

# Abortus ve Perinatal Otopsilerin Değerlendirilmesi

## The Evaluation of Abortions and Perinatal Autopsies

Sare Kabukçuoğlu<sup>1</sup> Nilüfer Tel<sup>1</sup> Turgay Şener<sup>2</sup>  
Özgül Paşaoğlu<sup>1</sup> Emine Dünder<sup>1</sup> Kısmet Bildirici<sup>1</sup>

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

<sup>1</sup>Patoloji Anabilim Dalı <sup>2</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Özet:** Fetusun sağlıklı gelişiminde sağlam bir genetik yapı kadar, annenin sağlıklı oluşu, anneyi ve fetusu etkileyen çevresel faktörler önemlidir. Tüm hastalarda olduğu gibi perinatal otopsilerin değerlendirilmesinde de klinik bilgiler yanı sıra dikkatli, sistematik bir fizik inceleme ve plasentanın incelenmesi doğru tanıya gidilmesini sağlar. Bu çalışmada Ocak 1997- Aralık 1998 yılları arasında Eskişehir ili ve çevresinde perinatal ölüm sebeplerini araştırmak amacıyla 54 otopsi olgusu iç organ maturasyonu ve gelişim bozukluğu bulunuşu açısından incelendi. 18 olguda hidrops fetalis, 15 olguda akciğer hipoplazisi, 14 olguda da tiroid gelişiminde duraklama izlendi. SSS malformasyonları ölüm nedenlerinin %21'ini, diğer konjenital malformasyonlar %17'sini, maternal nedenler %19'unu, hidrops fetalis %15'ini (İmmun hidrops fetalis %2), spesifik ve non spesifik enfeksiyonlar %21'ini, ikizden ikize transfüzyon sendromu %2'sini oluşturuyordu.

**Anahtar Sözcükler:** Fetal büyüme ve gelişme, perinatal otopsi.

\* XIV. Ulusal Patoloji Kongresi'nde (11-17 Nisan 1999, Kuşadası) poster olarak sunulmuştur.

**E**mbriyo ve fetusun gelişimi, ilk oluşan dokuların yanıt veren diğer doku ve hücre gruplarını sürekli olarak uyarması sonucunda gerçekleşen dinamik bir olaydır (1). Embriyo ve fetusun büyümesi %30-60 oranında fetusun kendi genleri ile yönlendirilir (2). Intra-

**Summary:** Genetic factors, health of mother and environmental factors which have an affect on the mother and consequently on the fetus are important issues for the development of a healthy fetus. As it is the case in all patients, in perinatal autopsies also, to make a true diagnosis to an autopsy case can be possible with clinical history, detailed and systematic physical examination, and evaluation of placent. In this study, we aimed to researche the causes of perinatal deaths in Eskişehir and its environment between the years January 1997-December 1998. 54 autopsy cases have been investigated in terms of the maturation and disgenesis of internal organs. In 18 of these cases hidrops fetalis was detected; in 15 lung hypoplasia was found; and in 14 of the cases maturation arrest in thyroid gland was observed. The causes of death consisted of 21% CNS malformations; 17% other congenital malformations; 19% maternal causes; 15% hidrops fetalis (2% immune hidrops fetalis); 21% specific and non specific infections; and 2% twin to twin transfusion syndrome.

**Key Words:** Fetal growth and development, perinatal autopsy.

\* Presented in the XIV.National Congress of Pathology (April 11-17, 1999, Kuşadası)

uterin büyüme olguların %40-%70'inde plasenta ve anne ile ilgili çevresel faktörlerden etkilenir. Bu gelişme sürecinde; fetusun boy, ağırlık artışı ve organlarının gelişimini, zararlı etkinin zamanı, kuvveti, akut ya da kronik oluşu ve fetusun bu yeni duruma adaptasyon derecesi belirlemektedir (3).

Embriyo, fetus ve plasentanın prenatal tanı yöntemleri ile sistematik olarak incelenmesi malformasyonların ve gelişme geriliklerinin gerçek nedenini büyük ölçüde ortaya çıkarabilir (2,3). Amacımız kendi olgularımızın otopsi sonuçlarını topluca gözden geçirerek, ilgili literatür bilgilerini sunmak ve ülkemizde bu alanda çeşitli Anabilim Dallarında birbirinden ayrı olarak yürütülen çalışmaların koordinasyonuna bir katkı sağlamaktır. Bu amaçla Ocak 1997-Aralık 1998 yılları arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prenatal araştırmaları yapılan, ilimiz ve çevresinden, Patoloji Anabilim Dalı'na incelenmesi için gönderilen 54 fetusa otopsi yapıldı.

