

Fetal ve Neonatal Otopsilerde Saptanan Konjenital Malformasyonlar

CONGENITAL MALFORMATIONS IN FETAL AND NEONATAL AUTOPSIES

Ferda ÖZKINAY*, Mete AKISÜ**, Necmettin ÖZDEMİR***,
Figen GÜLEN****, Nilgün KÜLTÜRSAY*****

* Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Genetik ve Teratoloji BD,
Uz.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD,
** Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,
**** Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Araş.Gör.,
***** Prof.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD Başkanı, İZMİR

ÖZET

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1978-1995 yılları arasında yapılan 1023 fetal ve neonatal otopsi olgusunun 255 (%24.9)'inde 345 farklı konjenital malformasyon saptandı. Yetmiş iki otopsi olgusunda (%28.2) multipl anomaliler görüldü. Fetal otopsilerde %21 sıklıkla letal anomaliler asfiksiden sonra ikinci fetal ölüm nedeni olarak gözlenirken, neonatal otopsilerde %17 sıklıkla prematürite ve immatüriteye bağlı sorunlar ardından ikinci sırada izlendi. En sık konjenital malformasyonlara santral sinir sisteminde rastlandı (%34.5). Tüm otopsi olguları içinde nöral tüp defektleri %6.2 sıklıkta bulundu. Omfalosel, diafragma hernisi, kistik böbrek anomalileri ve kompleks kardiyak anomaliler de oldukça sıklıkla görüldü. Tüm konjenital anomalilerin %54'ü neonatal otopsilerde saptandığı için, erken prenatal tanının önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Konjenital anomali, Malformasyon, Otopsi, Yenidoğan

T Klin Pediatri 1996, 5:89-92

Malformasyonlar intrensek bir faktör ile ortaya çıkan, bir organda ya da bedeninin bir kısmında görülen morfolojik bozukluktur. Fetal ve neonatal ölümlerin önemli bir nedeni genetik hastalıklar ve majör konjenital malformasyonlardır (1,2).

Konjenital malformasyonlu olgularda otopsi ile elde edilecek bilgi, hastalığın yinelenme riskini belirlemede ve sonraki gebelikleri izlemede son derece önemlidir. Perinatal otopsi kadın doğum hekimi, neonatolog, klinik genetikçi ve perinatal otopsi konusunda deneyimli patoloğdan oluşan bir ekip işidir.

Konjenital malformasyonların sıklığı hakkındaki istatistiksel veriler, ülkeler arasında hatta benzer toplumlarda bile farklılık göstermektedir (3-6). Bu farklılık; çalışmanın

Geliş Tarihi: 13.04.1996

Yazışma Adresi: Dr.Mete AKISÜ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
35100 Bornova, İZMİR

T Klin J Pediatr 1996, 5

SUMMARY

Three hundred and forty-four different congenital anomalies were observed in 255 cases (24.9%) in 1023 fetal and neonatal autopsies performed between 1978-1995 in Ege University Medical School Hospital Department of Pathology. Seventy two cases (28.%) had multiple anomalies. When lethal congenital anomalies were taken into consideration, there were the second leading causes in fetal and neonatal deaths after perinatal asphyxia and problems arising from prematurity-immaturity. The most frequent anomalies were In central nervous system (34.5%) and neural tube defects were the leading anomalies with a frequency of 6.25%. Omphalocele, diaphragmatic hernia, cystic kidney anomalies and complex cardiac anomalies were also quite frequent. Since 54% congenital anomalies were found in neonatal autopsies the importance of early prenatal diagnosis was emphasized.

Key Words: Congenital anomaly, Malformation, Autopsy, Newborn

T Klin J Pediatr 1996, 5:89-92

prospektif ya da retrospektif yapılmasına, farklı veya ayrıntılı tanı yöntemlerine, araştırma ekibinde deneyimli bir klinik genetikçinin olup olmasına ve araştırmalarda terminolojik farklılığın var olmasına bağlanabilir. Ayrıca bazı majör ve minör malformasyonlara bazı ırklarda daha sık rastlandığı bilinmektedir (7).

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 18 yılda yapılan fetal ve neonatal otopsilerdeki konjenital malformasyonların prevalansını ve dağılımını ortaya koymak için planlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1978-1995 tarihleri arasında yapılan 493 fetal (gestasyon yaşı 20 hafta ve üzeri), 530 (0-28 gün) neonatal, toplam 1023 otopside elde edilen bulgular konjenital malformasyonlar açısından retrospektif olarak incelendi.

