



T. C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ERKEN 11 – 13+6(hafta –gün) GEBELİK HAFTASINDA
HEMOGLOBİNOPATİSİ OLAN GEBELERİN FETUSLARINDA
DUKTUS VENOSUS DOPPLER BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Atilla KARATEKE

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk ŞİLFELER

HATAY – 2013

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

ERKEN 11 – 13+6(hafta –gün) GEBELİK HAFTASINDA
HEMOGLOBİNOPATİSİ OLAN GEBELERİN FETUSLARINDA
DUKTUS VENOSUS DOPPLER BULGULARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Atilla KARATEKE
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk ŞİLFELER

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**ERKEN 11 – 13+6(hafta –gün) GEBELİK HAFTASINDA
HEMOGLOBİNOPATİSİ OLAN GEBELERİN FETUSLARINDA
DUKTUS VENOSUS DOPPLER BULGULARI**

Dr.Atila KARATEKE

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr. Ali ÖZCAN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk ŞİLFELER
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ
2. Yrd. Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN
3. Yrd. Doç. Dr. Kenan S. DOLAPÇIOĞLU
4. Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk ŞİLFELER
5. Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan ÖZÇİL.....

I. İÇİNDEKİLER

II. TABLOLAR LİSTESİ.....	vi
III. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
IV. KISALTMA VE SİMGELER.....	viii
V. TEŞEKKÜR.....	ix
VI. ÖZET	x
VII. ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Hemoglobinopatiler	4
2.1.1 Orak Hücre Anemisi Hastalığı.....	4
2.1.2 Orak Hücre Anemisi Taşıyıcılığı	6
2.1.3 Beta Talasemi Hastalığı.....	7
2.1.3.1 Beta Talasemi Major(BTM).....	7
2.1.3.2 Beta Talasemi İntermedia.....	10
2.1.3.3 Beta Talasemi Taşıyıcılığı(BTT).....	10
2.2 Birinci Trimester Ultrasonografi.....	11
2.2.1 Baş-Popo Mesafesi (CRL).....	11
2.2.2 Duktus Venosus (DV).....	11
2.2.2.1 Akım Eğrileri ve Endeksleri.....	13
2.3. Prenatal Tanı Yöntemleri.....	14
2.3.1 CVS (Chorionic villus sampling)	14
2.3.2 AS (Amniosentez)	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Hasta Seçimi	16
3.2 Çalışmaya Alınmama Kriterleri	16

3.3 Ultrasonografik Değerlendirme.....	17
3.4 İstatiksel İncelemeler	17
4. BULGULAR	18
4.1 Demografik Özellikler	18
4.2 İnvaziv Testler	19
4.3 Duktus Venosus Doppler Bulguları.....	20
4.4 CVS Sonuçları.....	22
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ.....	27
7. KAYNAKLAR	28
8.ÖZGEÇMİŞ.....	32

II. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri	3
Tablo 2: Gebe Hb değerleri.....	10
Tablo 3: Duktus venosus doppler index değerleri.....	14
Tablo 4: Duktus venosus doppler incelemesinde saptanan ters ‘a’ dalgası sayısı	40
Tablo 5: CVS sonuçları	40

III. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Fetus Nötral Pozisyundayken CRL Ölçümü	22
Şekil 2: Umbikal Venin, Duktus Venosusa Boşalışı (Aliasing Fenomeni)	25
Şekil 3: Normal Bir Trifazik Duktus Venosus Dalga Formu ve Ters A dalgası.....	25

KISALTMA VE SİMGELER

CRL	Baş-Popo Mesafesi
DV	Duktus Venosus
DVD	Duktus Venosus Doppleri
FMF	Fetal Medicine Foundation
HT	Hipertansiyon
DM	Diabetes Mellitus
TGK	Tekrarlayan Gebelik Kaybı
IUGR	İntrauterine Gelişme Geriliği
Vmax	Ventriküler sistol sırasındaki Maksimal Akım Hızı
Vmin	Ventriküler sistol sırasındaki Minimal Akım Hızı
PI	Pulsatilite İndeksi
RI	Rezistans İndeksi
HR	Kalp Atım Hızı
USG	Ultrasonografi
S/D	Sistol / Diastol
CVS	Chorionic Villus Sampling
USG	Ultrasonografi
BTM	Beta Talasemi Major
BTİ	Beta Talasemi İntermedia
BTT	Beta Talasemi Taşıyıcılığı
SCA	Orak hücre anemisi
Hb	Hemoglobin

V. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, sabır, hoşgörü ve ilgilerini hiç esirgemeyen; sayın bölüm başkanımız Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi, sayın hocalarım Yrd. Doç. Dr. Arif Güngören, Yrd. Doç. Dr. Kenan S. Dolapçioğlu, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Güler Okyay, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan Özçil, Yrd. Doç. Dr. Raziye Keskin Kurt ve Yrd. Doç. Dr. Oya Soylu Karapınar'a;

Aramızda kısa bir süre de olsa bulunup daha sonradan ayrılan ve ufkumuzun açılmasına önderlik eden sayın hocam Prof. Dr. Ali Baloğlu ve Doç. Dr. Erdoğan Aslan'a;

Tezimin seçilmesi ve hazırlanmasında bana yol gösteren, asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da her zaman yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, özverilerini benden esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği geçen, her zaman örnek aldığım aynı zamanda 'ablam' diyeceğim tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk Şilfeler'e;

Birlikte çalışmaktan onur, gurur ve mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma özellikle de Dr. Selin Taş Tertemiz'e ve Dr. Burak Ün'e;

Birlikte ekip çalışmasından mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm hemşirelerine özellikle de Özlem Albayrak, Serap Uyanık ve personeline;

Tüm hayatım boyunca arkamda bir duvar gibi duran ve desteklerini, sevgilerini ve ilgilerini hiç esirgemeyen sevgili anneme, babama ve aileme;

Her daim benden desteğini ve ilgisini esirgemeyen sevgili eşim HACER PAKSOY KARATEKE'ye sonsuz teşekkürler...

Dr. Atilla KARATEKE

VI. ÖZET

Amac: Bulduğumuz Akdeniz yöresinin en sık görülen hastalığı olan hemoglobinopatiler, hastada gebelik durumunda daha yakından takip edilmesi gereken bir hastalık grubudur. Çalışmamızda hemoglobinopatisi olan gebelerin, anemiden dolayı herhangi bir fetal etkilenme olup olmadığını araştırmak amacıyla 11 – 13+6(hafta –gün) gebe popülasyonunda, duktus venosus doppler değerlendirilmesi ve gebelik sonuçlarına etkisini incelemek istedik.

Yöntem: Hastanemiz obstetri polikliniğinde değerlendirilen, hemoglobinopatisi olan 100 gebe ve kontrol grubu olarak da herhangi bir hematojen hastalığı olmayan, eritrositleri normal olarak değerlendirilen sağlıklı olan 100 gebe olmak üzere toplamda 200 gebe çalışmaya alınmıştır. 200 gebenin tamamına ultrasonografi (USG) yapıldı ve duktus venosus doppler(DVD) akımları incelendi. . Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hemoglobinopatisi olan grupta hemoglobin(hb) ortalama 10.19 ± 0.90 olarak bulundu. İki grup arasında hb değerleri bakımından anlamlı fark bulundu. Doppler parametrelerinden Vmax, Vmin, S/D ve ters ‘a’ dalgası ile hemoglobinopatili fetuslar arasında anlamlı ilişki saptandı. Vmax, Vmin, ve S/D parametreleri hemoglobinopatili grupta daha yüksek bulundu(sırasıyla ortalama değerler, $31,3 \pm 1.66$, $8,90 \pm 0.81$, $2,97 \pm 0.49$). Özellikle orak hücre anemili fetuslarda ters ‘a’ dalgası, fetusların tamamında saptandı. PI, RI, HR açısından ise gruplar arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Sonuçlar: Duktus venosus doppleri hemoglobinopatili fetusun tanısında ve prognozunda yardımcı olabilecek bir non-invaziv yöntemdir. İleriki yıllarda kullanımını artması beklenen doppler uygulamasının tanı koymanın ötesinde daha çok prognozu öngörmede kullanılması beklenmektedir.

Anahtar sözcükler: Hemoglobinopati, Duktus Venosus Doppler, Ultrasonografi

VII. ABSTRACT

Background and Aim: Hemoglobinopathies in our mediterranean region is the most common disease, are a group of disorders that needs to follow more closely in case of pregnancy. In our study pregnant women with hemoglobinopathies, we wanted to investigate the evaluation of the ductus venosus doppler and effects on the pregnancy outcomes, in population of 11- 13+6 (week - day)pregnant women to investigate any fetal influence due to the fetal anemia

Methods: In our obstetrics outclinic, total 200 pregnant women who admitted to for pregnancy examination with 100 pregnant women with hemoglobinopathies and 100 healthy pregnant women were included to our study. Ultrasonography (USG) was performed to 200 pregnant women and the ductus venosus doppler (DVD) flows were evaluated. The results were statistically analyzed.