### Gereç ve Yöntem

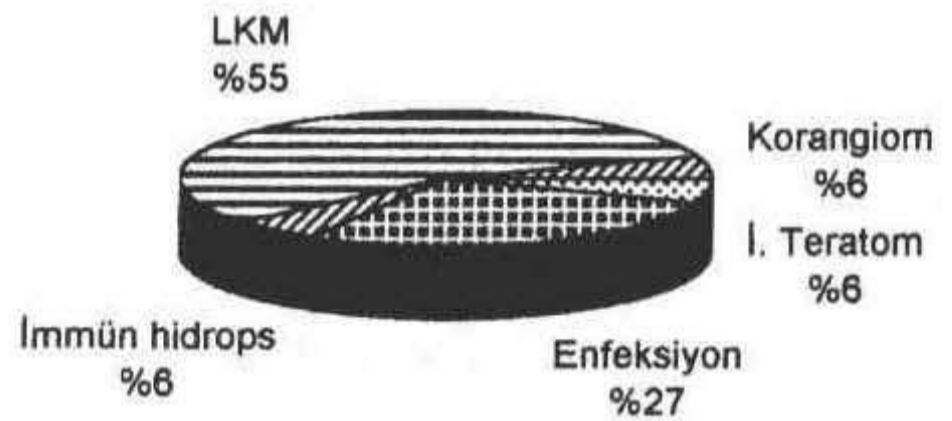
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Ocak 1997-Aralık 1998 tarihleri arasında yapılan gestasyonel yaşları 14-41 hafta arasında değişen 54 perinatal otopsi olgusu (28 kız, 24 erkek ve 2 belirlenemeyen cinsiyete sahip olgu) organ gelişimleri açısından değerlendirildi. Olguların büyük kısmı hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalından az bir kısmı Eskişehir ya da çevre illerdeki diğer hastanelerden gönderilmişti. Fetusların 12 tanesi geç abortus materyali olup 14-19.ncü haftada indüksiyonla doğurtulmuştu. 11 tanesi 20-23.ncü haftada, 31 tanesi ise 24.ncü haftanın üzerinde doğmuştu. 54 olgunun 7'si doğumdan sonra kısa süre ya da birkaç gün yaşamıştı. Olguların gebelik haftasına göre gelişim dereceleri; vücut ölçüleri yanısıra timus, tiroid, akciğer, böbrek, iskelet sistemi ve SSS'nin maturasyonlarının gebelik haftası ile uyumu ve maturasyon bozuklukları (disgenezis= aplazi, hipoplazi, ektopi), ağırlıkları ve mikroskopik bulgulara dayanılarak belirlendi (3). Tüm değerlendirmelerde normalin 2 SD üzerinde veya altında olan değerler anormal olarak kabul edildi. Timusta stres involusyonunun varlığı ve derecesi araştırıldı. Akciğer gelişimi; ağırlığı, akciğer/vücut ağırlığı oranı, mikroskopik bulgular, radial alveoler sayım ile belirlendi (3). Böbrek gelişimi için bir Bertini kolumnasında tek bir doğru üzerinde yer alan glomerül sayıları kriter olarak kullanıldı (3). İskelet sistemi gelişimi makroskopik anomali saptanmayan olgularda kosta ve vertebralardaki kemik maturasyonuna bakılarak değerlendirildi. Makroskopik anomali bulunan olgularda diğer kemik yapılar da incelendi (3). Olgular ölüm nedenlerine göre sistemler, çevresel faktörler göz önüne alınarak grup-

landırıldı. Hidrops fetalis bulunan olgularda etyoloji araştırıldı. Otopsi ile konulan tanı doğrultusunda gerekli olan bazı laboratuvar incelemeleri ise doğumdan sonra yapıldı.

### Bulgular

Sistematik otopsi yapılarak incelenen 54 olgudan 21 tanesinde letal konjenital malformasyon (LKM) saptandı. Bunların 11'i SSS malformasyonu olup 5 olguda hidro-sefali (4'ü spinal disrafizm ile birlikte, 1 olgu ASD ile birlikte), 3 olguda ensefalosel (1'i spinal disrafizm ile birlikte), 2 olguda anensefali (1'i spinal disrafizm ile birlikte), 1 olguda semilobar holosprosenfali gözlemlendi. Diğer letal malformasyonlar arasında 3 mikrosefali, 1 kistik higroma, 1 diafragma hernisi, 2 konjenital kalp hastalığı (1 olgu triküspit atrezisi, 1 olgu tek taraflı hidro-sefali ile birlikte hipoplastik sol kalp sendromu ve anormal pulmoner venöz dönüş), 1 gerçek hermafroditizm ve amniotik bant sendromu, 1 Potter sendromu, 1 Roberts-SC Phocomelia sendromu vardı.

