

69456

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

**GEBELİĞİN İKİNCİ TRİMESTERİNDE
AMNİYOTİK SIVIDA ASEPTOMATİK
BAKTERİ VARLIĞI ve GLUKOZ DÜZEYİ**

(UZMANLIK TEZİ)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Ahmet YALINKAYA

DİYARBAKIR - 1998

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	1
GİRİŞ ve AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	4
AMNİYON ZARI	4
AMNİYON SIVISI	6
PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ	8
AMNİYOSENTEZ	8
ASEMPTOMATİK İNTRAUTERİN ENFEKSİYONLAR	16
AMNİYOTİK SIVI GLUKOZU	19
MATERYAL VE METOD.....	21
BULGULAR:.....	24
TARTIŞMA	32
SONUÇ	37
ÖZET	38
KAYNAKLAR	40

ÖNSÖZ

Gebeliğin üçüncü trimesterinde intrauterin enfeksiyon varlığı ile amniyotik sıvı glukoz düzeyi hakkında çok sayıda çalışma olmasına rağmen, gebeliğin ikinci trimesterinde asemptomatik intrauterin enfeksiyon varlığı ve amniyotik sıvı glukoz düzeyi hakkında oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu dönemde amniyotik sıvısında yapılan bir çalışmada asemptomatik bakteri varlığı %5.09 olarak verilmektedir.

Gebelik haftası ile amniyotik sıvı glukoz düzeyi arasında negatif bir ilişki vardır, intrauterin enfeksiyon varlığında ise glukoz düzeyi düşmektedir.

Bu çalışmada, gebeliğin ikinci trimesterinde genetik amaçlı yapılan amniosentezlerden elde edilen amniyon sıvısında asemptomatik bakteri varlığı, glukoz düzeyi ve enfeksiyon ile glukoz ilişkisi araştırıldı.

Uzmanlık eğitimim süresince bana desteklerini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Ceylan ERDEN, Doç. Dr. Talip GÜL, tez hocam Doç. Dr. Murat YAYLA, Doç. Dr. Ahmet GÖÇMEN, Yrd. Doç. Dr. Gökhan BAYHAN, Yrd. Doç. Dr. Meral ABAN ve tüm çalışma arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ayrıca karyotip analizi yapan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalından Prof. Dr. Turgay BUDAK, Dr. Mehmet FİDANBOY ve Dr. Ayşegül BENGİSU' ya, istatistik değerlendirmelerde katkıları olan Doç. Dr. Ömer SATICI ve Dr. Ersin UYSAL' a, laboratuvar tetkiklerinin yapılmasında emeği geçen Merkez laboratuvarı çalışanlarına, laborantlarımız Işıl KOYUNCU ve Fatma İNAL' a, ayrı ayrı teşekkür ederim.

GİRİŞ ve AMAÇ

Amniyosentez invazif bir girişim olup, amniyotik sıvının biyokimyasal ve hücrelerinin incelenmesi esasına dayanan bir yöntemdir. Amacına uygun olarak, gebeliğin 10. haftasından itibaren doğuma kadar her dönemde yapılabilir. Polihidramniosu dekompresyon etmek amacıyla, ilk olarak 1882'de kullanılmaya başlanan bu yöntem, ilerleyen yıllarda Rh izoimmünizasyonunda bilirubin tayini ve gebelik terminasyonunda hipertonic sıvı enjeksiyonu gibi değişik endikasyon alanları bulmuştur. Genetik amaçlı amniyosentez ilk olarak 1966 yılında Steele ve Breg amniyotik sıvı hücre kültürünü yapmalarından sonra kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca amniyosentez, amniyon sıvısının biyokimyasal özelliklerini belirlemek, fetal matürasyon testlerini yapmak, fetal enfeksiyonları araştırmak gibi bir çok amaç için de yapılabilmektedir. Diğer invazif yöntemlere göre girişimi daha kolaydır, maternal morbidite ve fetal kayıp riski azdır.

Intrauterin enfeksiyonlar hem anne ve hem de fetüs için zaman zaman hayatı tehdit edecek kadar ciddi risk oluşturabilirler. Klinikte intrauterin enfeksiyonlar asemptomatik olabilir, hafif semptomlarla kendini gösterebilir veya ağır enfeksiyon şeklinde görülebilir. Intrauterin enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar çok çeşitli olup, bakteri, virüs ve diğer mikroorganizmalardan oluşur. Gebelikte intrauterin bakteriyel enfeksiyonlar genellikle üçüncü trimesterde görülmekle beraber, gebeliğin her döneminde ortaya çıkabilir.

Gebelik yaşı ilerledikçe, amniyon sıvısının miktarı artarken, amniyon sıvısındaki glukoz düzeyinde de değişiklikler olur. Eğer intrauterin bir bakteriyel enfeksiyon varsa, amniyotik sıvı glukoz düzeyinde düşme olur. Gebeliğin üçüncü trimesterinde amniyotik sıvı enfeksiyon açısından oldukça yoğun şekilde araştırılmış olmakla birlikte, gebeliğin ikinci trimesterindeki asemptomatik bakteri varlığı çok kısıtlı yayında araştırılmıştır.

