

KONJENİTAL ANOMALİLER: TANIMLAMA, SINIFLAMA, TERMINOLOJİ VE ANOMALİLİ FETUSUN İNCELENMESİ

Dr. Figen AKSOY

ÖZET: Konjenital anomali, konjenital malformasyon ya da doğumsal defektler, perinatal mortalite ve morbiditede önemli yeri olan gelişimsel hastalıklardandır. Bu tür anomali fetusları incelemeye başlamadan önce, anomalilerin genel özellikleri öğrenilerek, doğru bir terminoloji ve sınıflama bilgisiyle değerlendirme yapılması zorunluluğu vardır. Yazımızda, anomalilerin genel özellikleri, terminoloji ve sınıflaması, anomali bir fetus ya da yenidoğan materyalinin önemi ve incelenmesi üzerinde duruldu. Deneyimlerimizle birlikte literatür bilgisi gözden geçirildi.

ANAHTAR KELİMELELER: Konjenital anomali, konjenital malformasyon, doğumsal defekt, perinatal otopsi, prenatal tanı

SUMMARY: CONGENITAL MALFORMATIONS: DESCRIPTION, CLASSIFICATION, TERMINOLOGY AND EXAMINATION OF FETUS WITH CONGENITAL ANOMALIES. Congenital anomalies, congenital malformations or birth defects are developmental diseases that have importance in perinatal mortality and morbidity. It's necessary to learn terminology, classification and features of fetuses with congenital anomalies. In this study, approaching neonatal period autopsies by classification and terminology of congenital anomalies is analysed and literature findings and our experience is reviewed.

KEY WORDS: Congenital abnormalities, congenital malformations, birth defect, fetal examination, fetal autopsy, prenatal diagnosis

GİRİŞ

Doğumsal defekt, konjenital malformasyon, konjenital anomali eş anlamlı kullanılan ve doğumda varolan gelişim kusurunu tanımlayan terimlerdir. Bu tanımlama, makroskopik ya da mikroskopik yapısal anomali ya da normalden sapmaları kapsar (1,2).

Anomaliler, genellikle, spontan abortusa, ölü doğuma, perinatal ölüme veya prematür doğumlara yol açar (2). Gelişim patolojisiyle uğraşanlar, perinatal ve yeni doğan dönemleri mortalite ve morbititesinde konjenital anomalilerin önemli bir yeri olduğunu vurgulamışlardır (3). Yapılan çeşitli çalışmalarda, perinatal periyota konjenital anomalilere bağlı ölümlerin %12,3-32 arasında olduğu gösterilmiştir (4,5).

CTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ile yaptığımız bir çalışmada, 7 yıl içinde 213 konjenital anomali gözlenmiş ve perinatal mortaliteye neden olan konjenital anomali oranı %7,49 olarak saptanmıştır (5). Bir başka çalışmamızda ise, 5 yıl içinde yapılan 639 perinatal otopside konjenital anomaliler %20'lik bir oran ile, ölüm nedenleri içinde anoksiden sonra ikinci sırayı almaktadır (6).

Anomali tipleriyle ilgili istatistiksel incelemelerde ise, yeni doğanların %3'ünde tek majör anomali ve %0,7'sinde multipl majör defektler gözlemlendiği bildirilmektedir (3).

Geleneksel olarak, konjenital anomalilerin etyolojisi; 1) Genetik ve çevresel faktörler, 2) Genetik temelle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu multifaktöryel nedenler ve 3) Bilinmeyenler olarak sıralanmaktadır. Anomalilerin yaklaşık %10-20'si genetik nedenlere, %10-20'si çevresel nedenlere, %60-80 bilinmeyen faktörlere bağlı olarak bildirilirken, çok sayıda konjenital anomalinin de, gelişim sırasında tahmini olaylarla ya da şansa bağlı olarak gelişmesi olasılık dahilindedir (1 2).

Perinatal ölümlerde yüksek oranlar gösteren geniş spektrumlu konjenital anomalilerin insidensini araştırmak ve anomalileri değerlendirmek oldukça güçtür. Ayrıca, materyalin gerek küçük olması ve gerekse maserasyonu nedeniyle, anomalilerin doğru yorumlanamaması ve terminoloji kargaşasından doğan farklılıklar, biz patoloğların anomali otopsiye yaklaşımımızı etkilemekte, hatta bazen bu işlemden bizleri uzaklaştırmaktadır. Perinatal ölümlerde önemli bir yeri olan anomalilerin incelenmesi gerekliliğine inanarak, bu ya-

zımızda anomalilerin genel özellikleri, terminolojisi, sınıflama ve anomali otopsi materyalinin incelenmesini deneyimlerimizle birlikte literatür bilgisi ışığında değerlendirerek patoloğlara yol göstermeyi amaçladık.