Results: Hemoglobin was found average 10.19 ± 0.90 in the group of hemoglobinopathies. In terms of hb values between the two groups were significantly different. There was significantly relationship between Vmax, Vmin, S/D and reverse 'a' wave with fetuses with hemoglobinopathies. Vmax, Vmin and S/D parameters were higher in the group of hemoglobinopathies (respectively mean value, $31,3 \pm 1.66$, $8,90 \pm 0.81$, $2,97 \pm 0.49$). Reverse 'a' wave was detected especially in all fetuses with sickle cell anemia. There was no significantly relationship between the groups in terms of PI, RI and HR.

Conclusion: Ductus venosus doppler is a non-invasive method that may help for the diagnosis and prognosis fetus with hemoglobinopaties. In the coming years, application of doppler is expected to use for predicting the prognosis more than diagnosis

Key words: Hemoglobinopathies, Ductus venosus doppler, Ultrasonography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemoglobinopatiler, günümüzün önemli hastalık gruplarından birisidir. Eski çağlarda; özellikle Akdeniz, Afrika, Güney Asya ve Ortadoğu'da yenidoğan çocuklarda ilerleyen aylarda ağrılı krizler, tekrarlayan enfeksiyonlar ve ani ölümler sık görülürmüş. Son yıllardaki bilimsel gelişim ve beraberinde gelen teknik ilerlemeler, bu tür ölümlerin nedenini ortaya koymada başarılı olmuştur. Hemoglobinopatiler denen hastalık grubu bu tür ölümlerin ve hastalıkların nedeni olarak gösterilmiştir (1).

Hemoglobinopatiler, özellikle yukarıda saydığımız bölgelerde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle daha çok görülmektedir. Akraba evliliğinin sık olduğu yerlerde görülmesi bize etyolojide kalıtsal geçişin etkili olduğunu göstermektedir. Hemoglobinopatilerin tanısı, günümüz modern tıbbın ilerlemesiyle daha erken konulabilmekte ve böylece tedavisi ona göre yapılmaktadır. Hemoglobinopatisi olan çiftler, gebelik durumunda uygun gebelik haftasında kadın doğum uzmanına başvurursa, yapılacak uygun testlerle fetus hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olabilirler. Günümüzde fetusa yönelik tanı koymak için yapılan testler daha çok girişimseldir. Girişimsel testler, fetus hakkında kesin bilgi vermekle birlikte bu tür girişimsel işlemlerin de kendine özgü komplikasyonları bulunmaktadır. Son yıllarda gelişen teknolojiyle beraber gebelere uygulanan ultrasonografide kullanılan parametreler, fetus hakkında az da olsa ileriye yönelik bilgi verebilir. Özellikle son on yılda kullanımı artan duktus venosus doppler(DVD) parametresi fetusa geçen kan akımı hakkında yeterli bilgi vermekle birlikte, fetusun gelişimi açısından da yeterli bilgi verdiğini söyleyebiliriz.

Hemoglobinopatisi olan gebelerde genellikle anemi mevcuttur. Gebelikte fizyolojik bir anemi zaten mevcutken, hemoglobinopati mevcudiyeti dolayısıyla aneminin derinliği artar. Anemisi olan insanlarda periferdeki hücrelerin yeterli kan akımı alabilmesi için vücut kendi damarlarından geçen kan akımı hızını artırır. Bu artışlar, USG'de doppler indexlerine farklı şekilde yansıyabilmektedir.

Hemoglobinopatisi olan gebelerde, hem gebeliğin verdiği, hem de hemoglobinopatiden dolayı oluşmuş anemi durumlarında fetusa geçen kan akım hızı da farklı olabilmektedir. Kan akım hızı farklılığını tespit edebilmek için yapılacak USG'de en iyi duktus venosusdan faydanılabilir. Tecrübeli bir kadın doğum uzmanının yapacağı duktus venosus doppler çalışması bize fetusun geleceği hakkında yeterli bilgi verebilir.

Bizim çalışmamız, hemoglobinopatisi olan gebelerle normal gebeleri karşılaştırarak fetuslar arasında duktus venosus doppler indexleri açısından farklılığı tespit etmek için yapılmıştır. Bu çalışmada fetusların hemoglobinopatiden dolayı etkilenip etkilenmediğini saptamak, prognozu hakkında bilgi alabilmek ve ngorebilmek ve gerektiği durumlarda riskli gebelik gruplarını belirlemek amacıyla DVD uygulaması yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HEMOGLOBİNOPATİLER

2.1.1 Orak Hücre Anemi Hastalığı

Nokta mutasyonlar sonucu, normal hemoglobinin(Hb) beta zincirinin 6. sırasındaki glutamik asit yerine valin gelmesiyle oluşan bir hastalıktır. Aminoasit dizilişindeki bu değişiklik sonucu oluşan gen hemoglobin, HbS olarak adlandırılır. HbS geni primer olarak Afrika, Hindistan, Türkiye, Güney İtalya, Yunanistan, Ortadoğu, Kuzey ve Güney Amerika zencilerinde sık görülmektedir. Ülkemizde yaşayan Eti Türklerinde insidansın %13.6 – 16.8 olduğu bildirilmiştir (1) . Hastalık homozigotlarda orak hücreli anemi, heterozigotlarda orak hücre taşıyıcı olarak belirir. Taşıyıcılar Plazmodium Falciparum enfeksiyonuna karşı bir miktar koruma sağlar. Ancak ne yazık ki homozigot hastalarda kronik hemolitik anemi oluşur ve vazookluzif krizler nedeniyle hastalar kaybedilebilirler (2).

HB-S, karakteristik olarak bazı durumlarda sıvı özelliğini kaybederek uzun mikrotübüler taktoid adı verilen yapılar oluştururlar. Bu alyuvarlar taktoidler nedeniyle uzun bir fleksil hal alırlar ve hafifçe eğilirler. Bu görünümleri nedeniyle orağa benzediklerinden orak hücreli anemi ismini almışlardır. Sadece deoksijene HbS taktoid oluşturur. Hücrede HbS ne kadar çoksa taktoid oluşumuna eğilim de o kadar fazla olur. Bu nedenle Hbs düzeyi %100 olan hastalarda eritrositler her an oraklaşmaya eğilimlidir. Heterozigotlarda bu oran %30-40 oranındadır. Taşıyıcılarda fizyolojik olmayan dehidratasyon gibi durumların oluşmasıyla oraklaşma görülür. HbS bir beta zinciri mutasyonudur. Bu nedenle 6 aydan önce klinikte kendini göstermez. Bu döneme kadar HbF nedeniyle oranı düşüktür ($HbF = \alpha_2\gamma_2$) (2).

Orak hücreli anemi, yaşamın erken döneminde ortaya çıkan ağır bir hemolitik anemi, kemik iliği, dalak, böbrek ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile seyreden bir

vazookluziv hastalıktır. Çocuklardaki ilk yakınmalar olan tekrarlayıcı ağrılı krizler, araya giren hastalıklarla ilişkili olabilen veya olmayan derin yerleşimli kemik ve eklem ağrıları şeklindedir. Sıklaşmaları durumunda yıkıcı etkileri olabilen bu ağrı atakları hastaların mağdur durumuna gelmesine ve ağrı kesicilere bağımlı olmalarına neden olabilirler. Organ hasarları erken çocukluk döneminde başlar. Sonunda organın işlevini tamamen yitirmesine yol açan enfarktüsler, yaşamın ilk 10 yılında ortaya çıkarlar. Hastalığın başlıca hedeflerinden birisi böbrek medullasıdır. Böbrekler değişmez bir şekilde idrarı konsantre edebilme yeteneğini kaybederler ve hastalarda makroskopik hematüri atakları ortaya çıkabilir. Orak hücreli anemi hastalarında serebrovasküler tromboz veya ağır sepsise bağlı ölüm riski de söz konusudur. Dalak işlevinin kaybı ve kemik iliği ile, kemiklerdeki tekrarlayan enfarktüsler Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza ve Salmonella enfeksiyonlarına zemin hazırlar (2).

Tekrarlayan vazookluziv krizler geçiren erişkin orak hücreli anemi hastalarında önemli kemik ve eklem hastalığı(femur ve humerus başının aseptik nekrozu, kas erimesi ve başlıca eklemlerde fleksiyon kontraktürü) gelişebilir. Bu bireylerde akciğer damarlarındaki hasarlanma yaşamın ikinci veya üçüncü 10 yılında pulmoner hipertansiyona, kalp yetersizliğine ve ölüme neden olabilir. Hastalarda uzun süreli transfüzyon tedavisi uygulanıyorsa, krizler (ilerleyici demir yüklenmesi riski olmakla birlikte) önlenebilir (2).