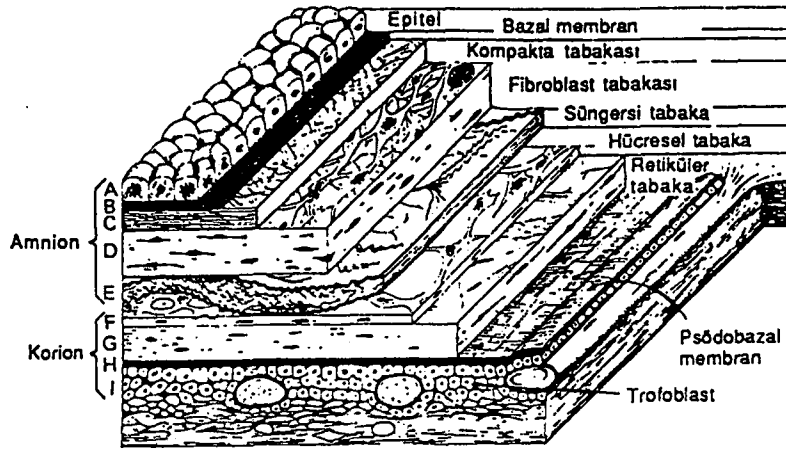
Bu çalışmanın amacı, gebeliğin 16-23. haftaları arasında karyotip amaçlı amniyosentez girişimlerinden elde edilen amniyon sıvısında asemptomatik bakteri varlığını ortaya çıkarmak, glukoz düzeyinin bu dönemde nasıl bir değişim gösterdiğini ve intrauterin enfeksiyonla ilişkisini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

Günümüzde, teknoloji alanındaki hızlı gelişmelere paralel olarak fetüse ve intrauterin ortama direkt olarak ulaşmak hızla yaygınlaşmaktadır. Bu şekilde fetal yaşamın bilinmeyen fizyolojik ve fizyopatolojik özelliklerine ışık tutulmaktadır. Özellikle yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi cihazlarının kullanım alanına girmesiyle, intrauterin ve fetal çevreye yapılacak her türlü direkt girişim görülerek uygulanabilmekte ve başarı oranı artmaktadır (1).

AMNİYON ZARI

Normalde fetal zarlar uterus kavitesini döşer ve fetüsü tamamen çevreler. Koryonu yapan hücreler blastosist oluşumunun hemen ardından belirir. Buna karşılık amniyon, gebeliğin 7-8. günlerinde şekillenmiş embriyonun dorsal yüzeyinde ortaya çıkar. Amniyon kesesi, içinde yer aldığı koryon kesesine oranla çok hızlı büyür ve amniyon zarı ile koryon kaynaşarak amniyokoryonik zarı oluşturur. Amniyonun iç yüzeyi düzgün ve kaygandır. Normal koşullarda koryonun tümünü, plasenta plakını ve kordonunu döşer. Zarların mitotik aktiviteyle belirlenen büyümesi yaklaşık 28.haftaya kadar sürer. Bundan sonra kesenin büyümesi, bu dokunun gerilmesiyle gerçekleşir (2, 3).



Şekil 1: Amnion ve koryon tabakalarının ilişkilerini gösteren bileşik şekil (Boume GL: The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. Am J Obstet Gynecol 79: 1070, 1960).

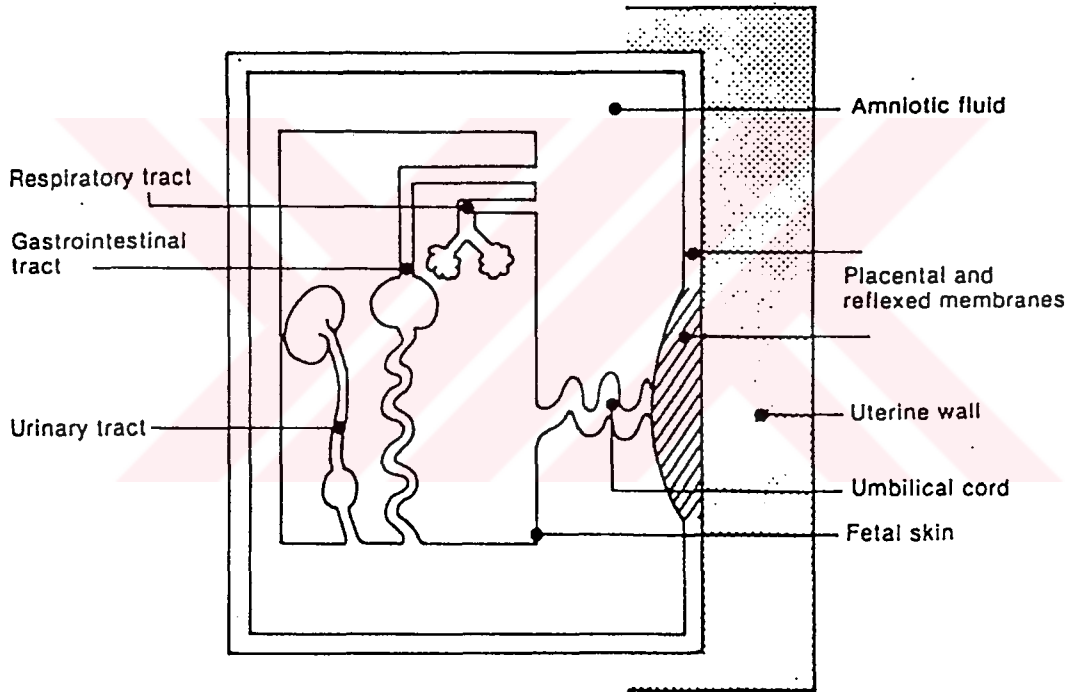
Amnion zarı, bazal lamina üzerine oturmuş amnion epitel hücreleri (amniyoplast) ve bunun altında çok ince bir bağ dokusunun oluşturduğu stromadan oluşmuştur (3).

Amnion epitel hücrelerinin şekilleri değişkendir. Yassı, kübik, prizmatik veya bazal bölümü dar apikalde geniş şekilde olabilirler. Thomas (4), amnion epitelinde iki tür hücre tanımlamıştır. Birinci tip hücrelerde, granüllü endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksi iyi gelişmemiştir. Apikal yüzünde bulunan iyi gelişmiş mikrovillüsler, bu hücrelerin emilim yaptıklarını düşündürmektedir. İkinci tip hücreler ise, iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve granüllü endoplazmik retikuluma sahiptir. Bu hücrelerin salgılama ile yükümlü oldukları ve salgılarını intersellüler aralığa boşalttıkları düşünülmektedir.