GENEL ÖZELLİKLER

a) Anomaliler genellikle fetusda tek ya da birden fazladır. Bunlar minör, hafif ya da majör anomaliler şeklinde olabilir. **b)** Genellikle tümöral olmazlar. Ancak anal-sakrokoksegeal anomalilerle birlikte, konjenital teratomlar gibi tümöral oluşumlara rastlanabilir. **c)** Anomali fetüslerin plasentalarında bazen özellik gözlenebilir. **d)** Tek/multipl fetusta, bitişik ya da bitişik olmayan ikizlerde, küçük embriyoda/dev fetüste görülebilir. **e)** Embriyoda morfogenez etkileniyorsa primer defekt, gebeliğin geç döneminde fetüs gelişimi sekonder olarak etkileniyorsa, sekonder defekt, (Eksogen)-yani Disruption ve Deformite gibi anomaliler ortaya çıkar. Konjenital malformasyonlarda anomali ve deformasyon ayırımını dikkatli yapmak gerekir. **f)** Doğumsal defektleri doğru değerlendirmek için, morfoloji (fetüs oluşumu, gelişimi ve şekillenmesi), genetik bilgi (defektlerin sebeplerini yansıtabilecek) ve teratoloji (özellikle Disruptionda) bilgisine ihtiyaç vardır (7).

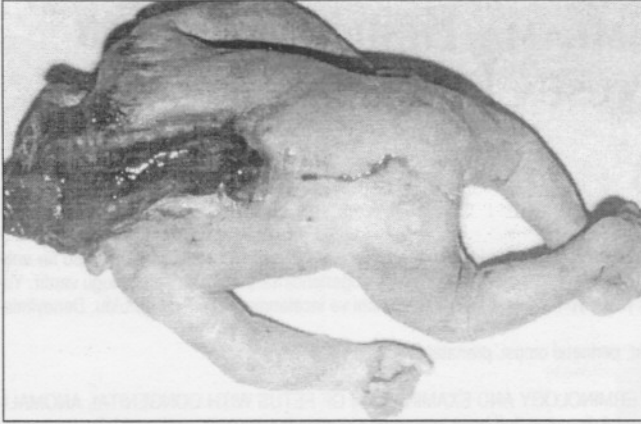
SINIFLAMA ve TERMINOLOJİ

Doğumsal defektlerin sınıflaması, 1975 yılında WHO tarafından yapılan "International Statistical Classification of Diseases" geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Ancak bu sınıflama ve adlandırmada sınırlı kalmıştır (1).

Persaud ve arkadaşları (1985) (1) özellikle morfogenez bozukluğunu esas alarak bir sınıflama yapmaya teşebbüs etmiş, ancak pratik uygulamada zorluklarla karşılaşmıştır.

Spranger ve arkadaşları (1982) (1) klinisyenler arasında kabul gören bir sınıflama ileri sürdüysen de, ancak normal ve anormal embriyogenezin anlaşılmasıyla değişime ihtiyaç duyulmuştur. Dolayısıyla doğumsal defektleri tarif etmek için kullanılan terminoloji her zaman karışıklığa neden olmuştur.

Doğumsal defektlerin sınıflamasının, nedensel analizlerde önemli olduğu görülmektedir. Tek bir bölgeyi ilgilendiren ve çoğunlukla multifaktöryel kabul edilen, örneğin "Yarık damak ve spina bifida" gibi anomaliler "izole defektler" olarak tanımlanmaktadır. Eğer anomaliler sendromlardaki gibi olması beklenen basmakalıp bir patern gösteriyor ise, bir kromozomal ya da Mendel tipi kalıtımın özelliklerini işaret eder.



Resim 1: Nöral tüp defekti: Anensefali ve rahişizis.

Bunlar da "multipl defekt"ler grubunda değerlendirilmektedir.

Mekanizmalarla ilgili sınıflandırmalarda ise bir organ ya da hücre gelişiminin baştan beri anormal olduğu durum (malformasyon, displazi) ya da daha az bir genetik etkinin olduğu ancak, gelişimin dıştan gelen bir etkenle bozulması sonucu oluşan anomaliler (disrupsiyon, deformasyon) olarak tanımlanır (7,8).

Defekt tipleri ile nedenler arasında bir korelasyon oluşturulduğunda doğru bir terminolojiye ihtiyaç olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada, bu yüzden "International Working Group ve Berlin Gruplarının" terminolojisi kullanılmıştır (7).

Kısaca bu terminoloji tanımlamalarını tarif edelim.

ANOMALİ

Bir fetusün yapısı, şekli, fonksiyonunun anormal olması ve beklenenden ya da standart tipten herhangi bir şekilde sapmasıdır (1,2,3,7).

Deforme el bileği, ekstremitte defekti, nörofibromlar, başparmağın çift olması gibi kozmetik kusur ve cerrahi müdahale gerektiren anomaliler major anomalilerdir.

Tanısal önemine rağmen bireye daha az kısıtlama getirenler (etki oluşturan) ise minör anomalilerdir. Klinodaktili, tek palmar çizgi, uzun kemerli burun, geniş parmak gibi (7).

