atosiban, 124, 125
Avidite testi, 48, 61

B

B grubu beta hemolitik streptokok, 56
Beckwith-Wiedemann sendromu, 172
Betametazon, 126
Beta-mimetik, 124, 125
B-Lynch sütürü, 266, 271
Brakial pleksus paralizisi, 105, 253, 256

C, Ç

Cell free fetal DNA (cffDNA), 28, 205
Comparative genomic hiybridisazyon (CGH), 143
Çoğul gebelik, 57, 117, 140, 151, 152, 164, 196, 198, 224, 249

D

D vitamini, 275, 300
Dandy Walker malformasyonu, 158
Dekstrokardi, 186
Demir, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 298, 299, 300
Derin ven trombozu, 85, 88, 89, 92, 270
Diyabet, 79, 103, 119, 125, 140, 198, 224, 232, 277
Doğal antikor, 23
Down sendromu, 137, 139, 141, 145, 152, 303
Dört odacık görüntüsü, 187
Dörtlü test, 141, 146, 147, 305
Duffy, 22, 23, 24, 26
Duktus venosus Doppler, 144, 230, 235
Düşük doğum ağırlığı, 11, 36, 39
Düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH), 91

E

Elektronik fetal monitorizasyon, 245
Ensefalosel, 159, 162, 164, 172
Entegre test, 146, 147
Erb's paralizisi, 257
Erken doğum, 11, 12, 36, 37, 57, 76, 80, 115, 215, 224, 261, 264

F

Fagan nomogramı, 4, 5
Faktör V, 85, 87, 90, 91
Fallot tetralojisi, 159, 174, 188
Ferritin, 8, 10, 16, 29, 300
Fetal biyofizik profil, 221, 236
Fetal fibronektin, 120, 131
Fetal gelişim kısıtlılığı, 11, 55, 74, 88, 93, 95, 196, 224, 227, 228, 229
Fetal kalp atım hızı, 217, 220, 237, 244, 245
Fetal kan örneklemesi, 28, 138
Fetal ölüm, 227, 230, 231, 238
Fetomaternal transfüzyon, 23
Fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığı, 21, 23
Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), 203

G

Gastroşizis, 159, 164, 178
Gestasyonel diyabet, 76, 80, 103, 224, 277, 301, 303, 305
Glyburide, 109
Graves hastalığı, 74, 109

H

HAART, 53, 54
Hashimoto tiroidit, 76
HELLP sendromu, 96
Hematinik faktörler, 9
Hepatit A, 282, 286
Hepatit B immünglobulin, 53
Hepatit B virüs, 51
Herpes virüs, 47, 49, 291
Hidrosefali, 159, 180
Hiperhomosistenemi, 86
Hipertiroidizm, 74, 224, 75
Hipotiroidizm, 74, 76, 77
Hipotiroksenemi, 77
Holoprosensefali, 158, 159, 160, 161, 170
Human papillomavirus, 290

İ

İndirek Coombs testi, 26, 27, 28, 31
İnfluenza, 282, 286, 292, 298, 304
İnhibin A, 140, 197, 204, 206, 234
İnsülin, 104, 106, 131
İntrauterin enfeksiyon, 45, 116
İntrauterin transfüzyon, 24
İyot, 72, 76

K

Kardiyotokografi, 219, 236, 245, 248, 301
Kell, 22, 23, 26
Kern ikterus, 26
Kidd, 22, 23, 24, 26
Kistik higroma, 144, 159, 162, 168
Klinefelter sendromu, 137
Kombine test, 144, 145, 146, 147, 153, 204, 206
Konjenital kalp hastalıkları, 174, 176, 183, 193
Konjuge östriol, 138
Kontraksiyon stres test, 215, 220
Koroid pleksus kisti, 145, 170
Koryon villus örneklemesi, 138
Kretenizm, 72
Kuduz, 289, 290

L

Levokardi, 162, 186
Levotiroksin, 74, 76, 80
Likelihood ratio, 4, 120, 138, 145, 204
Lökosit esteraz, 37, 39
Lupus antikuagulant, 86