Özetle orak hücreli anemi hastalığının kliniği, hemolitik anemiye ve vazookluzif krizlere göre ikiye ayrılır. Ağır hemolitik anemiye bağlı olarak anemi, sarılık, kolelitiazis, aplastik anemi ve hemolitik krizler görülürken, vazookluzif krizlere bağlı olarak da daktilit, sekestrasyon krizi, otosplenektomi, ayak ülserleri, priapizm ve renal medullar nekroz görülür (2).

Anemi normokrom ve normositerdir. Hafif veya ağır formlarda karşımıza çıkabilir. Retikülositoz, nötrofili, hafif trombositoz görülebilir. Periferik yaymada orak hücreler, artmış polikromazi, normoblastlar, hiposplenizm varsa Howell-Jolly cisimcikleri vardır. Eritrosit sedimentasyon hızı azalmıştır. Ürat seviyesi yükselmiştir (3). Tanı hemoglobin elektroforezi ile konur (2).

Tedavisinde krizler esnasında krizlerde eritrosit transfüzyonu hayat kurtarıcıdır. Hemoglobinin 9-10 g/L'nin üzerine çıkarılmalıdır (4). Kardiyorespiratuvar distres varsa parsiyel kan değişimi gerekebilir. Bakteriyel sepsis ve menenjit akılda tutulmalı ve 5 yaşın altında fatal seyredebileceği unutulmamalıdır. Hastalara 3-4 aydan sonra oral penisilin profilaksisi, 2 yaşında pnömokok aşısı, 4 yaşında rapeli ve rutin aşı programına uygun konjuge hemofilus influenza aşısı uygulanmalıdır (5). Aile uyarılmalı, ateşlenme, gastroenterit gibi bulgular varlığında hemen hekime başvurmaları sağlanmalıdır. Ağrılı krizlerde hidrasyon ve transfüzyon desteği yanında ağrı kesiciler kullanılmalıdır. Amaç HbS düzeyini %40'ın altına indirmektir (6). Sık transfüzyon alan hastalarda hemosideroza dikkat edilmelidir. Bacak ülserlerinde çinko desteğinin faydalı olduğu bildirilmiştir (7). Çok ağır hastalarda kemik iliği nakli uygulanabilir. Fetal hemoglobin düzeyini arttırarak HbS oranını azaltan hidroksiüre, eritropoetin, bütirik asit analogları deneme safhasındadır (2).

2.1.2 Orak Hücreli Anemi Taşıyıcılığı

Orak hücre anemi taşıyıcılığı, hemoglobin S formunun heterozigot olanıdır. Anemi ve klinik hastalığa yol açmaz. Çok sık görülen bir genetik anomalisi olan orak hücre anemili taşıyıcılığı, siyahi Amerikalıların %7-8 inde saptanır. Bazı Afrika ülkelerinde orak hücre taşıyıcılığı sıklığı daha da fazla olabilir ve talasemi ile birleşik bir heterozigot formu ortaya çıkma olasılığı giderek artar. Bu durumun sıtma insidansının yüksek olduğu yerlerde orak hücre hemoglobininin sağladığı bir sağkalım avantajını yansıttığı düşünülmektedir. B-globin zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asitin yerini valine bıraktığı aynı mutasyonu Afrika'nın 4 farklı yöresinden köken alması hemoglobin S'nin üstlendiği koruyucu rolün daha ileri bir göstergesidir (8).

Tek bir orak hücre geninin kalıtsal aktarımı bireylerin genel sağlığını etkilemez. Yaşam süresi normaldir, ağrılı krizler ve organ hasarı meydana gelmez. Orak hücre taşıyıcılığı ile ilişkili tek anomali, hastaların yaklaşık %3'ünde kendi kendisini sınırlayan ağrısız bir hematürinin meydana gelmesidir. Ağır egzersiz ve

dehidratasyon veya oksijen basıncının çok düşük olduğu yerlerde bulunulması gibi nedenlerle orak hücre krizlerinin ve ani ölümlerin meydana geldiğini ifade eden az sayıda bildirim vardır (1).

2.1.3 Beta Talasemiler

Talasemi, ilk defa 1925’de hayatlarının ilk yıllarında derin anemi ve splenomegali gelişen bebekleri tanımlayan pediatrist Thomas Cooley tarafından tarif edilmiştir. Daha sonra benzer vakaların görülmesi üzerine bu herediter hemolitik anemiye Van Jaksch anemisi, splenik anemi, eritroblastozis, Akdeniz anemisi adları verilmiştir. 1936’da George Whipple ve Lesley Bradford inceledikleri vakaların Akdeniz civarı ülkelerden geldiğini saptadıkları hastalara Yunanca deniz(thalassa = Akdeniz, eski Yunanca) anlamına gelen “thalassemia” adını vermişlerdir. Daha sonra bu hastaların yalnız Akdeniz ülkeleri toplumlarında olmadığını diğer toplumlarda da bulunduğu tesbit edilmiştir (8).

Talasemi dünyada en sık görülen genetik hastalık olarak öngörülmektedir (yaklaşık 150 milyon). Oldukça yüksek sıklıkta olup Akdenizden orta Asya’ya, Hindistan’a, Burma ve güneydoğu Asya’ya kadar yayılmıştır.

Hemoglobini oluşturan beta globin zincirlerinin yapısında veya sayısında tam veya kısmi eksiklik görülürse B talasemi hastalığı ortaya çıkar. B globin zincirinde tek taraflı eksiklik varsa beta talasemi taşıyıcılığı(BTT) ortaya çıkarken, iki zincirde de eksiklik olursa beta talasemi major(BTM) hastalığı ortaya çıkar. Bunun yanında globin zincirin ikisinde de mutasyonlar oluşup eğer klinik olarak BTM gibi ağır tablo ortaya çıkmazsa beta talasemi intermedia(BTİ) adlı hastalık görülür.

2.1.3.1 Beta Talasemi Major(BTM)

Beta talasemi majör, beta talaseminin en ağır kliniğini gösteren tipidir. Kliniğin ağırlığı moleküler bozukluğun derecesine, yani mutasyona bağlıdır. Klinik bulgular hayatın ilk yılı içerisinde görülür. Bebekler doğumda HbF’in

yüksekliğinden dolayı sağlıklıdır. Gamma zincir yapımı hayatın ilk 4-6 ayı içinde hızlı bir şekilde azalır ve bu zaman süresinde bebeklerde giderek ağırlaşan anemi gelişir. Anemi ile birlikte sarılık, splenomegali ve hafif hepatomegali de mevcuttur. Bebekler büyüdükçe Cooley anemisinin tipik görünümünü alır. Çocuklarda gelişme geriliği, maksiler bölge kemiklerinde hipertrofi ve frontal kemiklerde çıkıntı ile yüz özel bir görünüm alır. Buna eskiden mongoloid görünüm denirdi. Humerus ve femur gibi uzun kemiklerin epifizindeki çizgilerin erken birleşmesi sonucu kemikler kısalır. Ekstremitelerin uzun ve küçük kemiklerinde korteksin incilmesi ve osteoporoz görülmesi aşıkardır. Sonuç olarak patolojik kırıklar görülür. Osteopeni, kompresyon kırıklarına neden olan osteoporoz ve vertebraların trabekülasyonu, düzenli transfüzyon uygulanan ve demir şelasyonu yapılan hastalarda bile görülebilen ciddi komplikasyonlardır. Deri safra pigmentleri ve demir birikiminden dolayı (hemokromatozisten) dolayı kirli sarı renktedir (9). Ateş, kilo kaybı, hiperürisemi hipermetabolik duruma bağlı olarak gözlenebilmektedir. Özellikle çocuklarda enfeksiyona yatkınlık ölüme neden olabilmektedir. Artmış eritroid aktiviteye bağlı olarak folik asit eksikliği sıklıkla görülür. Maksiler kemik deformitelerine bağlı olarak diş problemleri ile ısırma ve çiğneme bozuklukları gelişir. Ekstramedüller hematopoetik kitlelerin lokalizasyonlarına bağlı olarak nörolojik bulgular görülebilmektedir. Epistaksis ve hemostatik diğer problemler karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak gelişir ve daha çok koagülasyon faktörleri sentez bozukluğu sonucu oluşur. Hemoglobin yıkım ürünlerinin renal tübüllerde birikimine bağlı olarak oluşan renal tübüler dilatasyona bağlı böbreklerde büyüme, orta derecede proteinüri ve mikroskobik hematüri, interstiyel nefrit demir depolanmasına bağlı olarak meydana gelmektedir. Böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı hiponatremik ve hipokloremik alkaloz da gelişebilmektedir. Erişkin hasta grubunda safra taşları, kolesistit ve diyare oluşabilir. Bu oran talasemi majör hastalarında % 2,3-76 arasında olduğu bilinmektedir (9).