Ölüme neden olan özel nedenler arasında bir ikiz doğumda ikizden ikize transfüzyon sendromu (İİTS) tanımlandı. 17 olguda non-immün hidrops fetalis (NİH), 1 olguda da immün hidrops fetalis (İH) ölüme neden olmuştu. NİH'li olgulardan 10'una letal konjenital malformasyonların eşlik ederken, 1 olguda immatür sakrokoksigeal teratom, 4 olguda asendan enfeksiyon hidrops nedeni idi. Hidropslu bir olguda yakın akraba evliliği öyküsü yanı sıra, enfeksiyona ait bulgular gözlemlendi. Bir olguda da plasentadaki korangiom hidrops fetalis sonucunda ölüme neden oldu. Hidrops fetalisli 18 olguda etiyolojik dağılım Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Hidrops fetalisli 18 olguda etiyolojik dağılım.

Dokuz olguda anneye ait nedenler (1 preeklamsi, her iki ovaryum ve omentumu infiltrate eden borderlein seröz

tümör bulunan annede preeklamsi, 2 diabetes mellitus, hiperemezis gravidarum, myoma uteri, gebelikte tubaovarian abse nedeni ile operasyon, epilepsi ve gebelik sırasında gelişen her iki alt ekstremitedeki derin ven trombozu) ölüme neden olmuştu. Yirmi fetusta değişen derecelerde otoliz vardı. Şiddetli preeklamsi bulunan bir olguda bebekte tek taraflı hidrosefali ve intrakranial kanama vardı.

İki otolizli olguda plasenta tanıda kısmen yardımcı oldu. Bu olgulardan birisinde plasentanın histopatolojik bulguları ve fokal alanlarda zedelenmiş damarlar çevresinde immundokimyasal boyanmanın oluşu ile olguda CMV enfeksiyonu olasılığı düşünüldü. 14 haftalık intrauterin gelişim geriliği bulunan diğer otolizli fetusta ise plasentada trofoblastik regresyona ait bir bulgu olarak kabul edilen kronik intervillozitis saptandı. 21 olguda spesifik olmayan enfeksiyon bulguları vardı. Bu olgulardan 11 tanesinde ölüm nedeni non-spesifik enfeksiyon olarak kabul edildi. Bir olguda ise enfeksiyon bulguları yanı sıra simetrik gelişme geriliği gözlemlendi. İki olguda konjenital toksoplazmozis saptandı.

7 olguda 4'ü hyalen membranla birlikte olmak üzere hayati organlara kanama şeklinde prematürelliğe ait komplikasyonlar görüldü.

38. haftada ölüdoğan gebelik yaşına göre iri, gestasyonel diabetli bir annenin bebeği açıklanamayan ölüm kategorisine girdi.

Annelerinde diabet bulunan 2 olgunun vücut ağırlığı gebelik haftasına göre ileri idi. Bir olguda simetrik gelişme geriliği saptandı. Annesinde bilateral derin ven trombozu bulunan 1 olgu, 2 ensefalosel olgusu, 1 Roberts-SC Phocomelia Sendrom'lu olgu, 1 erken amniotik rüptür sendrom'lu (EARS) olguda ağır intrauterin gelişme geriliği bulundu.

#### Organ maturasyonlarının değerlendirilmesi

**Timus:** 18 haftalık ensefaloselli bir olguda timusta Hassall korpuskülleri oluşmamıştı.

**Akciğer:** 20. gebelik haftasının üzerindeki olgulardan 15'inde akciğer hipoplazisi saptandı (Bu olgularda tanımlar: 7 olguda enfeksiyon, 1 olguda immün hidrops fetalis, 1 olguda sakrokoksigeal teratom, 5 olguda LKM, 1 fetusta hipoalbuminemi ile birlikte renal hipoplazi idi.)

**Tiroid:** 20. gebelik haftasının üstünde doğan olgulardan 14'ünde tiroid maturasyonu 10. gebelik haftasının altın-

daydı. Bu olgulardan 1'i ensefalosel, 1'i hidrosefali+ ASD, 2'si EARS, 2'si mikrosefali, 1'i korangioma, 1'i Potter sendromu, 1'i gestasyonel diabete bağlı malformasyonlu fetus, 1'i gastroşizisle birlikte gerçek hermafroditizm, 1'i İH, 3'ü nonspesifik enfeksiyonla birlikte NİH tanısı aldı. İH'lu olguda tiroid ektopik ve dismatürdü, gerçek hermafroditizm bulunan olguda da tiroid dismatür olup birbirinden ayrı iki lop biçimindeydi. Diğer olgularda ise tiroid dokusu geniş alanlarda trabeküler yapıda olup follikül ya da kolloid içermiyordu. Otolizli olgularda ve tiroidin tekniğe bağlı olarak alınmadığı olgularda tiroid değerlendirilemedi.