Epitel, bazaldan iyi gelişmiş bir bazal lamina ile desteklenmiştir. Stromanın bu epitele komşu bölümü fibrillerden, derin bölümleri ise hücrelerden zengindir (3).

AMNİYON SIVISI

Fertilizasyonun 12. gününden itibaren embriyonal yapıya bitişik primitif amniyon ile çevrili bir yarık gelişmeye başlar. Amniyon zarı ile çevrelenmiş amniyon kesesi, amniyon sıvısı ile doludur. Amniyon kesesi hızlı bir gelişim gösterir; 10. gebelik haftasında 30 ml, 12. gebelik haftasında 50 ml kadar olan bu sıvı, 16-20. gebelik haftalarında 300 ± 100 ml' ye, 37. gebelik haftasında ise yaklaşık 1000 ml' ye kadar ulaşır. 38. gebelik haftasından itibaren hafif bir azalma gösterir (5 - 6).



Şekil II: Amniyotik sıvının yapım ve emiliminde rol alan major fetal ve maternal anatomik yapılar (Wallenburg HCS: The amniotic fluid . J Perinatal Med. 5: 193, 1977)

Amniyon sıvısının birinci trimesterde major kaynağı, tek katlı yassı epitel hücreleriyle döşeli ince bir membran olan, amniyotik membrandır. Gebelik ilerledikçe, bu sıvının büyük bölümü anne kanının plasental membranlardan süzülmesiyle oluşmaktadır. Gebeliğin son aylarında ise, buna fetüsün günde yarım litre idrarı da eklenmektedir

Amniyon sıvısı; %99 su, inorganik tuzlar, organik maddeler ve fetüsten dökülen epitel hücrelerden oluşur. Organik bileşiklerin yarısı protein, diğer yarısı ise karbonhidrat, enzim, yağ, hormon ve pigmentlerden oluşur. Amniyon sıvısının karakteri ve biyokimyasal içeriği, gebelik boyunca değişime uğrar. Termde amniyon sıvısının özgül ağırlığı 1.008, PH' sı 7.2' dir (3, 7). Amniyon sıvısı fetoplental ve maternal unsurların homeostatik ve metabolik dengelenmesinden sorumludur. Bir anlamda amniyon sıvısı fetüsün yaşam ortamıdır ve doğum sonrası yaşam ortamı olan havanın yerini tutmaktadır (6).

Amniyon sıvısı fetüsün gelişmesinde önemlidir. Başlıca görevleri şunlardır:

- a) Fetüsün simetrik büyümesini sağlar
- b) Amniyon zarının fetüseye yapışmasını önler
- c) Fetüsü dışarıdan gelecek darbelere karşı korur
- d) Fetüsün vücut ısısının sabit kalmasını sağlar
- e) Fetüsün serbestçe hareket etmesine olanak sağlayarak kas-iskelet sisteminin gelişmesine katkıda bulunur (3).

İlk trimesterde fetüsün büyümesiyle amniyon sıvısında da bir artış görülmektedir ve bu dönemde, fetal ağırlık ile amniyon sıvısı arasında yakın bir korelasyon vardır. Osmolalite, sodyum, üre ve kreatinin miktarları açısından maternal serum ile amniyon sıvısı arasında pek fark yoktur. Bu da amniyon sıvısının bir yerde maternal serumun bir ultrafiltratı olduğunu

gösterir. Ultrasonografik tetkikler gebeliğin birinci yarısında fetüsün miksiyon yaptığını göstermiştir (7).

PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

Prenatal tanı için çeşitli tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar invazif ve non invazif olmak üzere ikiye ayrılır. Yapılan invazif girişimler genellikle ultrasonografi eşliğinde yapılır (8, 9).

A - Non-İnvazif Yöntemler

- 1- Fetal Ultrasonografi ve diğer görüntüleme teknikleri
- 2- Maternal serum parametreleri ve maternal dolaşımda fetal hücreler
- 3 - Preimplantasyon genetiği

B- İnvazif Yöntemler (1, 10, 11,12)

- 1- Koryon Villüs Örneklemesi (CVS):
- 2- Çölosentez (Coelocentesis)
- 3- Fetal kan örneklemesi (FBS)
- 4- Amniyosentez (Amniocentesis)
- 5 - Fetal doku örneklemesi (FTS)

AMNİYOSENTEZ (AS)

Amniyosentez ilk olarak 1882' de polihidramniyosu tedavi etmek için uygulandığı bildirilmektedir (13). Son elli yıldır bir çok amaç için uygulanmıştır. Bevis (14) 1952' de Rh izoimmünizasyonun ciddiyetini

anlamak için amniyotik sıvının spektrofotometrik analizinin kullanılabileceğini göstermiştir.

Amniyosentez, amacına uygun olarak gebeliğin 10. haftasından itibaren doğuma kadar çeşitli tanıları koymak için uygulanan invazif bir yöntem olup, amniyotik sıvının biyokimyasal özelliklerini incelemek, fetal akciğer matürasyon testlerini yapmak ve intraamniyotik enfeksiyonları araştırmak amacıyla yapılmaktadır.

İkinci trimesterde amniyosentez, genellikle genetik amaçlı yapılan amniyosentezdir. Genetik amaçlı amniyosentez 30 yılı aşkın bir süredir yapılmaktadır. İlk olarak 1966 yılında Steele ve Breg' in ikinci ve üçüncü trimesterde yaptıkları amniyosentezde, amniyon sıvısında canlı fetal hücreleri kültüre etmeleriyle başlamıştır (14-15). Günümüzde gebeliğin 15-20. haftaları (tercihen 16-18 haftalar) arasında ultrasonografi eşliğinde transabdominal yapılmaktadır. Ortalama 20 ml veya her gebelik haftası için 1 ml amniyon sıvısı alınır. Genellikle mandrenli 20-22 gauge' luk spinal iğne kullanılır. Gebeliğin bu döneminde amniyotik sıvı yaklaşık 200 ml' dir (2, 6, 10).