Özellikle kromozomal anomaliler, minör anomalileri oluşturur (Mendel mutasyonları). Gelişimin phenogenesis dönemi içindeki defektlerdir (8,9). Aynı zamanda teratojenler, örneğin İzotretinoin ve alkol gibi maddeler, diğer bir deyişle intrensek ve ekstrensek faktörler minör anomalilerde de etkenlerdir (8).

MALFORMASYON

Bir organın, organın bir kısmının, ya da vücudun büyük bir kısmının başlangıçtan itibaren (primordium'un ya da anlage) anormal gelişimi sonucu ortaya çıkan morfolojik defektlerdir. Diğer bir deyişle primordium/anlage defektidir. En iyi örnek olarak nöral tüp defekti gösterilebilir (Resim 1). Çünkü gelişimini başlangıcında, nöral tüpte kapanma yetersizliği vardır (1,2,3,7).

Malformasyonlar intrensek ya da ekstrensek faktörlerle meydana gelir. Burada intrensek faktörden kasıt, primordiumun gelişiminin bozuk olmasıdır. Bu faktörler genetik sebepler yani kromozom anomalisi, Mendel mutasyonu, mitokondriyal mutasyonlar, multifaktöryel nedenler olabilir (7).

Bir organ defekti genel olarak "organogenez defekti"ni işaret ederken, vücudun büyük bir kısmını etkileyen defekt

ise "blastogenez defekti" olarak tanımlanır (10). Ancak malformasyonlar bütün gelişim alanını etkileyebilir. Embriyonik anatominin dinamik olması sebebi ile, bir primordiumda sınırlı bir bozukluk, bu bölümden kaynaklanan birden fazla yapıda malformasyonlara neden olur.

El baş parmak yokluğu malformasyona iyi bir örnektir. Ayak baş parmağı duplikasyonunda da olduğu gibi, burada ekstremitte tomurcuğunun gelişimini kontrol eden "apikal ektodermal kabartının" daha başlangıçtan, yani primordium'un ya da anlagenin anormal olmasından dolayıdır. Diğer bir deyişle malformasyonlar primer alan defektleridir (field defect) (7)

Malformasyonlar zaman zaman heterojenite gösterebilirler. Baş parmak yokluğunda, radial agenezide sözkonusudur. Esasında daha geniş bir gelişimsel alandaki anormalliği de yansıtır (7,8)

Malformasyonlar tek başına/sendrom ve asosiyasyon gibi diğer anomali kombinasyonlarıyla birlikte de görülebilirler (7).

"DİSPLAZİ"

Doku diferansiyasyon bozukluğudur. Diğer bir deyişle histogenez bozukluğudur. Morfogenezden (farklılaşma) bağımsızdır. Morfogenez prenatal (embriyonik) bir olay iken, histogenez ise postnatal devam eden bir olaydır (1,2,7,8).

Bunlar dokuyu oluşturacak hücrelerin anormal (yanlış) organizasyonu sonucu oluşan morfolojik anomalilerdir. Displazi'nin sebebi nonspesifiktir (1,7,8)

Histopatolojide, displazi terimi genellikle neoplastik bir doku gelişimini tanımlar. Ancak günümüzde neoplastik potansiyele bakılmaksızın geniş anlamda kullanılmakta ve histogenezin tüm anormalliklerini kapsamaktadır.

Örneğin, Osteogenesis Imperfecta ve Marfan sendromundaki tüm anormallik, bağ dokusundaki bir defekte bağlandığından, her iki hastalık da birer displazi örneğidir (Resim 2). Böyle durumlarda makroskopik klinik anomaliler kollajen metabolizmasındaki bir defekte bağlı, fonksiyonel doku defektleriyle sonuçlanır. Bu kollajen defekti tüm anatomik yerlerde bulunan doku elemanlarını etkiler.

Displazi, malformasyon, disruption ve deformitenin aksine tek bir organa sınırlı kalmaz. Fakat "hemanjiyomlar" gibi lokalize displazilerde, anormal doku elemanları organın sadece bir bölümünü tutabilir.

Displazi, sendromal ya da nonsendromal olabilir. Ayrıca metabolik displaziler de bildirilmektedir (glutarik asidemi tip II, santral sinir sistemi defektleri ve böbrek lezyonları). Metabolik displaziler otosomal X resesif geçişli, non-metabolik olanlar ise otosomal dominant geçişlidir (7,8).



Resim 2: Osteogenesis Imperfecta.



Resim 3: Amnion yapışıklığı :Yapışıklığa bağlı kalvaria ve karın duvar defekti.

“DISRUPTION”

Bir organın, organın bir kısmının ya da vücudun büyük bir kısmının gelişimi başlangıçta normaldir (primordium/anlage normal). Ancak gelişim devam ederken, herhangi bir dış etkenle gelişimin bozulması ya da kesintiye uğraması sonucu ortaya çıkan morfolojik defektir.