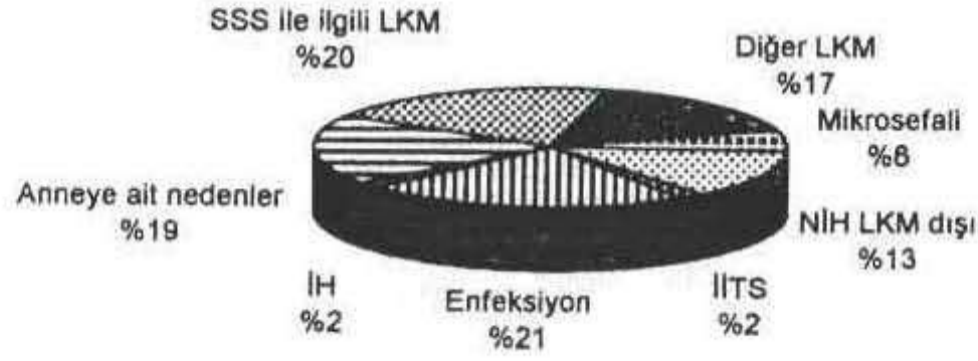
**Üriner Sistem:** Üriner sistem ile ilgili anomaliler Potter sendromlu (üriner sistemin agenezisi ile birlikte tek taraflı skapula hipoplazisi) ve Roberts-SC Phocomelia sendromlu (tek taraflı hipodisplastik böbrek) olgularda gözlemlendi. Bir fetusta hipoalbuminemi ile birlikte iki taraflı renal hipoplazi izlendi. Mikrosefalisi olan 2 bebekte, annesi gebelik sırasında ovaryum tümörü nedeniyle opere olan 1 olguda, EARS'lu 1 olguda, NİH'lu 1 olguda, korangioma 1 olguda böbrekler gebelik haftasına göre maturasyon geriliği gösteriyordu. 6 NİH'lu olguda ise beklenenden ağırdı. 2 olguda nefrotik sendrom vardı.

**Genital Sistem:** 2 olguda ambigius genitalia saptandı. Bunlardan birisi testiküler regresyon izlenen gerçek hermafroditizm olgusuydu. Diğerinde Arnold-Chiari malformasyonu ile birlikte meningoşel vardı.

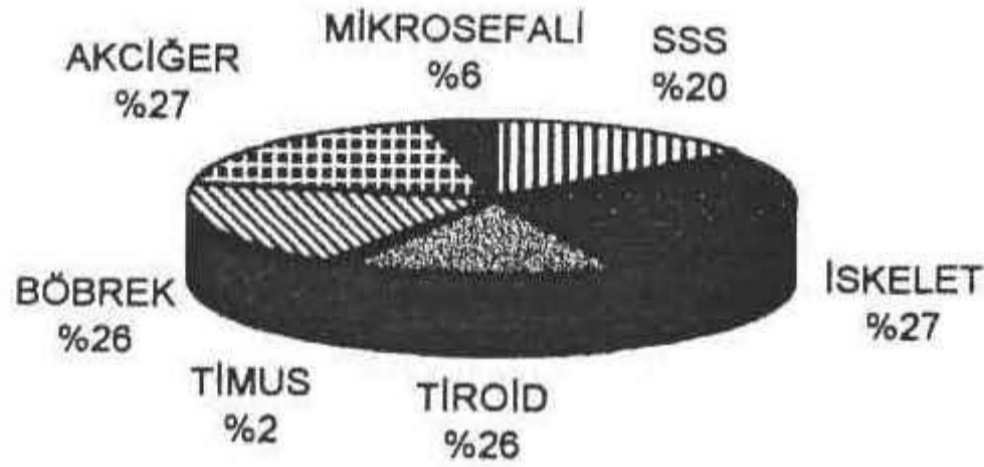
**İskelet Sistemi:** Tüm olguların 23'ünde iskelet yapısında gelişme geriliği, kemiklerde sayı ve şekil anomalisi saptandı. Bu olgulardan 9'unda SSS ile ilgili defekt vardı. Diğer tanımlar arasında, 3 mikrosefali olgusu, Potter sendromu, 2 EARS olgusu, kistik higroma, gerçek hermafroditizm, Roberts SC-Phocomelia sendromu, konjenital kalp hastalığı, İH, mikrotia da izlenen diabetik anne çocuğu, annede bilateral derin ven trombozu ve uterus korpusunda leiomyoma (fetusta bağırsaklar anüsten prolabe olmuştu) saptanan olgular vardı.