Uterus transabdominal yaklaşıma elverişlidir ve fetüsün yaşama potansiyeline kadar geçen süre, diyagnostik çalışmalar için yeterlidir.

Amniyosentezden hemen önce gebelik yaşı, plasenta konumu, amniyotik sıvının durumu ve fetüs sayısı ultrasonografi ile tespit edilmelidir. Amniyosentez ultrasonografi eşliğinde yapılmalıdır. Girişimden önce eşlerin kan grupları, özellikle kadının kan grubu mutlaka bilinmelidir. Rh

uygunsuzluğu riski varsa, girişimden hemen sonra Anti-D immünglobülin yapılmalıdır. Girişimden önce hastaların Hepatit B yüzey antijeninin bilinmesinde yarar vardır (1, 10).

Kahverengi veya koyu kırmızı renkli amniyotik sıvı, kötü sonuçlu gebeliğe ilişkin bir bulgudur. Bu renkler, gebeliğin daha erken döneminde gerçekleşmiş intraamniyotik kanamanın göstergesidir; hemoglobin yıkım ürünleri kaybolmamıştır ve sonuçta, vakaların üçte birinde gebelik bozulur. Anormal renkli sıvıda, aynı zamanda yüksek AFP saptanırsa, sonuç daima olumsuzdur (fetal ölüm veya fetal anomali). Yeşilimsi renk amniyotik sıvının mekonyumla boyandığını gösterir (16).

Çoğul gebeliklerde amniyosentez genellikle tüm fetüslere yapılır. Birinci keseden amniyotik sıvı aspirasyonun ardından, iğne çekilmeden önce 1/10 oranında sulandırılmış 2-3 ml indigo karmen boyası enjekte edilir. İki keseyi birbirinden ayıran membranlar gözlendikten sonra, ikinci amniyosentez yapılır. Üçüzler ve daha fazla çoğul gebelikler için prosedür aynıdır.

Amniyosentez sonrası hasta normal aktivitesini sürdürebilir. Ancak 1-2 gün zorlu egzersizlerden kaçınması önerilir. Hasta inatçı uterus kramplarını, vaginal kanamayı, amniyotik sıvı sızmasını ve eğer varsa ateşini bildirmelidir.

Amniyosentez hem anneye ve hem de fetüse potansiyel tehlike oluşturmaktadır. Esasında maternal riskler oldukça azdır. İkinci trimester amniyosentezinden sonra ağır amniyotik infeksiyon sendromu, septik şok

ve koagulopati bildirilmiştir. Yayınlarda amniyosenteze bağlı amniyonitis riski %0.1-%0.4, ağır maternal infeksiyon riski %0.03-%0.19 olarak verilmiştir (17). Vaginal lekelenme, amniyotik sızıntı gibi küçük maternal komplikasyonlar daha sık görülür, fakat bunlar nadiren ciddi boyuttadır.

Amniyosentezi izleyen fetal kayıp frekansı Danimarka' da 30-34 yaşlarındaki kadınlarda yapılan bir randomize incelemede ele alınmıştır (16). Yüksek kaliteli, eş zamanlı ultrasonografi ve deneyimli kadın doğumculara rağmen, prosedüre bağımlı fetal kayıp %0.5 civarındadır. Plasentadan girildiği takdirde bu oranın artabileceği düşünülmektedir. Merkezlerin çoğu, amniyosenteze bağlı gebelik kaybını %0.5 veya altında vermektedir.

Erken Amniyosentez: Erken tanı amacıyla, gebeliğin 12-14. haftaları arasında yapılan amniyosentezdir. Teknik olarak konvansiyonel amniyosenteze benzemektedir. Her tamamlanmış gebelik haftası için 1 ml olmak üzere daha az sıvı alınır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda gebelik kayıpları bakımından, geç amniyosentez kadar güvenli olduğu ortaya koyulamamıştır. Erken amniyosenteze bağlı total fetal kayıp %6-6.6 arasındadır. Aynı gebelik dönemlerinde spontan fetal kayıp hızı %3-4' tür. Dolayısıyla erken amniyosenteze bağlı artış %2.5-4' tür (6). Godmilow ve ark (18), yaptıkları çalışmada, CVS ve erken amniyosenteze bağlı gebelik kaybını, ikinci trimesterde yapılan amniyosenteze göre 2,5 kat daha yüksek bulmuşlardır. Erken ve ikinci trimesterde yapılan amniyosentez sonuçlarının karşılaştırılması Tablo I' de verilmiştir.

Tablo I: Erken ve ikinci trimesterde yapılan amniyosentez sonuçlarının karşılaştırılması (18).

Faktör	Erken n (%)	İkinci trimester n (%)
Başarısız girişim	5/300 (1.7)	2/567 (0.4)
Terminasyon	11/300 (3.7)	11/567 (1.9)
Gebelik kaybı		
4 haftadan az	5/276 (1.8)	2/542 (0.4)
4 haftadan fazla	1/271(0.4)	4/540 (0.7)
Preterm doğumlar	10/270 (3.7)	35/537 (6.5)
Perinatal ölüm oranı	7.4/1000	11.1/1000

Assel ve ark (1992)

İkinci Trimesterde Amniyosentez: Prenatal tanıda klasik amniyosentez, gebeliğin 15-20. haftaları (tercihen 16-18. haftalarda) arasında ultrasonografi eşliğinde transabdominal yapılır. Yaklaşık 20 ml veya her gebelik haftası için 1 ml amniyon sıvısı alınır (2, 3, 10, 18).