En klasik örneği, “amniotik band”dır (Resim 3). Amnionun ekstremitelere yapışması amputasyonlara ya da distal hipoplazilere neden olur (2,7).

Disruptionlar sekonder malformasyonlar olarak değerlendirilir. Kalıtsal değildir. Fakat kalıtsal faktörlere zemin hazırladığı bildirilmektedir.

Eğer bir fetusun normal gelişim sürecine müdahale eden bir etkene (ajana) maruz kalması söz konusu ise, o zaman “disruption” terimi, çevresel etken ile oluşan tüm doğumsal defektleri içine alacak kadar geniş anlamda kullanılabilir (7).

Embriyonun gelişimi ve büyümesi geniş bir çeşitlilik gösteren bu çevresel ajanlardan (teratojenler) ters bir şekilde etkilenir. Dolayısıyla teratojenik disruption’lar ortaya çıkar. Bu çevresel ajanlar, intrauterin infeksiyonlar, çeşitli kimyasal maddeler, ilaçlar, radyasyon ve anneye ait metabolik hastalıklardır. Hayatın ilk iki haftasında organogenez başlamadan önce embriyo teratojenlerden nispeten korunur. Hemen sonraki kırk beş günde organogenez döneminde zarar görülür. Çünkü birçok organ bu dönemde gelişir. Teratojenler organ oluşuktan sonra malformasyona sebep olmaz. Ancak disruption oluşabilir. Ancak alkol bütün gebelik boyunca zararlıdır.



Resim 4 : Limb-body wall defekt

Disruptionda bir diğer önemli neden de, vasküler olaylara bağlı “vascular disruption” olarak adlandırılan anomalilerdir. Arter, ven ve kapillerlerin normal embriyo ya da fetal gelişimde kesintiye/zarara uğraması, yapısal anomalileri ortaya çıkarır. Yapısal anomalinin tipi, embriyogenez sırasında kesintiye uğratan olayın şiddetine bağlıdır. Birbirine bitişik organlar arasında sekonder etkileşim sonucu farklı organlar ya da dokularda yapısal anomaliler görülür. Örneğin multikistik ensefalomalasi, limb reduction defektleri, sirenomeli, limb body wall disruption gibi (11) (Resim 4).

“DEFORMATION”

Mekanik etken (güç) nedeniyle, vücudun bir kısmının ya da organın, anormal şekilde (biçimde) de ya da pozisyonda olmasıdır.

Başlangıçta organın ya da vücudun bir kısmı normal gelişmiştir. Ancak dıştan ya da bazen iç baskıyla ortaya çıkan sekonder değişiklikler meydana gelir.

Deformation, anormal kuvvetlere karşı gelişen normal cevaplarıdır. “Oligohidroamnios” sonucu intrauterin kompresyona bağlı “club foot” “equinovarus foot” ekstremsel baskı sonucu gelişmiştir.

Postnatal dönemde bir çok deformite tedavi edilebilmektedir (1,2,7,8).

MULTİPL ANOMALİLER

Fetüsteki multipl anomalileri tarif etmek için de başka terimlere ihtiyaç duyulmuştur. Bunlar Polytopic field defect, Sequence, syndrome ve association’dur. Multiple anomaliler, sebep ve patogenezi ifade etmeyi amaçlar (1,2,12).

Gelişimin kritik evresinde zararlı etkenlerle çeşitli organların eş zamanlı olarak etkilendiği durumda, “polytopic field defect” tanımı kullanılır. İndükleme olayında bozukluk vardır. Daha çok birbirinden uzak lokal defektler şeklindedir.

Örneğin “akrorenal field defect”, ekstremiteler tomurcuklarının yanı sıra mezo-metanefrozun bozulmasıdır. Yani mesonefrozun induktif etkisinin eksikliği ya da yokluğu, ekstremiteler tomurcuklarının kıkırdak proliferasyonu ve diferansiyasyonu etkilenmektedir (12).

“SEQUENCE” (SEKANS)

Bilinen ya da farzedilen bir öncül anomaliden ya da mekanik faktörden gelişen multipl anomali tablosudur. Buna bir kompleks de denebilir (1,7).

Diğer bir deyişle, “Sequence”, tek ve primer bir malformasyon ya da disruption sonucu oluşan, primer ve sekonder olaylar zinciridir (2).

Eğer defektler arasında embriyolojik bağlantı bilinmezse, “sequence” olan bireyler yanlışlıkla multipl defekt sendromu diye sınıflandırılabilir. Sequence’ler izole malformasyonlar gibi, çoğunlukla sporadik ya da multifaktöryel kalıtıma bağlıdır (1).

Sequence ile sendrom karıştırılmamalıdır. “Sequence” patogenettir ve sebepsel bir kavram değildir. Sendromda ise, sebep bellidir. (Down sendromunda Trisomi 21). Bununla birlikte, iki durumda da anomalilerin paterni bilinir ya da patogenetik olarak ilişkili olduğu da kabul edilmektedir. “Sequence”de primer başlatan faktör ve sekonder gelişimsel komplikasyonlar zinciri bilinir (1,7).