**Fetal stres bulguları:** Olgularımızın çoğunluğunda, zedelenmeye yol açan etkinin gücü ve süresine bağlı olarak, sürrenallerde, timus ve diğer lenfoid dokularda değişen derecelerde stres bulguları saptandı.

54 otopsi olgusunda ölüm nedenleri ve organ maturasyonlarının etkilenmesi Şekil 2, 3'de izlenmektedir.



Şekil 2. 54 otopsi olgusunda ölüm nedenlerinin dağılımı.



Şekil 3. 54 otopsi olgusunda organ maturasyonunun etkilenmesi.

## Tartışma

Organogenez olarak tanımlanan embriyonik dönemin sonunda temel organ sistemleri ortaya çıkar. Beyin, dişler ve dış genital organlar dışındaki yapıların morfolojik gelişimi 8. haftanın sonunda tamamlanır (2). Vücut gelişiminde ve farklılaşmada büyüme hormonundan çok insülin benzeri büyüme faktörü (ILGF-I), epidermal büyüme faktörü (EGF), aktivin, fibroblast büyüme faktörleri (FGF), transforming growth faktör- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) ve morfojen benzeri yanıt gösteren moleküller (steroid/tiroid/retinoik asit süperalesi) rol oynar. Bu faktörlerle ilgili gen mutasyonları çevresel etkenlerle birlikte bir çok sendromun oluşmasında rol oynarlar (3,4).

Fetusun enfeksiyon, kromozomal/genetik defekt ya da erken gebelik haftalarında ionize edici radyasyon, ilaç gibi dış etkenlerle zedelenmesi genetik olarak sahip olduğu büyüme potansiyelinin azalmasına neden olur. Plasental mosaizm, plasentanın erken ayrılması, yapısal anomalileri, tümörleri, enfeksiyonları, vazokonstriksiyon, annedeki vasküler ve sistemik hastalıklar, hipertansiyon, çoğul gebelikler ve fetusun hastalığı çevresel des-

teği azaltır. Annedeki diabet ve hiperglisemi ise gebelik ayına göre iri bebek doğmasına neden olur. Fetus, intrinsik büyüme potansiyelinin ve/veya çevresel desteğin çeşitli nedenlerle azalması sonucunda büyüme ve gelişmesini adaptasyon mekanizmaları ile sürdürmeye çalışır. Hipoksiye bağlı kalbin atım hacmi düşer sonuçta akciğer, karaciğer ve böbrek perfüzyonu azalır. Bu olaylar oligohidramnioza neden olur. Umbilikal damarlar ve aort yoluyla karotise giden kan akım hızının artırılması ile serebral kan akımı artar. Kan dolaşımındaki bu refleks değişiklik ekstrensek nedenlere bağlı intrauterin büyüme geriliğinde (İUBG) beyin korunmasını sağlar. Baş çevresi ve karın çevresi boyutları değişir. Zedelenmeler sonucunda oluşan endokrin yanıt sonucu dolaşan arginin-vasopressin'deki artış oligohidramniyu artırır. Dolaşan kanda katekolaminlerin artması glikojen kullanımındaki artış sonucunda karaciğer ve kas kitlesinin azalması ile sonuçlanır. Yağ depoları azalır. SSS ile olan adaptasyon mekanizmaları ile iskelet kası ve solunum hareketlerinin azaltılması sonucunda oksijen tüketiminin %17 oranında azaltılması olanaklıdır. Bu fetuslarda beyin relatif olarak büyükken karaciğer, akciğer ve timus normalden küçüktür. Bu tür gelişme geriliği asimetric gelişme geriliği olarak isimlendirilir. Konjenital rubella sonucunda oluşan gelişme geriliğinde ise tüm organlar orantılı olarak küçüktür. Organlardaki hücre sayısının azlığından kaynaklanan bu tür gelişme geriliği ise simetric gelişme geriliği olarak isimlendirilir (3,5). Vücudun ve organların büyüme patternlerinin araştırılması, zedeleyici ajanın fetusu etkilediği zamanın belirlenmesinde ve olayın akut ya da kronik oluşunun belirlenmesinde önem taşır (2,3,5).

İUBG fetusun doğum ağırlığının gebelik yaşına göre %10'un altında olması olarak tanımlanır. Yenidoğanların %4-8'inde büyüme %10'un altındadır. İUBG perinatal mortaliteyi 7 kez artırır. Ölü doğan bebeklerin %26'sı İUBG gösterir (5). Organ ağırlıklarının 2 SD'nin altında olması ise hipoplazi olarak değerlendirilmektedir. Şiddetli İUBG ise dismaturasyonla sonuçlanır (3,5). Bizim olgularımızdan 6'sında dismaturasyon saptandı. 1 olguda simetric gelişme geriliği vardı, 2 olguda ise ağırlığın maternal diabet nedeniyle normalin 2 SD üstünde olduğu izlendi.