AMNİYOSENTEZ ENDİKASYONLARI

- 1- Maternal yaşı 35 ve üzerinde olması
- 2- Ailede kromozomal anomalilerin bulunması
- 3- Daha önceki çocukta kromozomal anomali bulunması
- 4- Anne ve babanın amniyotik sıvı analizi ile tanısı mümkün olan ressesif bir hastalığın taşıyıcısı olması
- 5- Daha önceki çocukta nöral tüp defekti (NTD) öyküsü olması
- 6- Annenin amniyotik sıvı analizi ile tanısı konulabilen X' e bağlı ressesif bir hastalığın taşıyıcısı olması
- 7- Yükselmiş maternal serum alfa fetoprotein (MS-AFP) düzeyleri

8- Anormal düzeyde düşük MS-AFP düzeyleri

9- Anormal üçlü test sonucu

10- Feto-maternal enfeksiyonlar (6).

Amniyosentez İşlemi

İşleme başlamadan önce aşağıdaki steril malzemelerin hazır olması gerekir:

1-Steril tampon

2- Antiseptik solusyon (Povidon-iyot)

3- Steril delikli örtü

4- 20-22 gauge' luk 9 cm mandrenli spinal iğne

5- Sıvının transportu için iki adet steril 15 ml' lik plastik santrifüj tüpü

6- İki adet 10 ml' lik ve bir adet 2 ml' lik dispozibl enjektör (10).

Girişime başlamadan önce ultrasonografi ile:

1- Fetüsün canlı olduğu gösterilmelidir

2- Multipl gestasyon varsa tespit edilmelidir

3- Gestasyonel yaş, fetal ölçümler ile hesaplanmalıdır

4- Fetüste gros malformasyonun olup olmadığına bakılmalıdır

5- Amniyotik cepler tespit edilmelidir

6- Fetüs ve plasentadan uzak bir ponksiyon yeri seçilmelidir.

Yukarıdaki işlemlerden sonra aşağıdaki girişimler yapılır:

1-Povidon-iyot solüsyonu ile batin cildi üç kez temizlenir

2-Abdomen örtülür

3-Gereksiz yere iğne giriş sayısını artıran lokal anestezi kullanmaktan kaçınmalıdır

4-İğne girişini takip etmek için steril bir kılıfa geçirilmiş transducer' den faydalanmalıdır

5-Hastaya iğne batırılacağı önceden söylenmelidir

6-Ultrasonografi eşliğinde iğne batırılır, stile çıkartılır, sonra enjektör yerleştirilir, ilk 2 ml' si maternal hücre ve kan bulaşmasını önlemek için atılır.

7-Yaklaşık olarak 20-24 ml sıvı çekilir ve iğne çıkarılır

8-Amniyotik sıvı steril santrifüj kabına transfer edilir

9-Sıvı, oda sıcaklığında saklanıp mümkün olan en kısa zamanda laboratuvara ulaştırılır

10-Laboratuvara sıvının hangi amaçla alındığı bildirilmelidir (10).

Geç amniyosentez: 24. gebelik haftasından sonra yapılan amniyotik sıvı örnekleme geç amniyosentezdir. Geç amniyosentez 1980' li yıllarda fetal akciğer matürasyon testleri için ve eritroblastozis fetaliste bilirubin tayinleri için kullanılmıştır. Günümüzde amniyon sıvısı ile yapılan testlerin özellikle fetal akciğer matürasyonu ile ilgili olanlarının klinik önemi azalmıştır. Eritroblastozis fetaliste indirekt bilirubin tayinlerinde fetal kan örneklemelerindeki gelişmeler nedeniyle önemini yitirmiştir. Geç amniyosentez günümüzde bu amaçlar için eskisi kadar kullanılmamaktadır. Ancak üçüncü trimesterde erken doğum eylemi ve erken membran rüptürü varlığında intrauterin enfeksiyonların araştırılması için kullanılmaktadır (6).

AMNİYOSENTEZ KOMPLİKASYONLARI

Amniyosentez girişiminden sonra gebelik kayıpları 1970' li yıllarda %3.5 olarak verilmiştir. Bu alandaki tekniklerin gelişmesi, küçük gauge' luk ve mandrenli iğnelerin kullanılması, işlemin ultrasonografi eşliğinde yapılması, membran rüptürü, vaginal kanama ve gebelik kayıplarını %0.5' in altına düşürmüştür (15).

Amniyosenteze bağlı en sık görülebilen komplikasyonlar şunlardır:

- 1- Amniyon sıvı sızması
- 2- Vajinal kanama
- 3- Abortus
- 4- Maternal ve fetal travma
- 5- Maternal ve amniyotik sıvı enfeksiyonu
- 6- Damar laserasyonları (Inferior epigastrik damar yaralanması)
- 7- Membranların rüptürü
- 8- Barsak zedelenmesi
- 9- Rh izoimmünizasyonu
- 10- Amniyon sıvı embolizmi
- 11- Anksiyete

İkinci trimesterde amniyosentez uygulanmış olgularda total fetal kayıp oranı %3' tür (düşük oranı %1.9, ölü doğum oranı %0.9 ve neonatal ölüm oranı %0.2). Bazal kayıp oranı %1' den fazladır. Kullanılan iğnenin ölçüsü komplikasyonların oranını etkiler. 19 gauge' luk iğneden daha kalın

iğnelerin kullanılmasının fetal kayıp oranını artırdığını ileri süren yayınlar mevcuttur (19,20).