M

M mode ekokardiyografi, 191
Magnetik resonans görüntüleme (MRI), 267, 269
Magnezyum sülfat, 124
Makrosemi, 103, 105, 106, 224
Masif paralel DNA dizilenme (MPSS), 148, 149
Megasistis, 163
Metabolomik, 205
Metformin, 109
Moderatör band, 175
Monodeiyodinaz, 70
Monozigotik ikiz, 151

N

Negatif belirleyici değer, 3, 119, 130, 220, 264
Nifedipin, 124, 125
Nitrit, 36, 37, 216
Nitrogliserin, 124
Nonstres test, 215, 219
Noonan sendromu, 144
Nukkal translusensi, 141, 142

O

Odds ratio, 5, 234
Omfolosel, 144
Omuz distosisi, 108, 253, 254
Oral antidiyabetik, 109
Oral glikoz tolerans testi (OGTT), 106

P

17-OHPC, 120, 121, 122, 123
PAPP-A, 138, 139, 141, 145, 146, 204, 206, 234, 235
Piyelonefrit, 36, 37, 38, 39, 41
Piyüri, 36
Plasenta akreta, 179, 263, 266, 267, 271
Plasenta previa, 117, 261, 265, 302, 304
Plasental growth faktör (PIGF), 203, 234
Plasental protein 13, 204
Plasental protein 13(PP-13), 204
Pnömokok, 282, 287
Poliovirus, 289
Postpartum tiroidit, 78
Pozitif belirleyici değer, 3, 146
Preeklampsi, 74, 80, 88, 93, 95, 108, 195, 196, 197, 198, 200
Progestogen, 120, 122
Protein S, C, 97
Proteomik, 205
Protrombin, 85, 86, 87, 90, 91

R

Relatif risk, 5, 90, 93, 255
Respiratuar distres sendromu, 40, 115, 227
Rh kan grubu, 23
ROC eğrisi, 2, 3, 4
RPR, 56, 302
Rubella enfeksiyonu, 54

S, Ş

Sarı humma, 282, 288
Sensitivite, 1, 2, 3, 4, 37, 130, 140, 269
Serebral palsi, 55, 115, 244, 248
Serebro-plasental oran, 222
Serklaj, 121, 123
Servikal uzunluk, 121, 123, 127, 130, 131, 265
Servikal yetmezlik, 116, 118, 123
Sifiliz, 46, 55, 298, 299, 303, 305
Simfiz-fundus ölçümü, 301
Sitomegalovirus, 45, 47
Situs inversus, 185
Sludge, 128
Smallpox, 290
Smith-Lemli-Opitz sendromu, 144
Soluble endoglin (sEng), 203
Spesifisite, 2, 3, 4, 61, 119, 148, 269
Spina bifida, 159, 170, 180
Spiramisin, 61
Şarbon, 290

T

Tekrarlayan gebelik kaybı, 85, 96, 97
Tetanoz, 282, 284, 285, 298, 299, 301
Tifo, 88, 91, 94, 95, 196, 224, 232, 282, 289
Tiroid fırtınası, 75
Tiroksin, 69, 73, 74, 76, 80
Tokoliz, 120, 123
Toksoplazma, 46, 52, 59, 60, 61
TPHA, 56
TRAB, 74
Transferin, 7, 10, 216, 283
Triküspit regürjitasyonu, 166
Tromboemboli, 85, 89, 90, 91
Trombofili, 85, 86, 90, 92, 97, 198
TSH, 69, 70, 72, 75, 298, 299, 305
Turner sendromu, 137, 162, 173
Tüberküloz, 292, 301

U

Umbilikal arter Doppler, 221, 222, 236
Uterin arter Doppler, 196, 199, 200, 201, 205, 233, 234

Ü

Üçlü test, 141, 146, 153

V

Valacyclovir, 50
Varisella, 291
Vaskuler endotelyal growth faktör(VEGF), 203
VDRL, 56, 299, 302
Ventriküler septal defekt, 187
Ventrikülomegali, 48, 144, 145, 170