“Sequence”nin en güzel örneği, “Potter sequence”sidir. Başlatan olay genetik ya da non-genetik oligohidroamniosdur. Bu bir malformasyon olan renal agenezi/displazi yüzün-



Resim 5: Brachmann-de Lange sendromu (çatık bol kaş ve saç, kıllı vücut, uzun filtrum, miğrognatia, ve yengeç eli).

den ya da mekanik bir faktör -amniyon sıvısı eksikliğinden oluşur. Amniyon sıvısı eksikliği fetal hareketi sınırlar ve fetal kompresyona neden olur. Bunlar sonucu tipik Potter değişiklikleri ortaya çıkar (1).

Bir diğer örnek "fetal akinesia sequence"dir. Çeşitli anomalilerin görüldüğü (multiple konjenital kontraktürler, kraniofacial anomaliler, pulmoner hipoplazi, kısa göbek kordonu, polyhidroamnios) ve fetal hareketin sekonder olarak eksik olduğu bir tablodur. "Fetal akinesia sequence'sinde" primer olay hakkında bir şey belirtilmemiştir. Ancak kasta, sinirde, bağ dokusundaki bozukluklar ya da fetusa ait boşluğun dar olması, hepsi fetal hareketin yavaşlamasına neden olabilir. Fetal hareket eksikliğinden de sekonder değişiklikler ortaya çıkar (2).

SENDROM

Patogenezlerinin ilişkili olduğuna inanılan multiple anomalilerdir. Bir "Sequence", özelliği göstermez (1,7). Viral enfeksiyon ve spesifik kromozom bozuklukları gibi tek etyolojik ajan neden olabilir (1).

Sendromlar, birbirleri ile patogenez açısından ilintili anomalileri anlamada, sequence'dan daha az açıklayıcı olmaktadır. Sequence'de tetikleyen olay ve müteakiben gelişen sekonder etkiler bilinmektedir. Zaman içinde bir sendrom, sekansa dönüşebilir. Sendromlar, sequence gibi farklı mekanizmalarla oluşabilir (1,7) (Resim 5).



Resim 6: "VATER" association.

"ASSOCIATION"

"Sequence" ya da sendrom olarak tanımlanmayan, birçok morfolojik defektin, bir ya da daha fazla olguda çeşitli morfolojik defektlerin rastlantısal olmayan şekilde bir arada bulunmalarıdır. Bunlar tipik olarak eş embriyolojik zamanlı majör anomalilerden ibarettir. Association'lar patogenetik ya da sebepsel ilişkili değildir (1,2,7).

"VATER", "CHARGE" ve "MURCS" association için iyi birer örnektir.

Vertebral, anorektal, trakeo-özefageal, radial ve renal anomaliler gösteren "VATER" association'u, embriyogenezin 20-25 günlerinde diferansiyasyona başlayan mezoderm kökenli oluşumların etkilenmesidir (Resim 6).

Association'larda bir organ sisteminde defektler bulunuyorsa diğer organ sistemleri de dikkatle aranmalıdır (2).

ANOMALİLİ FETUS OTOPSİSİNİN ÖNEMİ ve İNCELENMESİ

Önemi

Günümüzde, konjenital anomalili fetus ya da yeni doğanları incelemede prenatal tanı yöntemleri gelişmekte ve çeşitlilik göstermektedir. Moleküler, sitogenetik ve biyokimyasal tetkikler klinisyenlere yol göstericidir. Özellikle ilk trimestir kayıplarında genetik açıdan inceleme ve yineleme riskinin belirlenmesinde prenatal tanı yöntemleri kolaylık sağlamaktadır. Aynı zamanda konjenital anomalili ya da herediter hastalığı sonlandırmadan önce yapılan bu tür klinik incelemeler, patoloğa da yardımcı olmaktadır. Ancak en önemlilerinden biri olan ultrason (USG), majör defektleri belirlemesine karşın, sendromların tanısı için gerekli olan minor yapı bozuklukları ayırt edememektedir (2).

Rudleg ve arkadaşları (2), patolojik bulgularla USG mukayeseli çalışmalarında, USG'deki anomaliliye ek olarak iki malformasyon daha saptamışlardır. Hatta bazısında USG deki bulguyu doğrulayamamışlardır. Manchester ve arkadaşları (2), USG'de prenatal anomali şüphesi olan 257 vakanın 46'sını sonlandırarak postmortem inceleme yaparak, vakalarda %1,5 yanlış pozitiflik bulurken, %2,5 yanlış negatiflik saptamışlardır. Ayrıca %37 vakada ilave anomaliler bulunmuştur.

Shen Schwartz ve arkadaşları postmortem katkıları vakalarında %46, Keeling ve arkadaşları da %42 olarak bildirmişlerdir (3).