Otopsi yapılmadan önce, kadın-doğum veya çocuk hekimi otopsi olgusunun klinik ve laboratuvar bulgularını patoloğa bildirdi.

Otopsiler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Otopside organların makroskopik, mikroskopik ve mikrobiyolojik incelemeleri yapılarak otopsi tanısı ve ölüm nedeni rapor edildi. Otopsi sonuçları anatomopatolojik ve mikrobiyolojik bulgulara dayanılarak verildi; her otopsi olgusuna rutin kromozom analizi yapılmadı.

BULGULAR

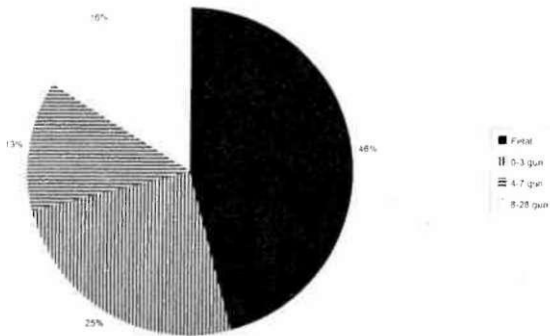
Otopsi yapılan, fetal ve neonatal dönemdeki 1023 olgunun 255 (%24.9)'ünde 345 farklı konjenital anomali saptandı (Tablo 1). Konjenital anomalili 255 otopsi olgusunun 117'si spontan ya da medikal abortus gelişen fetüsler (%45.9); 138 (%54.1)'i ise neonatal dönemde kaybedilen bebekler idi. Otopsi uygulanan yenidoğanların 66 (%47.82)'sinin 0-3 günlük, 43 (%31.15)'ünün 4-7 günlük, 29 (%21.01)'ünün 8-28 günlük iken öldükleri saptandı (Şekil 1). Fetal ve neonatal otopsilerde saptanan ölüm nedenleri Tablo 1'de özetlendi.

Konjenital anomalili olguların 122 (%47.84)'si kız 132 (%52.15)'si erkekti; bir olgunun cinsiyet ayırımı yapılamadı, ikiyüz ellibeş olgunun 72 (%28.23)'ünde birden fazla malformasyon bulunduğu saptandı.

En sık rastlanan konjenital malformasyonların santral sinir sistemi (%34.5), gastrointestinal sistem (%21.17), genitoüriner sistem (%17.25) ve kardiyovasküler sistem (%16.07) anomalileri olduğu görüldü (Tablo 2).

Çeşitli sistemlerdeki malformasyonların dağılımı Tablo 3-6'da sunuldu.

Malformasyonlu olguların 26 (%10.19)'sında anomaliler sendrom özelliği gösterdi.



Şekil 1. Konjenital anomalili olguların ölüm yaşları.

Tablo 1. Fetal ve neonatal otopsilerde saptanan ölüm nedenleri

Fetal otopsiler (n-493)	(n) (%)		Neonatal otopsiler (n-530)		(n) (%)
	(n)	(%)	(n)	(%)	
Asfiksi	286	58	Prematürite sorunları	270	51
Konjenital anomaliler	103	21	Konjenital anomaliler	90	17
infeksiyonlar	44	9	infeksiyonlar	69	13
Diğer nedenler	60	12	Diğer nedenler	101	19

Tablo 2. İkiyüz ellibeş perinatal-neonatal otopside saptanan 345 anomalinin dağılımı

	(n)	(%) (255 olgudaki)
SSS malformasyonları	88	34.50
GİS anomalileri	54	21.17
ÜGS anomalileri	44	17.25
Kalp anomalileri	41	16.07
Kas-iskelet sistemi anomalileri	31	12.15
Spesifik sendromlar	26	10.19
Solunum sistemi anomalileri	21	8.23
Diğerleri	40	15.68
Toplam	345	100

SSS: Santral Sinir Sistemi GİS: Gastrointestinal Sistem
ÜGS: Ürogenital sistem

Tablo 3. Santral sinir sistemi malformasyonlarının dağılımı

	(n)	(%)
Anansefali	29	32.96
Hidrocefali	17	19.32
Meningosel	12	13.60
Miyeloşizis+Anansefali	11	12.50
Miyeloşizis+Hidrocefali	11	12.50
Holoprosensefali	4	4.54
Korpus kollosum agenezisi	3	3.41
Ansefalosel	1	1.14
Toplam	88	100