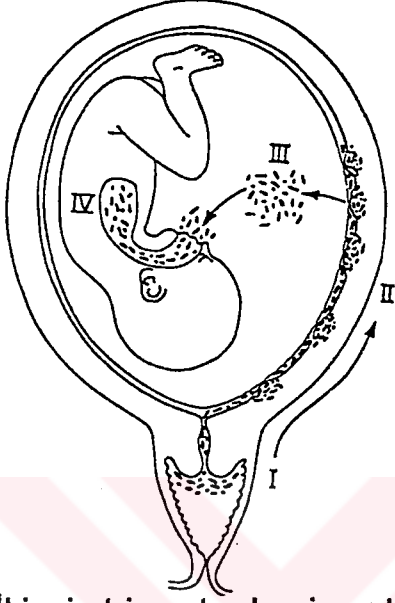
İkinci trimesterde amniyosentez uygulanan kadınlarda vaginal kanama veya amniyotik sıvı sızması ortalama %2.8 olarak verilmektedir. Erken amniyosentezden sonra ise bu oran %4.4 olarak verilmektedir. Akut amniyotik sıvı sızması veya vaginal kanama vakaların çoğunda ilk 48 saatte olmaktadır, kronik sızma oldukça nadir görülür. Vaginal kanama veya amniyotik sızması olan olgularda düşük oranının %18' e, fetal kayıp oranının %40' a kadar çıkabileceği bildirilmiştir (19, 20).

ASEMPTOMATİK INTRAUTERİN ENFEKSİYONLAR

Bir teoriye göre amniyosentezden sonra görülen gebelik kayıplarının bazılarının daha önceden var olan intrauterin enfeksiyona veya fetal anomaliye bağlı olduğu savunulmuştur. Gerçekten de bundan sonra yayınlanan bazı yayınlarda erken dönemde semptomatik veya asemptomatik intrauterin enfeksiyonların spontan gebelik kayıplarına neden olabileceği gösterilmiştir. Eğer amniyosentez uygulanmak isteniyorsa herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Ancak girişime bağlı gebelik kayıpları hatalı işleme de bağlı olabilir (15).

Intrauterin enfeksiyon yapan bakteriler, en sık şu yollarla intrauterin alana ulaşırlar: 1- Asandan yol (serviko-vaginal), 2- Hematojen yol (transplasental), 3- Retrograd yol (periton boşluğu ve fallop tüpleri),

4- İyatrojenik yol (intrauterin invazif girişimler). Bunların içinde en sık intrauterin enfeksiyona neden olan asandan yoldur (15).



Şekil III: Asandan enfeksiyonun evreleri (Romero R, Mazor M: Infection and preterm labor: Pathways for intrauterin infections. Clin Obstet Gynecol 31:558, 1989).

İkinci trimesterde inrauterin enfeksiyonların tanısı için yapılan amniyotik sıvı kültürü her zaman pozitif çıkmayabilir. Koryoamniyonda mikrobik kolonizasyon olduğunu gösteren interlökin-6 (IL-6) düzeyinde yükselme olduğu halde kültür negatif çıkabilir. İkinci trimesterde amniyotik sıvı IL-6 seviyesi ile üst genital traktus subklinik enfeksiyon/enflamasyonu teşhis edilebilir (15).

Amniyotik zar, amniyon sıvısını ve fetüsü enfeksiyonlara karşı bir bariyer görevi yaparak korur. İntraamniyotik enfeksiyon sıklıkla çoğul mikropludur. En sık görülen mikroorganizmalar: grup B β -haemolytic streptococcus, aerob Streptococcus, Peptostreptococcus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, Lysteria monocytogenes, koagulaz negatif Staphylococcus, Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis, Fusobacterium nucleatum,

Fusobacterium species, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides corrodens*, *Bacteroides ochraceus*, *Bacteroides bivius*, *Peptostreptococcus micros* ve *Candida albicans*' tır. Olguların yaklaşık %35' inde *Mycoplasma hominis* izole edilmiştir. Bu bakteri genital traktusta virulansı yüksek olan mikroorganizmalarla bir arada bulunur. *Listeria monocytogenes* preterm doğum eylemi ve prematür membran rüptürü olmadan intraamniyotik enfeksiyon yapabilir. Genellikle gripal enfeksiyonu takiben oluşan intraamniyotik enfeksiyon yapan bu bakteri, intruterin fetal ölüme neden olabilir (23-26).

Preterm doğum eylemi ve intakt membranı olan gebeler üzerinde 1980' den 1996 yılına kadar yapılan 22 çalışmanın sonuçlarına göre en az %2,9 ve en çok %47, ortalama %12,7 oranında amniyotik sıvıda pozitif kültür elde edilmiştir. Benzer şekilde prematür membran rüptürü olan hastalarda transabdominal amniyosentez ile elde edilen amniyon sıvısında ortalama %34,5 oranında pozitif kültür elde edilmiştir. Bu gebelerde neonatal sepsis oldukça yüksek (%25-90) bulunmuştur (22). Romero ve ark (24), preterm doğum eylemi ve intakt membranı olan gebelerde pozitif amniyotik sıvı kültürü prevalansını %9,1 olarak bildirmişlerdir.

Goldstein ve ark (27), ikinci trimesterde karyotip için refere edilen gebelerde yaptıkları amniyosentezde, amniyotik sıvıdan karyotip analizine ek olarak gram boyama ve kültür yapmışlar, %5.09 (8/157) oranında pozitif amniyotik sıvı kültürü elde etmişlerdir. Gram boyama ise tüm olgularda negatif bulunmuştur. Kültür pozitif olan hastalardan yalnız bir tanesi

(%12.5) septik abortus yapmıştır. Kalan hastalardan üçü preterm, üçü de term doğum yapmıştır.

David ve ark (28), gebeliğin 25-35. haftaları arasında preterm doğum eylemi olan hastalarda %12,2 (16/131) pozitif amniyotik sıvı kültürü elde ederken, pozitif kültürü olan hastaların 12' sinde pozitif gram boyama, 12' sinde ise histolojik olarak koryoamniyonit tespit etmişlerdir. Ayrıca bunların 13' ünde amniyotik sıvı glukoz düzeyi düşük bulunmuştur.

AMNİYOTİK SIVI GLUKOZU

Gebelik yaşının ilerlemesi ile amniyotik sıvı glukoz seviyesinin azaldığı ilk defa Schreiner ve Gubler (29) tarafından bildirilmiştir.