Akciğer hipoplazisi sistematik olarak incelenen yenidoğan otopsilerinde %10 ile %15 oranında bulunur. Diafragma hernisi, böbrek anomalileri, omfalosel, iskelet anomalileri ya da amniyotik sıvı anomalileri gibi diğer doğumsal anomalilerin varlığında bu oran %50-%80'e çıkar. Akciğer gelişiminde gebeliğin 16. haftasından önceki erken gelişim evresinde karşılaşılan teratojenler, göğüs boşluğunu etkileyen mekanik faktörler, mezanşim-epitel etkileşimleri, büyüme faktörleri, hormonlar ve trizomi 8, 13, 18 gibi kromozom anomalilerinin önemli etkileri vardır (6,7). Çalışmamızda 20. gebelik haftasının üzerinde konjenital malformasyon ve NİH bulunan olgulardan 15'inde (otopsi yapılan olguların %27.77'si) akciğer hipoplazisi saptandı.

Böbreklerde oluşan malformasyonlar embriyonik gelişimin hangi safhasında teratojen ajanla karşılaşıldığını gösterebilir de, oluşan hasar bir sonraki gelişim evresini de etkileyebilir. Çeşitli kromozom, iskelet, göz, kulak, sinir sistemi, cilt ve bağ dokusu ve iç organları ilgilendiren anomaliler, multiple konjenital malformasyonlar, hamartomlar, endokrin ve metabolizma bozuklukları ile büyüme ve gelişme bozukluklarına eşlik eden 300'den fazla sendromda çeşitli üriner sistem anomalileri tanımlanmıştır. Böbreklerin agenezisi ile birlikte diğer organları ilgilendiren agenezislerin bulunduğu Potter sendromu embriyonik gelişimin 3-4. haftasında oluşurken, ürorektal anomalilerin 6. haftada, multistik, displastik ya da rudimenter böbrek oluşumunun (Potter'in Tip II kistik hastalığı) 8-9. haftada, Potter'in Tip I kistik hastalığının ise 14-15. haftada oluştuğu bilinmektedir. 20-22. haftada normal pelvikalisiel sistemle birlikte renal hipoplazi, çocukluk çağı polistik hastalığı, adult tip polistik hastalık, meduller kistik hastalığın gelişebileceği düşünülmektedir (8). Çalışmamızda ki olgulardan birisinde, Potter sendromlu bir olguda tek taraflı skapula hipoplazisi ile birlikte üriner sistemin agenezisi vardı. Roberts-SC Phocomelia sendromlu olgumuzda tek taraflı hipodisplastik böbrek saptandı. Bir fetusta akciğer hipoplazisi, kardiak atrofi ve hipoalbuminemi ile birlikte iki taraflı renal hipoplazi'nin NİH'a yol açtığı görüldü. Toksoplazmozisli bir olguda nefrotik sendrom ve simetrik gelişme geriliği olan bir bebekte +++ proteinüri saptandı. Böbrek maturasyonunun geri ya da ileri olduğu izlenen toplam

12 olguda bu sonuç intrauterin adaptasyon mekanizmalarının böbrek gelişimi üzerindeki etkilerine bağlandı.