TARTIŞMA

Sağlık şartlarının iyileşmesi ve teknolojinin hızla ilerlemesi sonucu önlenemeyen nedenlere bağlı perinatal ve neonatal ölümlerde azalma görülmektedir. Örneğin Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 1979-1980 arasında mortalite oranı %37.44 iken, 1988-1990'da %19.23'e düşmüştür (8). Fetal mortalite (20 haftadan büyük fetüslerde) 1978-1986 arası %47.55'den 1987-1990'da %30.55'e gerilemiş ve yine bu tarihlerde perinatal mortalite de %58.07'den %38.34'e inmiştir (9). Diğer nedenlere bağlı ölümler azaldıkça konjenital anomaliler gibi önlenemeyen ölüm nedenleri ön plana çıkmaktadır.

Canlı yenidoğanların yaklaşık %2'sinde majör konjenital anomali saptanabilirken, bu oran çocukluk çağında %15'e kadar çıkmaktadır (10,11). Çünkü yenidoğan döneminde letal olmayan iç organ anomalileri gözden kaçabilir ve tüm konjenital anomalilerin ancak %43'ü doğumda saptanmaktadır (10,11). Bu nedenle konjenital anomalileri belirlemede ve annenin sonraki gebeliklerinde yol gösterici olmada perinatal otopsi önemli bir yer tutar (12). Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde genetik hastalıklar ve konjenital anomaliler yenidoğanın mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Yenidoğan dönemindeki tüm ölümlerin yaklaşık %10'unu, çocuk ölümlerinin ise %15-20'sini konjenital anomaliler oluşturmaktadır (1,7,13). Diğer nedenlerden ölen yenidoğan-

Tablo 4. Gastrointestinal sistem anomalilerinin dağılımı

	(n)	(%)
Omfalosele	10	18.52
Diafragma hernisi	10	18.52
Trakeoözefageal fistül	8	14.82
Yarık dudak ve/veya damak	8	14.82
Anus imperforatus	6	11.11
Anüler pankreas	3	5.56
Duodenal atrezi	2	3.7
Hirschprung hastalığı	2	3.7
Diğer	5	9.25
Toplam	54	100

Tablo 5. Genitoüriner sistem anomalilerinin dağılımı

	(n)	(%)
Bilateral polikistik böbrek	8	18.18
Multikistik displastik böbrek	7	15.9
Böbrek agenezisi	6	13.64
Ektopik böbrek	6	13.64
Hidronefroz ve/veya hidroureter	5	11.37
Kriptorşidizm	5	11.37
Diğer	7	15.9
Toplam	44	100

Tablo 6. Kardiyak anomalilerin dağılımı

	(n)	(%)
Kompleks anomaliler	19	46.34
İzole VSD	8	19.51
Total pulmoner venöz dönüş anomali	3	7.31
Fallot tetralojisi	3	7.31
izole aort koarktasyonu	3	7.31
BAT	2	4.87
Diğer	3	7.31
Toplam	41	100

VSD: Ventriküler septal defekt
BAT: Büyük arter transpozisyonu

ların otopsisinde %20-25 sıklıkta rastlantısal anomalilere rastlanırken, ölü doğanlarda ise anomali sıklığı %33'e yükselmektedir (6,14,15). Ancak majör malformasyonlardaki istatistikler farklı ırklar ve farklı çalışmalarda büyük değişiklikler göstermektedir (3-6,15,16).

Konjenital anomalilerin perinatal mortalitedeki oranı %12 ile %32 arasında bildirilmektedir (15,16). Bu çalışmada, konjenital malformasyonların %21 sıklıkla perinatal asfiksiden sonra fetal ölümlerin en sık ikinci nedeni olduğu ortaya konmuştur (Tablo 1). Yine yenidoğan döneminde de ölüm nedeni olarak konjenital malformasyonların %17 sıklıkla prematürite-immatürite sorunları ardından ikinci sırada yer aldığı görülmüştür (Tablo 1).

Şekil 1'de görüldüğü gibi otopsi ile tanı konulan konjenital anomalilerin %45.9'u fetal dönemde, %54.1'i yenidoğan dönemindeki ölümlerde saptanmıştır. Bu da ülkemizde prenatal tanı yöntemlerinin hekimlerimiz

tarafından benimsenmesi gerektiğini göstermektedir.