Bir çok araştırmacı, gebelik yaşı ile amniyotik sıvı glukoz düzeyi arasındaki ters ilişkiyi doğrulamasına rağmen, Wood ve Sherline (30), amniyotik sıvı glukoz düzeyinin gebelik yaşı ile değişmediğini ileri sürmüşlerdir.

Amniyotik sıvıda glukoz konsantrasyonu gebeliğin başında maternal serum glukoz düzeyi ile çok benzerdir. Gebelik yaşı ilerledikçe amniyotik sıvı glukoz düzeyi azalır, insülin düzeyi artar. Amniyotik sıvı glukozu, gebeliğin sonunda maternal serum glukozuna oranla %50 düşer. Erken gebelik döneminde amniyotik sıvıdaki yüksek glukoz konsantrasyonu, düşük fetal metabolizma hızı ve düşük fetal insülin düzeyi ile açıklanabilir (10, 31).

Bir başka çalışmada, ikinci trimesterde spina bifida ve anensefal fetusu olan gebelerde amniyotik sıvı glukoz konsantrasyonu, normal gebelerdeki amniyotik sıvı glukoz konsantrasyonundan düşük bulunmuş, ancak bu düşüklüğün sebebi açıklanamamıştır (32).

Maternal hiperglisemide glukoz amniyotik sıvıya geçer ve uzun süre yüksek düzeyde seyrederek. Bu nedenle amniyotik sıvı glukoz düzeyleri, maternal kan seviyesinin önceki yedi gününü yansıtır. Normalde amniyotik sıvı glukoz düzeyi gebelik ilerledikçe düşer ve gebeliğin son ayında bu değer 20 mg/dl' nin altına düşme eğilimindedir. Amniyotik sıvılarında yüksek glukoz düzeyleri bulunan yenidoğanlar depresiftir ve APGAR skorları düşüktür (33).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Haziran 1997 ile Ağustos 1998 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.Ü.T.F.) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapıldı. Gebe polikliniğimizde izlenen gebeler ve kliniğimize fetal anomali riski nedeniyle, kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarınca refere edilen gebeler olmak üzere toplam 67 gebe kadın amniyosentez programına alındı. Bunlardan biri fetal anensefali, diğeri kronik böbrek hastalığı nedeniyle çalışmaya dahil edilmediler. Amniyosentez endikasyonu, girişimi ve komplikasyonları hakkında gebelere bilgi verildi. Girişimi kabul etmeyen gebeler çalışma kapsamına alınmadı.

Amniyosentez uygulanan gebelerin yaşı, gravidası, paritesi, abortus sayısı, yaşayan çocuk sayısı, öğrenim durumu, mesleği, eşiyle akrabalık derecesi ve son adet tarihi kaydedildi.

Girişimi kabul eden gebelerin, gebe muayeneleri ile birlikte genel fizik muayeneleri yapıldı. Amniyosentez uygulanan tüm gebelerin kan sayımları, biyokimyasal analizleri, idrar tetkikleri, eşlerinin kan grupları ve hepatit B yüzey antijenleri gibi tetkikler D.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalına bağlı merkez laboratuvarında yapıldı.

Bütün gebelerin obstetrik ultrasonografik tetkiki kliniğimizde yapıldı ve fetüsler anomali yönünden değerlendirildi. Çalışmamıza, klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir patoloji tespit edilemeyen, enfeksiyon bulgusu olmayan, kan şekeri düzeyleri normal 55 olgu dahil edildi. Son adet tarihini bilmeyen 11 gebe ve son adet tarihine göre gebelik haftaları

ultrasonografi ile uyumsuz olan 4 gebenin gebelik haftaları ultrasonografi ile BPD, HC, AC ve FL ölçümlerinin ortalamasına göre saptandı.

Bütün amniyosentez girişimleri uzmanlar tarafından veya uzman gözetimi altında yapıldı. Çalışma kapsamına alınan ve girişimi kabul eden gebelere, gebeliklerinin 16-23. haftaları arasında, Toshiba SSH-140A, 3,5 MHz konveks probu renkli Doppler ultrasonografi cihazı eşliğinde, batın ve prob povidone-iodine ile temizlendikten sonra transabdominal amniyosentez uygulandı. Ponksiyonlar tek kullanımlık 22 gauge 9 cm mandrenli spinal iğneler ile yapıldı. Genellikle plasentadan geçilmemesine, orta hatta yakın ve fundal bölgeden ponksiyon yapılmasına özen gösterildi. Lokal anestezi ve profilaktik antibiyotik kullanılmadı. Rh uygunsuzluğu olan olgulara girişim sonrası 300 µg anti-D immün globülin uygulandı. Gebelerden 17-26 ml arasında değişen oranda amniyotik sıvı alındı. İlk 2 ml ayrı enjektöre, genetik inceleme için her gebelik haftası için 1 ml ve ek olarak son 2 ml amniyotik sıvı ayrı ayrı alındı. İşlem için iki adet 10 ml' lik ve iki adet 2 ml' lik toplam dört adet steril plastik enjektör kullanıldı. Alınan ilk 2 ml amniyotik sıvı kliniğimiz içinde bulunan laboratuvarında santrifüj edildikten sonra direkt mikroskopide incelendi. Karyotip incelemesi için alınan amniyotik sıvı steril şartlarda, kapalı ambalajda en kısa sürede Genetik Anabilim Dalına ulaştırıldı. En son alınan 2 ml ise merkez laboratuvarına kültür antibiyogram, gram boyama ve glukoz düzeyi için gönderildi. Amniyotik sıvı aerob bakteriler için "Kanlı Agar" besiyeri veya "Eosin Methylen Blue" (EMB) gibi besiyerlerine ekim yapıldı. Hazırlanan preparat, gram boyama yöntemiyle boyandıktan sonra, gram pozitif ve

gram negatif bakteriler yönünden incelendi. Normalde steril kabul edilen amniyotik sıvıda en az bir bakterinin varlığı pozitif test olarak yorumlandı. Glukoz düzeyi Beckman firmasına ait CX5 Delta cihazında ölçüldü.