Talasemi hastalarında ayrıca boy kısalığı, puberte gecikmesi ve hipogonadizm ile seksüel fonksiyon bozukluğu, diyabet, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm görülebilmektedir. Klinik seyir çok değişik olmasına rağmen beta talasemi majörlü olgular bebeklikten itibaren periyodik olarak eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Dalağın tedricen büyümesi ile gelişen

hipersplenizm aneminin derinleşmesine neden olur. Tüm olgularda hemokromatozis kaçınılmaz bir bulgudur. Miyokarda demir birikmesinden dolayı oluşan kalp yetmezliği 10-20 yaş civarında ortaya çıkar. Ölümün % 70'i demir fazlalığının yol açtığı kardiyak dekompanseasyona bağlıdır (10). Onbeşli yaşlarda ventriküller ekstrasistoller ortaya çıkar ve sıklığı giderek artar. Demir birikimi önlenmedikçe, kalp yetersizliği kardiyak belirtilerin başlangıcından itibaren 2-3 yıl içinde gelişir.

Anemi çok ağır ve hipokrom mikrositer tiptedir. Periferik kan yaymasında eritrosit değişiklikleri çok belirgindir. Ağır hipokromi ve mikrositoza ek olarak poikilositoz, anizositoz ve target hücreleri mevcuttur. Ayrıca çok sayıda çekirdekli eritrositler (normoblast) görülür. Transfüzyon yapılmazsa Hb düzeyi 5g/dl'nin altındadır. Serum demiri yüksek, demir bağlama kapasitesi azalmıştır. Hemoliz nedeniyle indirekt bilirubin ve yetersiz eritropoezin belirtisi olarak LDH yüksektir. Hb Elektroforezinde %50-90 HbF görülmesi tanı koydurucudur. HbA2 %7'ye kadar yükselebilir. HbA2 normal düzeyde bile olsa HbA'ya oranı çok artmıştır (11).

Tedavide eritrosit süspansiyonu transfüzyonu hemoglobin seviyesini 10 g/dl'nin üzerinde tutmak içindir. Bu transfüzyonun belirgin klinik yararı normal aktivite sağlanması ve progresif olarak kemik iliği genişlemesini önlemesidir. Transfüzyonlar her 4-5 haftada bir gereklidir. Hemosiderozis uzamış transfüzyon tedavisinin istenmeyen ve fatal neticesidir. Çünkü her 200 ml eritrosit süspansiyonunda 200 mg demir vardır ve fizyolojik olarak atılamaz. Demir, demir bağlayan ajanlarla, özellikle desferoksamine ile düşürülebilir. Splenektomi organın boyutu veya sekonder hipersplenizm sebebi ile sıklıkla gerekir. Ama esas hematolojik hastalık üzerine etkili değildir. Pnömonokok aşısı ile immunizasyon endikedir ve profilaktik olarak penisilin tedavisi bazı uzmanlar tarafından önerilmektedir. Kemik iliği transplantasyonu klasik kemik iliği, periferik kandan kök hücre nakli ve kordon kanından kök hücre nakli şeklinde olabilir (12,13). Anormal beta globin geni tedavisi halen aktif olarak araştırılmaktadır (11). Intrauterin transplantasyon deneme aşamasındadır (14).

2.1.3.2 Beta Talasemi İntermedia(BTİ)

Kan transfüzyon gereksinimi olmaksızın, Hb düzeyinin 7 gr/dl veya üzerinde tutabilen hastalara talasemi intermedia denir. Aneminin derecesi hipersplenizm, enfeksiyon varlığı veya folat eksikliği gibi nedenlerle ağırlaşmakta ve çok değişkenlik göstermektedir. Genellikle kan transfüzyon gereksinimi yoktur. Parvovirus veya diğer enfeksiyonlara bağlı aplastik krizler olabilmekte ve buna bağlı olarak da hayatı tehdit eden anemi görülebilmektedir.

Talasemi intermedia hastalarının bazıları normal büyüme, gelişme ve seksüel maturasyon göstererek erişkin yaşa kadar ulaştıkları halde bazı BTİ'li hastalarda kardiyomegali, osteoporoz, kırıklar, artrit, splenomegali ve hipersplenizm gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar talasemi majordaki gibi Hb seviyesini normal düzeylerde idame ettirip endojen eritropoezi suprese edecek şekilde transfüzyon programları ile önlenmektedir. Periferik kan bulguları ve eritrosit indeksleri beta talasemi majorde olduğu gibidir. Ancak Hb elektroforezinde HbA, HbF ve HbA2 seviyeleri değişkenlik göstermektedir (8).

2.1.3.3 Beta Talasemi Taşıyıcılığı(BTT)

Talaseminin heterozigot formu olup herhangi bir klinik tabloya yol açmaz. Globin zincirinin bir tanesi sağlamdır. Periferik kan yaymalarında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target cell ve bazofilik stipling olabilir (8). Hb elektroforezi vakaların %90'ından fazlasında HbA2'nin %3.4'ten %7'ye kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur. Tedavide ek bir şey yapmaya gerek yoktur. Sadece folik asit desteği yapılabilir. Ayrıca BTT'li çiftlere prekonsepsiyonel genetik danışmanlık önerilmesi gerekir (8).

2.2 BİRİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİ

2.2.1 Baş-popo mesafesi (CRL)

11 – 13+6(hafta –gün) gebelik haftalarında, mid-sagittal düzlemde fetus nötral pozisyondayken, baş ile popo arası mesafe ölçülerek CRL değerlendirilmesi yapılır (şekil 1). Fetusta büyüme geriliğinin varlığı, son adet tarihine (SAT) göre beklenen ve CRL ölçümüne göre tespit edilen gebelik haftalarının karşılaştırılmasıyla araştırılabilir.



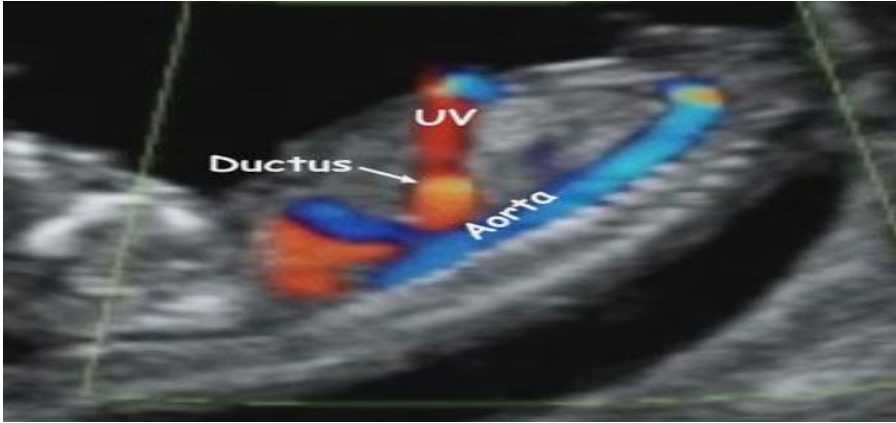
Şekil 1: Nötral pozisyondayken fetusun CRL ölçümü (FMF 2004)

2.2.2 Duktus Venosus (DV)

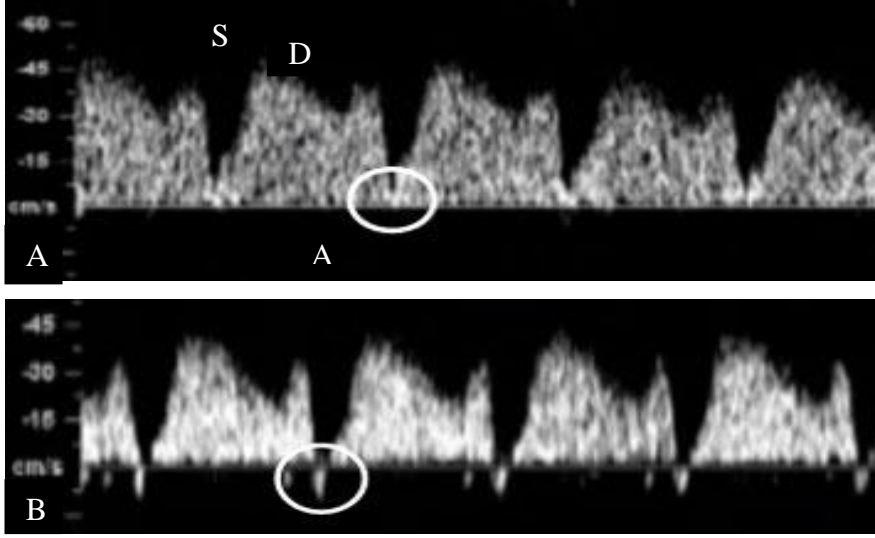
Duktus venosusu, umbilikal venden gelen oksijenden zengin kanın kalbe ulaşmasını, foramen ovale yoluyla sol atriuma geçtikten sonra koroner ve serebral dolaşıma gitmesini sağlayan özel bir şant olarak tanımlayabiliriz. Tüm prekardial venler arasında fetal myokardial hemodinami ve fonksiyonu hakkında en iyi ve en güvenilir, kolay tekrarlanabilir doppler akım spektrumlarını veren duktus venosustur (15). Diğer venler ile karşılaştırıldığında DV'nin en önemli özelliği tanı koydurucu potansiyele sahip olan tek ven olmasıdır. Kapiller sistem ile diğer venler bağlantıda iken, DV tek geniş ven olan Umbilikal ven (UV) ile bağlantılıdır.