Tek bir malformasyonun, multipl anomalilerden daha sık ortaya çıktığı bilinmektedir (1,6,15). Bu bulguyla uyumlu olarak, bu seride incelenen olguların %72'sinde tek bir malformasyon, %28 olguda ise birden fazla anomali saptanmıştır.

Perinatal ve neonatal otopsislerde en sık santral sinir sistemi anomalilerine rastlanılmaktadır (17,18). Çalışmamızda da en sık santral sinir sistemi anomalileri (%34.5) saptanmıştır (Tablo 2). Prevalansı farklı ırklarda 1000 canlı doğumda 1 ile 6 arasında değişen nöral tüp defektlerine (NTD) bu çalışmada %6.25 sıklıkta rastlanılmıştır (19). NTD'lerinin %72.7 sıklıkla en sık rastlanan santral sinir sistemi malformasyonu olduğu görülmüştür. Madazlı ve ark. fetal ve neonatal otopsislerde santral sinir sistemi anomalilerine %40 sıklıkta rastlarken, bu anomalilerin %82'sini NTD'nin oluşturduğunu göstermişlerdir (20).

Santral sinir sistemi malformasyonlarını sıklıkla sırasıyla gastrointestinal, genitoüriner sistem ve kardiyovasküler sistem anomalilerin izlediği görüldü (Tablo 2). En sık rastlanan letal anomalilerin; gastrointestinal sistemde omfalosel ve diafragma hernisi, genitoüriner sistemde bilateral polikistik böbrek, multikistik displastik böbrek ve böbrek agenezisi, kardiyovasküler sistemde kompleks anomalilerin olduğu görüldü (Tablo 4-6). Gastrointestinal ve kardiyovasküler anomalileri ile letal seyredabilen Down sendromu, letal kardiyovasküler anomaliler gösteren Di-George Sendromu ve ağır böbrek anomalileri ile seyreden Potter sendromu en sık rastlanan sendromları oluşturmuşlardır. Clayton-Smith ve ark. anomaliye bağlı medikal abortus yapılan fetüslerde en sık rastlanan anomalinin NTD ve Down sendromu olduğunu göstermişlerdir (21).

Canlı doğduktan sonra ölen konjenital malformasyonlu bebekler ailede büyük üzüntü yaratmaktadır. Konjenital anomalilere bağlı ölümler önenebilir ölümler olmamakla birlikte, 12-13. gebelik haftalarında ultrasonografi ile erken tanımları ve yaşamla bağdaşmayan gebeliklerin 20. gebelik haftasından önce sonlandırılması hem aileye daha az sıkıntı verecek hem de perinatal mortalite oranının düşmesini sağlayacaktır. Serimizde malformasyonlu bebeklerin pekçoğu doğumdan sonra tanıdığı için, prenatal tanının önemi ve gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Son yıllarda bölgesel perinatal bakım ünitelerinin hızla organize olmasıyla, yüksek riskli gebelikler erken

Tablo 7. Spesifik sendromların dağılımı

	İDi	(%)
Down sendromu	5	19.24
Potter sendromu	4	15.38
Meckel Gruber sendromu	3	11.53
Di-George sendromu	3	11.53
Prune-Belly sendromu	3	11.53
Trisomi 18	2	7.7
Piere Robin sendromu	2	7.7
Diğer	4	15.38
Toplam	26	100

dönemde tanınmaya başlamış ve izlenme olanağı bulunmuşlardır. Bu gebeliklerde başta rutin ultrasonografi incelemesi olmak üzere diğer prenatal tanı metodları kullanılarak malformasyonlu fetüsün erken prenatal tanısı konulmaktadır (22). Daha sonra otopsi ile tanı kesinleşmekte, ek anomaliler ortaya konmakta ve hastalığın yineleme riski belirlenerek aileye genetik danışma verilmektedir. Yıllar içinde iyi bir prenatal bakımla, yenidoğan döneminde saptanan majör konjenital anomalisi sıklığı da azalacaktır.

İleride verilebilecek genetik danışmanlara yol göstermesi bakımından fetal otopsilerin önemi çok fazladır. Özellikle akraba evliliğinin yüksek, otozomal resesif hastalıkların sık görüldüğü ülkemizde, fetal otopsilerin daha sık yapılması ve bu bilgilerin aileye verilmesi çok önemlidir.