Yapılan çalışmalardan da anlaşıldığı gibi prenatal dönemde saptanan ya da şüphelenilen konjenital anomaliler gebeliğin erken döneminde tahliye ediliyor veya spontan olarak sonlandırılıyorsa, bunu doğrulamak ve ortaya koymak ancak fetusun ve plasentanın dikkatli bir şekilde patolojik incelenmesiyle gerçekleşir. Patoloğun, fetal incelemeye geçmeden önce yeterli teorik ve klinik bilgiye de sahip olması zorunludur. Anomalili vakalarda, anemnezde bilinmesi gereken özellikleri şöyle sıralayabiliriz (2):

- Ailede bilinen bir genetik hastalık olup olmadığı,
- Annenin yaşı (ileri yaşta kromozomal anomali riski),
- Anne ve babanın taşıyıcılık durumu,
- Anne ve baba akrabalık ilişkisi,
- İlerlemiş baba yaşı,
- Annenin daha önce ölü doğum, düşük ya da multipl konjenital anomalili bebek doğurma hikayesi bulunup bulunmadığı,
- Annenin bilinen ya da bilinmeyen teratojenlere maruz kalıp kalmadığı,
- Gebeliğin takibinin yapıldığı yapılmadığıdır.

(The Turkish Journal of Pathology)

Postmortem kromozom incelemesi

Teorik olarak nükleusu bulunan ve bölünme yeteneğini kaybetmemiş tüm dokularda kromozom analizi yapılabilir. Ancak postmortem incelemede maserasyon ve kontaminasyon nedeniyle kromozom analizleri son derece güçtür.

Ölümü takiben ilk saatlerde intrakardiyak kan, deri, akciğer, gonad gibi doku örneklerinden ve aynı zamanda ekstra embriyonik bir doku olan plasentadan doku kültürüyle kromozom analizleri yapılabilir (2,13).

Ölümü takiben daha ileri saatlerde ve günlerde ise, kromozom analizi için steril koşullarda yapılacak deri ve diğer organ örneklemeleri kullanılır. Alınan biopsi materyali, serumsuz +4 derecede saklanır. Materyalin gönderilmesi sırasında aşırı sıcak ve soğuğa maruz kalmaması ve en geç 48 saat içinde çalışacak olan laboratuara ulaşması gerekir. Plazenta incelenmesi gerektiğinde steril bölgeden alınacak biopsi materyali de serumsuz ortamda +4 derecede saklanabilir (13).

Postmortem DNA ve enzim analizleri

DNA izolasyonunda tüm çekirdekli hücreleri olan dokulardan, örneğin kuru kan örneklerinden, kıl kökü hücreleri ve diğer dokulardan yapılabilir. Enzim analizleri yapabilmek için her enzimin eksprese olduğu spesifik doku örnekleri gerekir.

Metabolizma hastalıklarında gerek doku, gerek koryon hücrelerinden elde edilen fibroblast kültürleri gereklidir. Fetal kan nadiren enzim analizlerinde kullanılır (13).

FETUS'UN İNCELENMESİ (OTOPSİ): Otopsi sırasıyla belirlenen ana özelliklerle incelenir.

I) Dış özelliklerin kaydedilmesi

- 1) Maserasyon-derecesi (I, II, III) bildirilmelidir.
- 2) Fetusun ağırlığı,
- 3) Ölçümler:
 - a) tepe-topuk,
 - b) tepe-glutea,
 - c) Yüzde göz, burun, ağız, çene anomalileri belirtilmeli ve ölçümleri yapılmalıdır.

Yüz ölçümleri: İç epikantus, dış epikantus ve interpupiller mesafe, kulak-göz çizgisi ve filtrum uzunluğu ölçülmelidir.

İç kantus mesafesi: Horizontal olarak ölçülen iç kantuslar arası.

Dış kantus mesafesi: Horizontal olarak ölçülen dış kantuslar arası.

Interpupiller mesafesi: Horizontal olarak ölçülen iki pupilla arası.

Kulak-göz çizgisi: Kulak heliksinin üst kısmından başlayıp kantuslar seviyesinden geçen ve iç kantusta sonlanan çizgi.

Filtrum: Burun septumu alt kısmından dudağın üst kısmına kadar olan mesafe (Cetvel ya da ip yardımıyla yapılmalıdır).

- d) Baş çevresi,
- e) Göğüs (meme başları hizasından geçecek şekilde) ve karın çevresi (göbek hizasından) ölçülmelidir,
- f) Ekstremitelerin pozisyonu ve parmak sayılarına dikkat edilmelidir.

El ölçümleri; El bileğinin iç kısmından, orta parmağın tepesine kadar. Ayak ölçümü; calcaneus ile baş parmak tepesi arasındaki mesafe kadar (14).

Fetus ağırlığı ve ölçümleri

Bu ölçümler fetus maturasyonu, büyümesi ve gelişmesinin değerlendirmek için önemlidir. Standart ölçüm listeleriyle

karşılaştırılarak fetusun yaş tayini yapılır. Anensefali, makrosefali ya da maserasyon gibi durumlarda tepe-topuk mesafesi ölçülür. Ancak doğru olamayacağından, ayak ölçüleri dik-kate alınarak yaş tayini yapılır (1,2,4).