Fetusun dorsoposterior pozisyonda olduğu durumda, doppler sinyallerinin en hızlı ve en kolay tespit edildiği saptandığı bilinmektedir. Venöz damar sistemi hakkında hızlı bir görselliğin ve adaptasyonun sağlanabilmesi için, ilk önce v.umblikalisin intrahepatik akım yolunun saptanması gereklidir. Optimal ayarlama ya fetal abdomenin eğik transversal kesitinde ya da median sagittal düzlemde yapılmaktadır (16,17). Duktus venosusun başlangıcı, intrahepatik v.umblikalisin uzantısında saptanmaktadır. Seyri boyunca huni şeklinde bir genişleme ile maksimal uzunluğu 20 mm olarak saptanmaktadır ve çapı nadiren 2mm'yi aşmaktadır (17).

V.umblikalis ile duktus venosus arasındaki kan akım hızları belirgin olarak renk kodlaması yardımı ile ortaya konmaktadır. Duktus venosus, içindeki 3-4 kat hızlı kan akım hızları ile 'Aliasing etkisi' (Şekil-2) olarak da bilinen renk dönüşümüne neden olmaktadır. Direkt olarak duktus venosusun başlangıç noktasına (renk dönüşümünün olduğu nokta), akım sinyallerinin kaydı için doppler penceresi (sample volume) yerleştirilir (16,18). Doppler penceresi bu sırada sadece damarı kaplayıcı şekilde tutulmalı, aksi halde yakın komşuluktaki v.umblikalis ve hepatik venlere ve ait akımlar artefaktlara neden olmaktadır. Duktus venosusun akım hızı, huni şeklindeki yapısı nedeniyle başlangıç noktasında bitiş noktasına göre daha yüksektir. Optimal bir akım eğrisinin tespit edilebilmesi için doppler açısının 30 derecenin altında tutulması önerilmektedir (19).



Şekil 2 : Fetal abdominal median sagittal keside Umblikal venin, Duktus venosusa(sarı) boşalışı. Renk değişimi (Aliasing fenomeni) buradaki en yüksek hızlı bölgeyi yansıtmaktadır.



Şekil:3 (A) Normal bir trifazik duktus venosus dalga formu. (B) Ters A dalgası izlenmekte

2.2.2.1 Akım Eğrileri ve Endeksleri

Doppler sonografi tecrübesi yeterli olan klinisyenler, olguların % 94'ünde duktus venosusa ait doppler sinyallerini net olarak ortaya koyabilmektedir (16). Duktus venosusun normal doppler akım eğrisi kalp siklusu sırasında devamlı trifazik bir ileri akım göstermektedir. Venöz sistemdeki en hızlı akım olarak duktus venosustaki akım hızları bilinmektedir ve duktus venosus 'streamlining effect'den sorumlu tutulmaktadır. Duktus venosustaki akım hızlarının gestasyonel yaş, fetal solunum, vücut hareketlerine ve fetal kalp frekansına bağımlı olduğu bilinmektedir (18). 18. ve 40. gebelik haftalarında duktus venosusun maksimal akım hızı ortalamaları 65cm/s'den 75cm/s'ye çıkmaktadır (18). İspirasyon sırasındaki duktus venosustaki kan akım hızı, solunum hareketlerinin yoğunluğuna bağlı olarak normal sınırın 2-3 katına çıkabilmektedir.

Duktal akım muayenesi, umbilikal arter doppleri gibi öğrenilmesi kolay olmayan, zaman gerektiren ve duktus venosusun yerini iyi bilen uygulayıcılara gereksinim duyan bir incelemedir. Öğrenme eğrisi 80 vaka ile olabilmektedir. Ancak ilk trimesterde DVD'de görülen a dalgasının yokluğu veya ters a dalgası, fetal gelişim, fetal anormallikleri, aneuploidileri ve fetal ölümleri saptamaya

yardımcı olduğu için ileri ki dönemlerde ilk trimester taramasına rutin girebileceği ön görülebilir.

2.3 PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

İnvaziv prenatal tanı yöntemleri hemoglobinopatilerin tanısında oldukça yaygın uygulanmaktadır. Koryonik villus dokularının incelenmesi prenatal tanıda kesin sonuç sağlayan bir yöntemdir.

2.3.1 Chorionic villus sampling (CVS)

11 – 13+6(hafta –gün) gebelik haftaları arası uygulanır. Koryon frondosum aktif mitotik villus hücreleri içerdiğinden alınacak biyopsinin hedefidir. Proliferatif sitotrofoblastlar mitotik olarak aktiftirler ve gerektiğinde 24 saat gibi bir zamanda direkt, hızlı karyotipleme olanağı verirler. Mezenkimal öz ise doku kültürü için değerlendirilip taşıyıcılık veya hastalık hakkında ve kromozomal yapı için kaynak olabilmektedir (20).

Koryon villus biyopsisi fetus hakkında hemoglobinopatiye ait taşıyıcılık veya hastalık olup olmadığı hakkında %100'e yakın bilgi verir. Ayrıca kromozom yapısı hakkında da bilgiyi verir (21). CVS öncesinde detaylı bir ultrasonografi ile gebelik haftası, koryon pozisyonu ve morfolojisi, uterus anatomisi, fetus sayısı, fetal durum ve fetal anatomi belirlenmelidir (22).

2.3.2 Amniosentez

Amniyon sıvısı, fetusun kendisinden salgılanan (başta fetal idrar) sıvılardan , amniyon zarındaki hücreler ve desidial hücrelerden oluşur. En sık kullanılan ve morbiditesi en az olan yöntem olan amniosentez, prenatal tanı amaçlı kullanılan invaziv girişimlerin en eskisi olanıdır. İlk olarak 19.yüzyılda uygulanmıştır. Gebeliğin elektif sonlandırılması, polihidramniyos tedavisinde ve daha ileriki

zamanlarda amniyografi için kullanılmıştır (23). Genetik amniyosentez 30 yıldan beri kullanımdadır. İlk prenatal cinsiyet analizi Fuch ve Riis tarafından 1956'da amniyosentez ile elde edilen hücrelerde yapılmıştır. Amniyotik sıvı hücrelerinin kültürlerinden başarılı bir şekilde insan karyotipi belirlenmesi ilk defa Steele Breg tarafından yapıldı, insan sitogenetiği yepyeni bir alan olarak ortaya çıkmıştır (24). 1968 de Valenti'nin grubu tarafından Trisomi 21 tanısı konulmuştur.

Amniyosentez; genellikle transabdominal yoldan 16-18. gebelik haftaları arasında yapılır. 20. haftaya kadar da uygulanabilmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamız için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Kinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.09.2012 tarihinde 11 nolu toplantı sayısı karar 5 sayılı izinle etik kurulu izini alınmıştır. Çalışmamıza 01.10.2012 – 01.10.2013 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğine ilk trimesterde CVS için başvuran, son adet tarihine (SAT) göre 11- 13+6(hafta –gün) tekil gebeliği ve bununla birlikte hemoglobinopatisi olan 100 hasta dâhil edimiştir. 100 hastanın 60 tanesi talasemi taşıyıcısı, 36 tanesi orak hücre anemi taşıyıcısı ve 4 hasta orak hücre anemi hastası şeklindeydi. Diğer gruba ise SAT'a göre 11 – 13+6(hafta –gün) tekil gebeliği olan ve ek hastalığı olmayan 100 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Çalışma grubuna ayrıntılı USG muayenesi (DVD dahil) ve CVS uygulanmıştır. Diğer gruba ise sadece ayrıntılı USG (DVD dahil) muayenesi yapılmıştır. Gebelerin ultrasonografik değerlendirilmesi aynı kişi tarafından yapılmıştır. Hastaların yaşları, kan grupları, gebelerin eş kan grupları, hemoglobinopati tipleri, obstetrik öyküleri kaydedilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak, hastalara detaylı bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam alınarak yapılmıştır. Daha sonra hastalardan Hb düzeyini belirlemek için venöz yoldan kan alınmıştır. 100 hemoglobinopatili hastaya CVS uygulanmıştır.