KAYNAKLAR

- Holmes LB, Hirschorn K. Genetic disorders and congenital malformations. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Vaughan VC, eds. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992: 265-95.
- Machin GA. The causes of malformations. In: Wigglesworth JS, Singer DB, ed. Textbook of fetal and perinatal pathology. Boston: Lange Medical, 1991: 307-33.
- Anlar B, Tonyalı A. Samsun ve civarında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1986; 29:137-44.
- Say B, Tunçbilek E, Balcı S, Yalçın Z. Türk halkında çeşitli malformasyonların görülme sıklığı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No C-12, Ankara 1971.
- Potter EL, Graig JM. Congenital malformations. In: Potter EL, ed. Pathology of the fetus and the infant. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1976: 168-76.
- Tunçbilek E, Çağlar M, Yıldız M, Kale G, Göğüs S. Çocukluk çağı nekropsilerinde konjenital malformasyonlar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1986; 29:35-45.
- Polin RA, Mennitis MT. Genetic disease and chromosomal anomalies. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal perinatal medicine. St Louis: The CV Mosby Co, 1987: 231-52.
- Kültürsay N, Tütüncüoğlu S, Köprübaşı F, Meral A, Karadadaş N, Özdemir N. A comparative evaluation of perinatal risk factors of neonatal mortality in the early and late 1980's. Medical J Ege University 1991; 1(4):204-8.
- Köprübaşı F, Karadadaş N, Özdemir N, Kuzu F, Kültürsay N. The trend of 23-year perinatal mortality rate in a regional reference center in Turkey. Medical J Ege University 1993; 3(1-2):26-30.
- Snell RS. Clinical embryology for medical student. Boston: Brownand Co, 183:395-437.
- Chung SC, Myriantopoulos CN. Congenital anomalies: mortality and morbidity, burden and classification. Am J Med Genet 1987; 205:505-23.
- Balcı S, Önel B. Postmortem evaluation of 40 fetuses examined in Hacettepe University Faculty of Medicine. In: Bartsocas CS, Beighton P and Mc Kusick VA, eds. Dysmorphology and genetics of cardiovascular disorders. Athens: Medical Publications, 1994; 48-55.
- Van Regemoter N, Dodion J, Druart C, Hayez F, Vamos E. Congenital malformations in 10.000 consecutive births in university hospital: Need for genetic counseling and prenatal diagnosis. J Pediatr 1984; 104:386-90.
- Clark RD, Eteson DJ. Congenital anomalies. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. Schaffer's diseases of newborn. Philadelphia: BW Saunders Co, 1991: 159-75.
- Moaward AH, Lee KS, Fisher DE, Ferguson R, Phillippe M. A model for the prospective analysis of perinatal death in a perinatal network. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:15-22.
- Waldes Dapena MA, Arey JB. The causes of neonatal mortality: An analysis of 501 autopsies on newborn infants. J Pediatr 1970; 77(3):366-74.
- Balcı S, Önel B. Hacettepe Tıp Fakültesi Klinik Genetik ve Patoloji Anabilim Dallarında incelenen 36 fetusun değerlendirilmesi. X. Ulusal Patoloji Kongresi 3-7 Kasım 1997 Ankara, Ankara Patoloji Derneği Özet Kitabı: 17.
- Balcı S, Önel B. 137 fetusun postmortem inceleme sonuçları XXXIX. Milli Pediatri Kongresi 4-8 Haziran 1994 Ankara, Kongre Özet Kitabı 51.
- Volpe JJ. Overview: Dorsal induction and ventral induction. In: Volpe JJ, ed. Neurology of the newborn. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987: 2-31.
- Madazlı R, Uludağ S, Aksoy F, Şen C, Ocak V. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum Kliniğinde 1986-1992 yılları arasındaki otopsi olgularının irdelenmesi. Perinatoloji 1994; 2:94-100.
- Clayton-Smith J, Farndon PA, Mc Keown, Donnai D. Examination of fetuses after induced abortion for fetal abnormality. Br Med J 1990; 30:295-7.
- Balcı S. Neonatal ölümlere postmortem yaklaşım. VIM. Ulusal Patoloji Kongresi 21-24 Kasım 1989 Ankara, Kongre Özet Kitabı, 2:844-54.