İskelet displazilerinde ayrıca ekstremitelerin ölçüleri alınmalıdır.

Kol (ekstansiyonda, vücuda paralel): Acromion'dan el orta parmak tepesine kadar.

Üst kol (dirsek 90°C'de); Acromion'dan Olecranon'a,

Ön kol (dirsek 90°C'de); Olecranon ile Radius styloid çıkıntısı arasında yapılır.

Fetusun bütün dış özellikleri tarif edilerek normalden sapmalar kaydedilmelidir. Bu özellikleri tarif ederken fetusun gebelik evre/hafta özellikleri bilinerek değerlendirilmelidir. Aksi halde fetusdaki bazı fizyolojik özellikler anomali olarak yorumlanabilir (14).

II) Fetusun fotoğrafının çekilmesi ve radyolojik inceleme

Rutine anomalili fetusun fotoğrafı mutlaka çekilmelidir. Otopsi sırasında aceleden bazı önemli ve kaydedilmesi gereken anomaliler gözden kaçabilir ya da o sırada değerlendirilemeyen bir anomali saptanabilir. Bu nedenle fotoğrafla bunlar tesbit edilerek daha sonra detaylı inceleme yapılabilir (2,3,14).

Bazen de aileler anomalili bile olsa fotoğraf isteyebilir. Bunun için de hazırlıklı olunması gerekir (2).

Bazen iskelet displazileri de çok belirgin olmayabilir. Fark edilmeyen bulguların göstergesi olarak fotoğraf saklanır. Daha sonra detaylı inceleme imkanı sağlar (14).

Radyolojik tetkik ise, anomalili fetuslarda özellikle zorunludur. Çünkü iskelet morfolojileri her zaman ekstremitelikle ortaya çıkmaz. Aynı zamanda kolumna vertebralis anomalileri, kot patolojileri vs. gibi patolojilere de rastlanabilir. Bu neden detaylı radyolojik tetkik yapılmalıdır. Ayrıca postmortem çekilen filmlerin değerlendirilmesi yapılırken, canlı fetusların röntgen filmlerinden farklılıklar gösterebileceği de aklımızda olması gereken bir özelliktir (1,2,14).

III) İç organların incelenmesi

Perinatal otopsilere uygulanan rutin otopsi tekniği anomalili fetuslara da uygulanır. Ancak küçük fetusların disseksiyonunda zorlanılabilmektedir. Özellikle bu tür vakalarda kalp anomalileri atlanabilir. Bu nedenle böyle durumlarda disseksiyon mikroskopları ya da büyüteçle organlar titiz bir şekilde incelenmelidir. Disseksiyonda ise optik cerrahide kullanılan aletler kullanılmalıdır. (9-11 haftalık fetuslarda) (2). Bilindiği gibi üç boşluk açılarak, organların anatomik özellikleri takip edilerek iç organlar tetkik edilir. Bütün iç organlar usulüne göre açılır ve tartımlar yapılarak normal değerlerle mukayese edilir. Özellikle hipoplazilerde organ ağırlıkları önemlidir.

İç organlar usulüne göre açıldığında bütün normal özelliklerin yanı sıra normalden sapmalar kaydedilir. Örneğin, kalp damar giriş ve çıkışları, organların yerinde olup olmadığı, parankimatöz yapıları v.s. (2,3,14)

Bütün organlardan rutin olarak histopatolojik inceleme için materyal alınır. Gerekirse mikrobiyolojik kültür için steril kan ya da dokudan materyal alınır. Eğer fetusun dıştan bir anomalisi yok ise majör iç organ anomalisi bulma riski %2'dir. Fakat aksi de olabilir. Dıştan anormal morfogenez defekti saptananlarda iç organ gelişim defektinin insidansı düşük olabilir (13).

İskelet displazilerinde (Resim 7), detaylı kemik inceleme yapılmalıdır. Öncelikle uzun kemikler hatta kol ve bacak kemikleri, yumuşak dokuları diseke edilerek bütünüyle alın-



Resim 7: İki fetusda akondrojenizis.

malıdır. Mutlaka kemik-kıkırdak sınırı gösterilmelidir. Ayrıca vertebra, kostakondral bileşke, trakea ve larengeal kıkırdak, kafa kemiklerinden materyal alınarak incelenir.

Santral sinir sistemide detaylı bir şekilde incelenir. Fontaneler boyunca kalvarium açılır ve beyin dokusu doğrudan fiksateye alınarak daha sonra koronal kesitler yapılarak normalden sapmalar kaydedilir. (2,3,14)

Metabolik hastalık şüphesinde, karaciğer iskelet kası, myokard, böbrek, beyin, idrar, serum, koryon villus örneği alınmalıdır. (2)

IV) Makroskopik olarak anomalili fetus tanısının konulması

Anomalilerin hangi gruba gireceği genel olarak belirtilmeli ve bir "makroskopik tanı" raporu yazılmalıdır. Klinikçiye ve aileye makroskopik raporla bir ön bilgi verilmelidir.