3.2 Çalışmaya alınmama kriterleri;

1. Çoğul gebelikler
2. HT' si olan gebeler
3. DM' si olan gebeler

4. Uterus anomalisi olan gebeler
5. TGK'sı olan gebeler
6. Kanaması olan gebeler
7. Bu parametrelere ek olarak hemoglobino-pati dışında ek medikal hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 Ultrasonografik Değerlendirme

Çalışmamıza dahil olan gebelere, TOSHİBA XARİO marka PVT-375 BT ultrasonografi cihazı ve 3,5 Mhz transabdominal prob kullanılarak, 11 - 13+6(hafta – gün) detaylı ultrasonografi, renkli doppler yardımıyla, duktus venosus doppler incelemeleri yapılmıştır. Duktus venosus doppler analizinde Vmax, Vmin, S/D, PI, RI, HR ve 'a' dalgası incelenmiştir. Yapılan ultrasonografik ölçümler şunlardır;

CRL 45-84 mm arasında midsagittal planda fetusların;

- Duktus venosus ölçümü yapıldı; Fetus dorsoposterior verteks pozisyonunda iken, Vena umbilikalıs, duktus venosus ve vena kava inferior görülerek, duktus venosusun vena kava inferiora döküldüğü en yakın yerden, 60 dereceden küçük doppler açısı ve düşük filtre (50Hz) kullanılarak ölçümler yapıldı.

3.4 İstatiksel İncelemeler

Veri analizi için 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 19 for Windows' istatistik programı kullanılmıştır. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Independent-samples-t-testi) ile yapılmıştır. Sonuçlar değerlendirilirken $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Grupların ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında "Chi-square test" kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında "Pearson Correlation Analysis" uygulanmıştır.

4.BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya yaşları 16,00–41,0 arasında değişen 200 gebe alındı. Tüm hastaların ortalama yaş değerleri $27,09 \pm 5,66$ olarak bulundu. Hemoglobinopatisi olan birinci gruptaki 100 (% 50,0) hastanın yaş aralığı 17,0-41,0 ve ortalama yaş değerleri $27,5 \pm 5,08$ olarak tespit edildi. Kontrol grubu olarak alınan gebelerin bulunduğu ikinci gruptaki 100 (% 50,0) gebelerin yaş aralığı 16,0-38,0 ve ortalama yaş değerleri $26,68 \pm 5,24$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tüm hastaların CRL'ye göre gebelik haftası aralığı 11 – 13+6(hafta –gün) ve ortalama haftalık değerleri $12,37$ hafta ± 0.74 gün olarak bulundu. Birinci grupta ortalama değer 12.36 hafta ± 0.78 gün, ikinci grupta ortalama değer $12,38$ hafta ± 0.71 gün olarak bulundu.

Hastaların gravidaları 1-7 arasında idi ve ortalama $2,37 \pm 1.27$ olarak bulundu. 1. grupta ortalama değer $2,46 \pm 1.35$, 2.grupta $2,28 \pm 1,19$ olarak tespit edildi.

Hastaların parite sayıları 0-4 arasında idi ve ortalama $1,10 \pm 1.68$ olarak bulundu. 1. grupta ortalama değer $1,17 \pm 2.16$, 2.grupta $1,03 \pm 1.01$ olarak tespit edildi.

Hastaların abortus sayıları 0-3 arasında ve ortalama $0,32 \pm 0.60$ olarak bulundu. 1. Grupta ortalama değer $0,42 \pm 0.68$, 2. Grupta $0,22 \pm 0.48$ olarak tespit edildi.

Hastaların yaşayan çocuk sayıları 0-4 arasında idi ve ortalama $0,97 \pm 1.02$ olarak bulundu. 1. grupta ortalama değer $0,93 \pm 1,01$, 2.grupta $1.00 \pm 1,03$ olarak tespit edildi.

Tüm demografik parametrelere bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülürken, sadece abortus sayıları arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	Tüm hastalar	1.GRUP (Hemoglobinopatili grup) 100 hasta (% 50,0)	2. GRUP (Kontrol grup) 100 hasta (% 50,0)
Yaş (ort.±SD)	27,09 ± 5,66	27,5 ± 5,8	26,68 ± 5.24
CRL'ye göre gebelik haftası (ort.±SD)	12,37 ± 0.74	12,36 ± 0.38	12,38 ± 0,71
Gravida (ort.±SD)	2,37 ± 1.2	2,46 ± 1.35	2,28 ± 1.19
Parite(ort.±SD)	1,10 ± 1.68	1,17 ± 2.16	1,03 ± 1.01
Abortus(ort.±SD)	0,32 ± 0.6	0,42 ± 0.68	0,22 ± 0.48
Yaşayan(ort.±SD)	0,97 ± 1.02	0,93 ± 1.01	1,0 ± 1.03

4.2 Gebe Hb Değerleri

Gebelerin hb değerleri 7.1 – 12.5 arasında idi ve ortalama değeri 10.19 ± 0.90 olarak ölçüldü. 1. Grupta ortalama Hb değeri $9,70 \pm 0.70$ iken, 2. Grupta $10,67 \pm 0.82$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında Hb değeri açısından anlamlı fark bulundu($p:0.001$).

Tablo 2: Gebe Hb değerleri

	Tüm hasta populasyonu	Grup 1	Grup 2	P değeri
Gebe Hb Değerleri	10.19 ± 0.90	9,70 ± 0.70	10.67 ± 0.82	0.001

4.3 Duktus Venosus Doppler Bulguları

Tüm hastaların bakılan duktus venosus doppler parametrelerinden Vmax değerinin ortalaması 31,08 ± 1.69 olarak ölçüldü. Birinci grupta ortalama değer 31,3 ± 1.66, ikinci grupta ortalama değer 30,83 ± 1.69 olarak bulundu. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu(p: 0.032). Hemoglobinopatili grupta Vmax değeri daha yüksek bulundu.

Tüm hastaların bakılan duktus venosus doppler parametrelerinden Vmin değerinin ortalaması 8,55 ± 0.91 olarak ölçüldü. Birinci grupta ortalama değer 8,9 ± 0.81, ikinci grupta ortalama değer 8,19 ± 0.87 olarak bulundu. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu(p: 0.001). Hemoglobinopatili grupta Vmin değeri daha yüksek bulundu.

Tüm hastaların bakılan duktus venosus doppler parametrelerinden PI değerinin ortalaması 1,13 ± 0.16 olarak ölçüldü. Birinci grupta ortalama değer 1,15 ± 0.16, ikinci grupta ortalama değer 1,11 ± 0.17 olarak bulundu. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p:0.05).

Tüm hastaların bakılan duktus venosus doppler parametrelerinden RI değerinin ortalaması 0,65 ± 0.05 olarak ölçüldü. Birinci grupta ortalama değer 0,64 ± 0.52, ikinci grupta ortalama değer 0,66 ± 0.07 olarak bulundu. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p: 0.05).

Tüm hastaların bakılan duktus venosus doppler parametrelerinden S/D değerinin ortalaması 31,08 ± 1.69 olarak ölçüldü. Birinci grupta ortalama değer 2,61

± 0.60 , ikinci grupta ortalama değer $2,26 \pm 0,49$ olarak bulundu. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu($p: 0.001$). HemoglobinoPATILI grupta S/D değeri daha yuKsek bulundu.

TuM hastaların bakılan duktus venosus doppler parametrelerinden HR değerinin ortalaması $165,92 \pm 98.12$ olarak oKluKldu. Birinci grupta ortalama değer $165,87 \pm 98.91$, ikinci grupta ortalama değer $165,96 \pm 97.83$ olarak bulundu. Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmadı($p: 0.05$).

Tablo 3: Duktus venosus doppler index değerleri

	TuM hastalar	1.GRUP (HemoglobinoPATILI grup) 100 hasta (% 50,0)	2. GRUP (Kontrol grup) 100 hasta (% 50,0)	P değeri
Vmax(ort.±SD)	31,08 ± 1,69	31,3 ± 1.66	30,83 ± 1.69	0.032
Vmin(ort.±SD)	8,55 ± 0.91	8,90 ± 0.81	8,19 ± 0.87	0.001
PI(ort.±SD)	1,13 ± 0.16	1,15 ± 0.16	1,11 ± 0.17	0.085
RI(ort.±SD)	0,65 ± 0.06	0,64 ± 0.52	0,66 ± 0.37	0.057
S/D(ort.±SD)	2,61 ± 0.60	2,97 ± 0.49	2,26 ± 0.49	0.001
HR(ort.±SD)	165,92 ± 98.12	165,87 ± 98.91	165,96 ± 7.83	0.729

Tablo 4: Duktus venosus doppler incelemesinde saptanan ters ‘a’ dalgası sayısı

	Tüm hastalar	1.GRUP (Hemoglobinopatili grup) 100 hasta (% 50,0)	2. GRUP (Kontrol grup) 100 hasta (% 50,0)	P değeri
Ters a dalgası	15	12(%12)	3(%3)	0.001

Tüm gebelerde saptanan ters ‘a’ dalga sayısı 15 iken, 12 tanesi 1.grupta tespit edilmiştir. 3 tanesi ise 2.grupta tespit edilmiştir. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(p: 0.001).