Fetusta hipotalamus ve portal vasküler sistemin gelişmesini takiben otonom olarak hipotalamo-pituiter-tiroid aks gelişmektedir. Tiroid fonksiyonlarının hipotalamik-pituiter kontrolü insan fetal hayatının ilk yarısında matür hale gelmektedir (9-13). Çeşitli dokulardaki tiroid hormon reseptörleri farklı zamanlarda matür hale gelir (10,14). Tiroid hormonları nöronların çoğalmasını, göçünü, fonksiyonunu, sinaps gelişimini ve spesifik beyin bölgelerindeki myelinizasyonu düzenler. Tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler ya da tiroid hormonuna yanıtızlık hayat boyunca etkili olan önemli nörolojik sekellere sebep olur. Beyin gelişimi uzun zamanda gerçekleştiğinden belirli dönemlerdeki yetersiz tiroid hormon seviyesi kalıcı hasarlara yol açabilir. Embriyonun erken gelişme dönemlerinde, maternal kaynaklı tiroid hormonları gelişimi sağlar. Fetal tiroid fonksiyonları başladıktan sonra hem fetal, hem de maternal kaynaklı tiroid hormonları normal gelişim için gereklidir. Konjenital hipotiroidizmde annenin tiroksininin fetus beyni üzerine koruyucu etkisi vardır. Tiroksin ( $T_4$ ) plasentadan geçebilir. Beyinde 5'-deiodinaz ile  $T_4$ , 3,5,5' triiodotironine ( $T_3$ ) dönüşür.  $T_3$  ise reseptöre bağlanan esas formdur. Fetusun normal gelişimi için annenin tiroid fonksiyonlarının normal olması gereklidir (15-17). Annenin  $T_3$  ünün yeterli olması pek çok organ gelişimini korursa da beyin için faydalı olamaz. Ciddi iyot eksikliğinde ise annede  $T_3$  düzeyi normalden  $T_4$  düşüktür. Gelişen embriyonda ise belirgin  $T_3$  ve  $T_4$  eksikliği olur. Gebelik yaşı arttıkça hormon eksikliği daha da artar. Gebelik sırasında annede iyot eksikliği varsa annenin düşük olan  $T_4$  seviyesi fetusun beyni üzerine koruyucu etki gösteremez. Endemik kretenlerdeki SSS hasarı annedeki  $T_4$  düzeyinin düşüklüğü ile orantılı olarak artar. Annenin kontrol altına alınmayan hipertiroidisi de fetusta malformasyon riskini artırır. Metimazol ile ötiroid hale getirilen annelerde teratojen etkinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (17). Annede TSH reseptörlerini bloke eden antikörlerin bulunması konjenital hipotiroidiye sebep olabilir. Zıt olarak reseptör stimule eden otoantikörlerin plasentadan geçmesi de hipertiroidide yol açabilir (10). Endemik olmayan bölgelerde ise konjenital hipotiroidizmin en önemli sebebi tiroid bezinin anormal embriyogenezisidir. Bu gelişme bozukluğu aplazi, hipoplazi,

plazi, ektopi şeklinde olabilir. Tiroidteki gelişme bozukluğunun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte tek gen defektleri ve ailevi otoimmün faktörler rol oynayabilir. Olguların çoğu sporadik ve ailevi olmayan embriyolojik defektler sonucu olur. Kızlarda daha çok olduğu, mevsimlerle ilgisi de yayınlanmıştır. 20. gebelik haftasının üstünde doğan olgularımızdan 14'ünde tiroid maturasyonu 10.uncu gebelik haftasının altındaydı. Bu olgulardan 1'i ensefalosel, 1'i hidrosefali+ASD, 2'si EARS, 2'si mikrosefali, 1'i korangioma, 1'i Potter sendromu, 1'i maternal diabete bağlı malformasyonlu fetus, 1'i gastroşizis ile birlikte gerçek hermafroditizm, 1'i IH, 3'ü nonspesifik enfeksiyonla birlikte NİH tanısı aldı.

Fetusta normal kraniofasyal gelişim, germ tabakalarının oluşması, nöral plakta başlangıç baş planının oluşması ve nöromer ve onların deriveleri olan nöral krest hücreleri üzerinde düzenleyici rolü olan (homeobox) gen aktivitesi ile başın segmentasyonunun kontrolü sonucunda gerçekleşir. Nöral krest hücrelerinin göçünü izleyen indüksiyon, büyüme, programlı hücre ölümü gibi olaylar şeklindeki karşılıklı hücre etkileşimleri fetusta düzenli gelişim ve maturasyonu sağlar. Bu ilişkiler esas olarak büyüme faktörleri (FGF ve TGF $\alpha$ ) ve steroid/thyroid/retinoik asit süperalesi olarak isimlendirilen iki grup düzenleyici molekül ile gerçekleşmektedir. Fetusta beyin gelişimi ve kraniofasyal gelişim bu düzenleyici molekül ve genler yanısıra hipertermi, alkol alımı, sigara içme gibi ekstresek faktörler nedeni ile de etkilenebilir (1-4). Olgularımızdan 12'sinde SSS ile ilgili gelişimsel defekt vardı. 3 mikrosefalili olgudan birisinde otoliz nedeniyle esas neden bulunamadı. 2 olguda mikrosefali ile birlikte tiroid gelişimi de geri kalmıştı. Bu olgulardan birisinde tiroid ve hipofizde psammom cisimcikleri şeklinde kalsifikasyon vardı.

Tüm olgularımızın 23'ünde iskelet sisteminde gelişme geriliği, kemiklerde sayı ve şekil anomalisi saptandı. Bu

olgulardan 9'unda SSS ile ilgili defekt vardı. Diğer tanılar arasında, 3 mikrosefali olgusu, Potter sendromu, 2 EARS olgusu, kistik higroma, gerçek hermafroditizm, Roberts SC-Phocomelia sendromu, konjenital kalp hastalığı, IH, mikrotia da izlenen diabetik anne çocuğu, annede bilateral derin ven trombozu ve annede leiomyoma (fetusta bağırsaklar anüsten dışarı çıkmıştı) saptanan olgular vardı. Bu bulgular sendrom tanımlanan olgular dışında iskelet maturasyonunun da diğer organ maturasyonları ile birlikte eş zamanlı olarak durakladığını göstermekteydi.