V) Patoloji raporunun yazılması

Makroskopik tanımlanan anomalilerle, histopatolojik incelenmenin birleştirilmesi ve ayrıca klinikte konan tanı da göz önünde bulundurularak en son tanıya varılmalıdır (2,3,14).

Patolojik tanı, anomalili otopsielerde bazen deskriptif olabilir. Çünkü patolojik vakayı bilinen bir anomali grubuna, örneğin sendrom, assosiation ya da kromozom anomalisi v.s'ye oturtamayabilir. Bu durumda, epikriz ile bu anomalinin neler olabileceğini ifade ederek tanıya gitmeye çalışılmalıdır. Hatta (genetik uzmanı, neonatolog ve kadın-doğum uzmanından yardım isteyerek birlikte tanıya varılabilir.

Sonuç olarak, konjenital anomaliler, perinatal dönemdeki ölümlerin önemli bir nedenidir. Bunların insidensi toplumlarda farklılıklar göstermektedir. Anomalilerin büyük çoğunluğu kromozom bozukluğuna bağlı ya da bir sendromun parçasıdır.

Konjenital anomalilerin değerlendirilmesinde doğru terminoloji ve sınıflama bilgisiyle daha kolay tanıya varılabileceği, titiz bir otopsi ve kromozom çalışmasıyla elde edilecek bilginin hastalığın tekrarlama riskinin belirlenmesinde ve sonraki gebeliklerin takibinde son derece gerekli ve önemli olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca, doğru tanıya varmak için ekip çalışması yapılmalı, her anomalili fetus ya da yenidoğan klinisyen tarafından da ayrıntılı incelendikten sonra, uzman bir patoloğ ile birlikte değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TUN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. 5 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1993, p.142-173.
2. Hall JG, Developmental defect in stillborn and newborn infants. In: Dimmick JE, Kalousek DK; editors. Developmental Pathology of the Embryo and Fetus. Philadelphia: JB. Lippincott company; 1992; p.111-142.
3. Keeling JW and Boyd PA. Congenital malformations, prenatal diagnosis and fetal examination. in: Keeling JW, editor. Fetal and Neonatal Pathology. 2 nd ed. London: Springer-Verlag; 1992; p. 31-35.
4. Madazlı R, Gülçeşme G, Şen C, Ocak V. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1986-1992 yılları arasındaki perinatal mortalite oranları ve nedenleri. Perinatoloji Dergisi 1994; 2:101-107.
5. Madazlı R, Uludağ S, Aksoy F, Şen C, Ocak V. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1986-1992 yılları arasındaki perinatal otopsi olgularının irdelenmesi. Perinatoloji Dergisi 1994; 2:94-100.
6. Aksoy F, Akı H, Özkan F, Dervişoğlu S, editors. Yeni doğan ölümleri. I. Adli Bilimler Kongresi.1994 Nisan 12-15, Adana.
7. Opitz JM, Wilson GN. Causes and pathogenesis of birth defects. In: Gilbert-Barness EG, ed. Potter's Pathology of the Fetus and Infant, St. Louis; Mosby; 1997; p. 44-51.
8. Opitz JM, Wilson GN, Gilbert-Barness E. Malformations, malformation syndromes, and deformations. In: Gilbert-Barness EG, ed. Atlas of Fetal and Infant Pathology. St. Louis; Mosby; 1998; p. 2-9.
9. Gilbert-Barness EF, Opitz JM. Chromosome abnormalities. In: Gilbert-Barness EG, ed. Potter's Pathology of the Fetus and Infant. St. Louis; Mosby; 1997; p. 291-292.
10. Opitz JM, Wilson GN, Barness EG. Abnormalities of blastogenesis, organogenesis, and phenogenesis. In: Barness EG, ed. Potter's Pathology of the Fetus and Infant. St. Louis; Mosby; 1997; p. 65-102.
11. Gorlin RJ, Allem MV, Barness EG. Disruptions. In: Barnes EG, ed. Atlas of Fetal and Infant Pathology. St. Louis; Mosby; 1998; p. 25-47.
12. Opitz JM, Gilbert-Barness EF. Congenital anomalies: Malformation syndromes. In: Gilbert-Barness EG, ed. Potter's Pathology of the Fetus and Infant. St. Louis; Mosby; 1997; p. 323-346.
13. Kayserilioğlu H, Apak M, Postmortem genetik incelemeler. Otopsi protokolü çalışma grubu 1995: 31-35.
14. Macpherson TA, Valdes-Dapena M. Perinatal autopsy. In: Wigglesworth JS, Singer DB eds. Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. 3th ed. USA: Blackwell science; 1998; p. 87-110.