4.4 CVS sonuçları

100 tane yapılan CVS sonucunda hastaların 1 tanesinde talasemi hastalığı, 16 tane talasemi taşıyıcılığı, 5 tane orak hücre anemi hastalığı, 24 tane orak hücre anemi taşıyıcılığı tespit edilmiştir.

Tablo 5: CVS sonuçları

Yapılan işlem	Talasemi Hastalığı	Talasemi Taşıyıcılığı	Orak hücre anemi hastalığı	Orak hücre anemi taşıyıcılığı	Sağlam Fetus
CVS(n: 100)	1	16	5	24	54

5. TARTIŞMA

Bölgemiz hemoglobinopatilerin yoğun görüldüğü Akdeniz bölgelerinden birisidir. Hemoglobinopati hastalığının gerek tedavisi, gerek hasta bakımı hem aileler, hem de toplum açısından önemli bir problem teşkil etmektedir. Günümüzde ilerleyen teknoloji imkanlarıyla artık hemoglobinopatilerin tanısı oldukça rahat konulabilmektedir. Tanı yöntemlerinden en önemlisi 11 – 13+6(hafta –gün) gebelik döneminde fetusun koryonundan alınan örnekleme işlemi, yani CVS'dir. Bu tür invaziv girişimlerin yanında non-invaziv yöntemler de tanının yanında prognoz hakkında da bilgi verebilmektedir. Erken tanı ile uygulanacak doğru tedavi modaliteleri her anlamda hem bebek, hem aile, hem de toplum açısından faydalı olacaktır.

Hemoglobinopatisi olan gebeler, gebelik öncesinde de var olan aneminin gebelikte daha da derinleşmesi nedeniyle kendileri ve fetus yönünden sıkıntılı bir süreç yaşayabilirler. Bildiğimiz gibi normal gebelikte fetus, kan ve demir ihtiyacını anneden alır. Anneden alınan demir yükü gebenin kendisinde var olan aneminin derinleşmesine neden olur. Bu durum fetusa geçen kan akım hızını arttırırken, kan akım miktarını ise azaltır. Azalan kan akım miktarı bebekte gelişim açısından bir takım problemler ortaya çıkarabilir.

Duktus venosus, oksijenden zengin kanı sağ atriumu bypass ederek direk beyine ve sol kalbe götürür. Bu durumda duktus venosustaki herhangi bir etkilenme direk kalbi ve beyini etkiler (25) . Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda duktus venosustaki anormal akım paternleri artmış fetal asidemi ve perinatal ölüm riskini işaret ettiği saptanmıştır ve aynı zamanda DVD fetal asidemini indikatörü olarak belirtilmiştir (26,27). Bu durumda görülen anormal akım paternleri daha çok fetal anemi ve kalp patolojileri ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise fetus, plasentadan yeterli kan akımını annenin anemisinden dolayı alamamasından dolayı duktus venosusunda anormal akım paternleri gösterecektir. Anormal duktus venosus kan akımının fetusta ilerleyen haftalarda IUGR, prematürite ve perinatal ölüm

riskinde artış yaptığına dair birçok çalışma yapılmıştır. Hecher ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada plasentadan yeterli kan akımı geçmeyen gebelerde fetal ve kalp etkilenmesinin olduğu fetuslarda anormal DVD akım paternleri saptamışlardır (28). Bu anormal akım paternlerinden V_{max} 'ın arttığı gözlenmiştir. Bu anormal akım paternleri ise daha çok artmış V_{max} , V_{min} , S/D ve ters 'a' dalgasıdır. Bizim çalışmamızda DVD indekslerinden V_{max} ve V_{min} değerlerinin arttığını saptadık. Aynı zamanda S/D değerinin de arttığını gözledik. Fetusta ileriki dönemlerde gelişimsel anormallikleri gösterme açısından önemli bir belirteç de ters 'a' dalgasıdır. Ters 'a' dalgası izlendiği zaman genellikle ileriki dönemlerde gelişimsel bir problem olacağına dair bir çok çalışma yapılmıştır. Murta ve ark. bir çalışmada toplam 372 gebede DVD uygulaması yapmışlardır. Fetal gelişimsel anormallikleri olan fetusların dopplerlerinde yaklaşık %86,2 oranında ters 'a' dalgası saptanmıştır (29). Yapmış olduğumuz çalışmada CVS sonucu saptanan hemoglobinopatili fetusları incelediğimiz zaman 5 tane orak hücreli fetusun tamamında %100 ters 'a' dalgası saptanmıştır. Bu değer bize anemisi olan fetusun DVD'sindeki anormal akım paternlerini gösterme açısından önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca talasemi hastalığı saptanan tek fetusta da yine ters 'a' dalgası bulunmuştur. Orak hücre anemi taşıyıcılığı saptanan 24 fetustan 5'inde ters 'a' dalgası bulunması fetal aneminin neden olduğu anormal DVD akım paternlerini gösterme açısından önemlidir.

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise anlamlı derecede farklılık gözlenmiştir. Bu durum bize ters 'a' dalgasının fetal gelişimsel patolojiyi öngörebilme açısından değerli bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Yukarıda bahsettiğimiz gibi anemiye bağlı olarak azalan kan akımı sonrasında fetusta birtakım problemler ortaya çıkabilir. Bu problemlerin ortaya çıkmasına neden olan temel mekanizma duktus venosusda azalan kan akımına sekonder olarak fetal beynin vermiş olduğu hipoksik yanıttır. Bu durumda hipoksik yanıt olarak beyin kendi kan akımını korumak için duktus venosusdan geçen kan akımını arttırmak isteyecektir. Buna yanıt olarak duktus venosusdan geçen kan akımının parametreleri değişecektir. Bu parametrelerden en önemlisi yapılan çalışmalarda atrial kontraksiyon sırasındaki kan akımının yavaşladığı ve diastol sonu ventriküler basıncın arttığı gösterilmiştir (18). Damardaki bu değişikliklere yanıt

olarak fetusta birtakım problemler ortaya çıkar. Bu problemler intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum ve buna bağlı prematürite durumu, düşük doğum ağırlıklı bebek, fetal ölüm ve fetal anomalilerdir. Traislisp ve ark., Tayland bölgesinde talasemili gebelerde yapmış olduğu çalışmada, fetal sonuçlar incelediğinde bebeklerde IUGR, erken doğum, prematürite, düşük doğum ağırlıklı bebekler ve anomalilerin insidansında artış olduğunu saptamışlardır (30). 2009 yılında Al Jama ve ark. Arabistan Yarımadasında yapmış oldukları bir çalışmada ise orak hücreli anemili gebelerde doğum sonuçlarını incelemişler. Çalışma sonucunda yine yukarıda saydığımız problemlerin insidansında artış saptamışlardır (31). Bu tür problemlerin oluşma ihtimalini daha önceden öngörebilme açısından fetusa 11 – 13+6(hafta –gün) gebelik haftaları arasında uygulanacak duktus venosus doppleri bize bu süreçte yardımcı olabilir. Bugüne kadar literatürde hemoglobinopatili olan gebelerde duktus venosus doppler çalışması alanında önemli bir çalışma görülmemişken, sadece homozigot alfa talasemi tanısı konmuş olan fetuslarda yapılmış bir çalışma vardır. Bu çalışma 1999 yılında Çin'in Hong Kong bölgesinde Lam ve ark. tarafından 96 gebede yapılmıştır. 96 gebeden 20'sinde fetusta alfa homozigot talasemi saptanmıştır. Bu fetuslara 11 – 13+6(hafta –gün) arasında duktus venosus doppleri uygulanmıştır. Doppler sonuçlarını, normal fetuslarla karşılaştırdıklarında Vmax ve Vmin değerlerinin hemoglobinopatili fetuslarda anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Bunun nedenini ise alfa homozigot talasemili fetus annelerindeki var olan derin anemiye bağlamışlardır (32). Bizim çalışmamızda ise elde edilen verileri incelediğimizde hemoglobinopatili olan gebelerin fetuslarında Vmax ve Vmin değerlerinin diğer kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. PI, RI ve HR değerlerinde ise anlamlı değişiklik izlenmezken, S/D değerlerinde yine kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış saptanmıştır. Hemoglobinopatili fetusları kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise orak hücre anemili fetuslarda Vmax ve Vmin değerlerinin, talasemili fetuslara nazaran daha yüksek oranda arttığı saptanmıştır. Talasemili fetuslardan ise BTM'li fetusların, BTT'li fetuslara göre Vmax ve Vmin değerlerinin daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. S/D değerinin de aynı şekilde orak hücre anemili fetuslarda talasemili fetuslara nazaran daha yüksek oranda arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda hemoglobinopatili grupta 12 kişide ters 'a' dalgası

saptanırken, kontrol grubunda ise sadece 3 kişide saptanmıştır. Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda anlamlı derecede farklılık gözlenmiştir. Bu durum bize ters 'a' dalgasının fetal gelişimsel patolojiyi öngörebilme açısından değerli bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Ayrıca yukarıda belirttiğimiz gibi ters 'a' dalgası orak hücre anemili fetuslarda talasemili fetuslara oranla daha yüksek oranda bulunmuştur.