Olgularımızın çoğunluğunda, zedelenmeye yol açan etkinin gücü ve süresine bağlı olarak, adrenallerde, timus ve diğer lenfoid dokularda değişen derecelerde stres bulguları saptandı. Çalışmamız sistematik otopsi incelemesinin, perinatal mortalite ve morbiditeye etki eden faktörlerin saptanmasında, problemlerimizin belirlenmesinde önemli katkısının olduğunu göstermektedir. Perinatal ölüm hızının gelişmiş ülkelerden yüksek olduğu ülkemizde fetal ölümlerin azaltılması ve sağlıklı bir kuşağın yetişmesi, ailelerin eğitimi ile gebelikte düzenli kontrol alışkanlığının kazandırılması ve erken prenatal tanı yöntemlerinin yaygınlaştırılması ile mümkün olabilir. Tiroid gelişiminin yetersiz olduğu olgularda, multidisipliner çalışma ile endemik iyot eksikliğinin rolünün araştırılması ve en azından bölgemizde iyotlu tuz kullanımının yaygınlaştırılması yenidoğan mortalite ve morbiditesinin azaltılmasında faydalı olabilir. Şüphesiz, gelişme geriliği bulunan fetuslarda intrauterin gelişim, başlangıçta büyüme faktörleri ve organ gelişimini etkileyebilen genetik kusurlar ve çevresel faktörlerle etkilenmektedir. Organlar, fetal intrinsik gücün azaldığı bu durumlarda çeşitli maturasyon safhalarında duraklamaktadır. Duraklama, çevresel faktörlere bağlı olarak çeşitli ağırlıkta olmakta, bazı olgularda gelecekteki yaşamı etkilerken, bazı olgularda da yaşam mümkün olmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Sadler TW. Medikal Embriyoloji. Başaklar AC çeviri ed. 7. Baskı. Ankara: Palme yayınları, 1996; 65-97.
2. Kalousek DK, Schauer GM. Developmental Pathology. In: Damjanov I, Linder J eds. Anderson's Pathology. Tenth edition. St. Louis: Mosby, 1996; 324-57.
3. Singer DB, Sung CJ, Wigglesworth JS. Fetal growth and maturation: with standarts for body and organ development. In Wigglesworth JS, Singer DB eds. Textbook of Perinatal Pathology. First edition. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1991; 11-49.

4. Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995; 6 : 368-422.
  5. Manning AF. Intrauterine growth retardation. Diagnosis, prognostication, and management based on ultrasound methods. In: Fleisher, Manning, Jeanty, Romero ed. *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. Fifth edition. Stamford: Appleton and Lange 1996; 517-37.
  6. Kuhn C, West WW, Craighead JE, Gibbs AR. Lungs. In: Damjanov I, Linder J ed. *Anderson's Pathology*. Tenth edition. St. Louis: Mosby, 1996; 1475-59.
  7. Nakamura Y. Pulmonary disorders in infants. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 347-59
  8. McCrory WW. Renal Structure and Development. In: Holliday M, Barrat TM, Vernier RL eds. *Pediatric Nephrology* . Second edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1987; 31-44.
  9. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am* 1991; 75: 121-50.
  10. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 16-31.
  11. Gallo V, Rabbia F, Petrino R, Riberi A, Marinone C, Langer M. Liver and thyroid gland. Physiopathologic and clinical relationships. *Recenti Prog Med* 1990; 81: 351-5.
  12. Morreala de Escobar G, Obregon MJ, Calvo R, Escobar del Rey F. Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and brain in fetal rats : the role of the maternal transfer of thyroxin. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 280S-285S.
  13. Morreala de Escobar G, Obregon MJ, Calvo R, Escobar del Rey F. Fetal and maternal thyroid hormones. *Horm Res* 1987; 26: 12-27.
  14. Bernal J, Rodriguez-Pena A, Iniguez MA, Ibarrola N, Munoz A. Influence of thyroid hormone on brain gene expression. *Acta Med Austriaca* 1992; 19 Suppl 1: 32-5.
  15. Porterfield SP, Hendry LB. Impact of PCBs on thyroid hormone directed brain development. *Toxicol Ind Health* 1998; 14: 103-20.
  16. Porterfield SP. Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 2:125-30.
  17. Mamotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the of spring. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 695-70.
- 
- Yazışma Adresi:**  
Yrd. Doç. Dr. Sare Kabukçuoğlu  
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı  
Eskişehir  
Tel: 0232 - 239 29 79 /45 38
-