Hemoglobinopatili olan gebelerde yapılan DVD değerlerinin normal gebelere göre farklı çıkmasının birçok sebepleri vardır. Bu sebepler fetal aneuploidi, fetal kalp anomalileri, fetal anemi ve twin to twin sendromu sayılabilir (33). Bu sebeplerden en önemlisi anemi olarak söylenebilir. Gebelik döneminde uygulanacak doğru tedavi ile anemi düzeltildiğinde fetusa geçen kan akım miktarında ve akım hızında düzelme olacağı için doppler indekslerinde de düzelme olacaktır. Bundan dolayı hemoglobinopatili gebelerde gebelik döneminde Hb seviyesini belirledikten sonra Hb seviyesine göre ilaç veya transfüzyon tedavisi ile anemiyi düzeltmek gerekir.

6. SONUÇLAR

Hemoglobinopatili gebelerin kendine özgü problemleri olduğu gibi doğuracakları hemoglobinopatili bebekler de toplum açısından önemli problem teşkil ederler. Bu problemleri çözmek için tedavi yöntemlerinden ziyade korunma yöntemlerini uygulamak daha akılcı olur. Gebelik döneminde fetusun tanısını koymak için birçok metod geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Bu işlemler daha çok invazivdir. İnvaziv işlemlerin yanında non invaziv işlemler de günümüzde geliştirilen yöntemlerdir. Bu yöntemlerden birisi de fetusa yönelik yapılacak doppler USG olabilir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada fetusa yönelik DVD uygulamasıdır. Bu uygulama ile DVD'de elde edilen parametreler ışığında fetusta hemoglobinopati varlığını ortaya koyma ihtimali artar.

Çalışmamızda DVD'de elde edilen ters 'a' dalgası ile CVS sonucu tanısını koyduğumuz orak hücreli anemili fetuslar arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. Ters 'a' dalgası orak hücreli fetuslarda daha yüksek oranda görüldüğünü saptadık. Yine az oranda da olsa talasemili fetuslar ile ters 'a' dalgası arasında aynı bir ilişkinin olduğunu saptadık.

Çalışmamızda yine Vmax, Vmin ve S/D değerleri ile hemoglobinopatili fetuslar arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. Vmax, Vmin ve S/D değerlerinin hemoglobinopatili gruplarda daha yüksek olduğunu tespit ettik.

PI, RI ve HR ile fetal hemoglobinopati tanısı koymada prediktif değer olmadığı görüldü.

Non- invaziv bir işlem olan DVD uygulaması anne ve fetusa yönelik bir risk oluşturmaktadır. Ayrıca invaziv işlemlerin oluşturduğu komplikasyonlar DVD uygulamasında yoktur.

Sonuç olarak DVD, hem tecrübe hem de eğitim gerektiren bir uygulamadır. Ancak yine de DVD uygulamasının hemoglobinopati tanısını koymada yeterli olabilmesi için bu alanda daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Aksoy, M . ; Hematoloji — I (Eritrosit Hastalıkları). Sermet matbaası, birinci baskı, İstanbul Sayfa 508.1975
2. Klinik uygulamada hematoxilen Robert S.Hillman, Kenneth A. Ault, Michel Leporrier , Henry M. Rinder, Muhit Özcan , Hale Ören, Mutlu Arat, Muzaffer Demir, Teoman Soysal, Fahir Özkalemkaş, Mehmet Sönmez 5.nci baskı
3. Ceulaer, K.D., Morgan, A.G., Khoo—kang, E., Wilson, W.A., Serjeant G.R.: Serum urate corcentrations in homozygous sickle cell disesse. J Clin pathoL34: 65—969, 1981
4. Janik, J.S., Seeler, R . A . : Surgical procedures in chidren with sickle hemoglobinopathy. J pediater 91: 505, 1977.
5. Steinber, E., Overturf, G.D., Portnoy B., Povards, D.R., Boyer, K U . , Cherry, J . D ; Serologic and clinical respons of children with sickle cell disease to bivalent influenza A split virus vaccinie. J.Pediatr. 92: 823, 1978.
6. Wintrobe, M M . , Lee, G.R., Boggs, D . R , Bithell, C T . , Foerster, J . , Athens, J.W., Lukens, J . N . ; Clinical Hematology. Lea and Febiger Eight edition, Philadelphia. Sayfa 836. 1981.
7. Lukens, J . N . , : Sickle cell Disease, Disease—a—Month. 27: 7.1981.
8. Günçağ D, Pekçelen Y, Atamer T. Talasemi. In Günçağ D (Editör) Klinik Hematoloji, İstanbul; Nobel Matbaacılık 2003: s. 137-147.
9. Dewey KW, Grossman H. Canale Cholelithiasis inthalassemia major. *Radiology* 1970; 96:385-8.
10. Benz EJ, MD Jr. Clinical manifestations of the thalassemiias. October 2004.
11. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Talasemiler. In Pediatri. Üçüncü baskı, Cilt 2, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi 2002: s.1059-1061

12. Olivieri, N. The Beta Thalassemias. *New Eng J Med* 1999; 341: 99-109.
13. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of Thalassemia by bone marrow transplantation . *Blood Rev* 2002; 16:81-85.
14. Carr S, Rubin L, Dixon D, Star J, Dailey J. Intrauterine therapy for homozygous alpha thalassemia. *Obstet Gynecol* 1995; 85 : 876-879
15. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early human development*. 1994;39(1):15-26.
16. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaidis K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1994;4(5):381-90.
17. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1992;2(6):389-96.
18. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet*. 1991;338(8780):1412-4.
19. Pennati G, Bellotti M, Ferrazzi E, Rigano S, Garberi A. Hemodynamic changes across the human ductus venosus: a comparison between clinical findings and mathematical calculations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1997;9(6):383-91.
20. ISimpson JL, Elias S:Genetics in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, W.B. Saunders, 2003, p 345.
21. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, et al. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenatal diagnosis*. 1992;12(5):377-84.

22. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet*. 1997;350(9079):697-703
23. Cohen J, Ghezzi F, Romero R, Ghidini A, Mazor M, Tolosa JE, et al. GRO alpha in the fetomaternal and amniotic fluid compartments during pregnancy and parturition. *Am J Reprod Immunol*. 1996;35(1):23-9.
24. Steele MW, Breg WR, Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet*. 1966;1(7434):383-5.
25. Borrell A. The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. *Prenat Diagn* 2004;24:688e92.
26. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:240e5.
27. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J of Obstet Gynecol* 2011;204:288e300.
28. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, arterial and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 122–8
29. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal diagnosis and therapy*. 2002;17(5):308-14.
30. Kuntharee Trairisilp, Suchaya Luewan, Theera Tongsong, Pregnancy outcomes in women complicated by thalassemia syndrome at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital , *Arch Gynecol Obstet* (2009) 279:685–689

31. Fathia E. Al Jama, Turki Gasem, Sameera Burshaid, Jessica Rahman, Suleiman A. Al Suleiman, Mohammad Sayedur Rahman. Pregnancy outcome in patients with homozygous sickle cell disease in a university hospital, Eastern Saudi Arabia. *Arch Gynecol Obstet* (2009) 280:793–797

32. Y. H. LAM, M. H. Y. TANG and H. Y. TSE Ductus venosus Doppler study in fetuses with homozygous α -thalassemia-1 at 12 to 13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 30–33

33. Matias A, Montenegro N, Loureiro T, Cunha M, Duarte S, Freitas D, et al. Screening for twinetwin transfusion syndrome at 11e14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:142e8.

8.ÖZGEÇMİŞ

25.03.1985 Hatay Kırıkhan doğumluyum. İlkokulu Kırıkhan Zafer İlköğretim okulunda tamamladıktan sonra, ortaokul ve lise öğrenimine Kırıkhan Anadolu Lisesinde devam ettim. 2003yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2009 yılında Van Erciş Kocapınar sağlık ocağında 3 ay kadar pratisyen hekim olarak çalıştım. Aralık 2009 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalında asistan doktor olarak göreve başlamış olup, halen görevime burada devam etmekteyim.