Gebelik haftaları ile glukoz düzeyleri arasındaki ilişkinin istatistiksel analizlerinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı, Student-t testi ile test edildi. Gruplar arası farklılık Ki-kare ve Fisher testleri ile karşılaştırıldı.

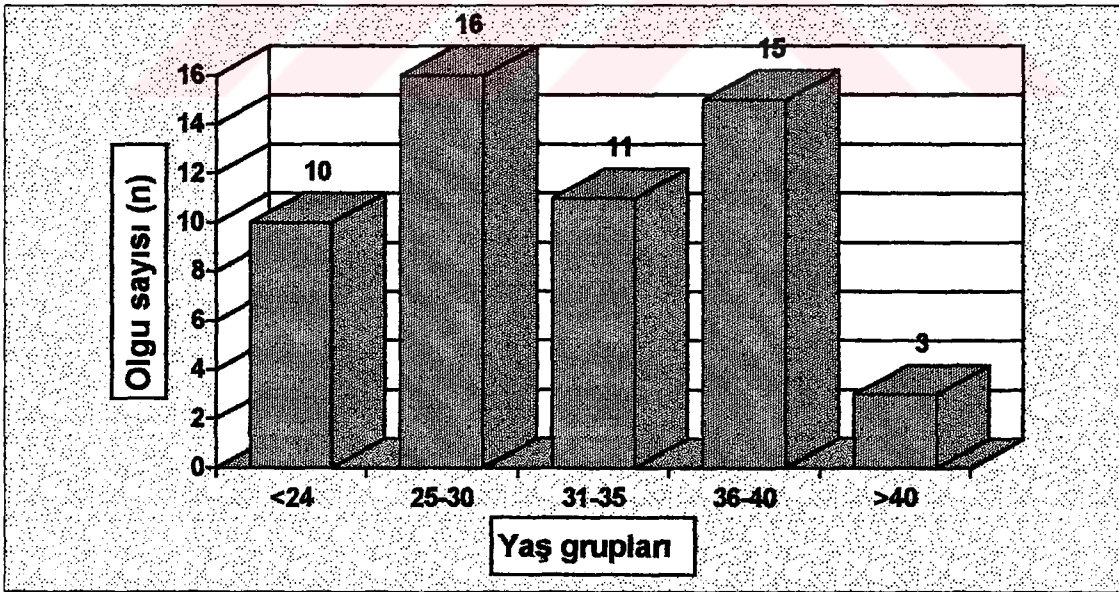


BULGULAR

Haziran 1997 ile Ağustos 1998 tarihleri D.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında amniyosentez programına alınan 55 hastaya gebeliklerinin 16-23. haftaları arasında 56 amniyosentez uygulandı. İki olguda ikiz gebelik vardı. Bunlardan birine iki amniyosentez uygulandı, diğerine ise ikizlerin biri ölü olması nedeniyle tek amniyosentez uygulandı.

Çalışma kapsamına alınan gebelerin hepsi sağlıklıydı. En küçüğü 18, en büyüğü 44 yaşındaydı. Gebelerin ortalama yaşı 31.09 ± 6.42 olarak bulundu. Amniyosentez uygulanan gebelerin yaş grubuna göre dağılımı Grafik I ' de görülmektedir.

Grafik I: Amniyosentez uygulanan gebelerin (n:55) yaş grubuna göre dağılımı.



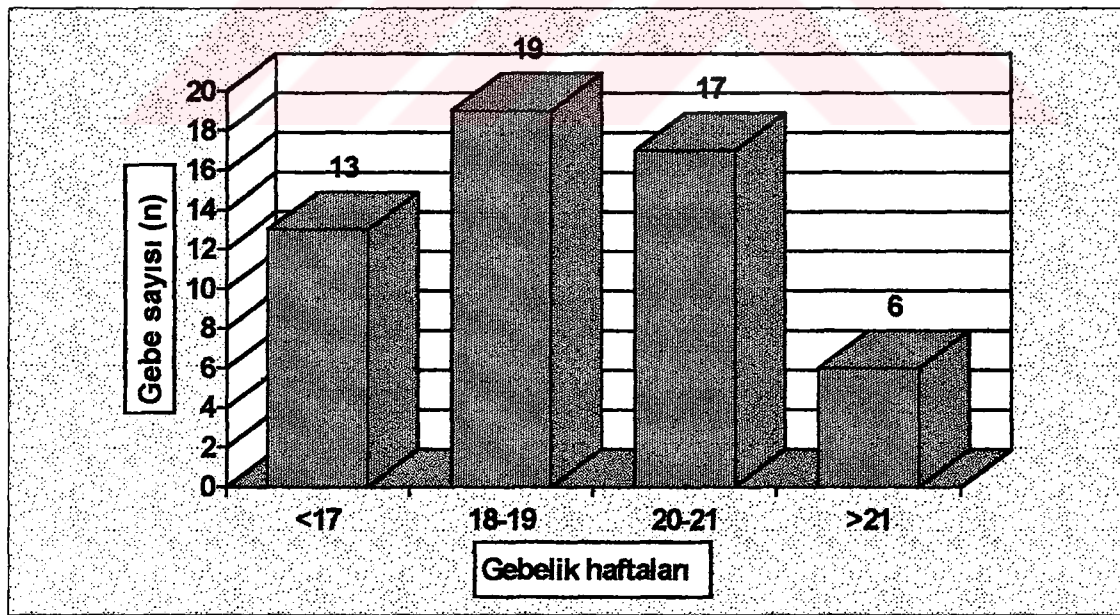
Olguların ortalama gebelik sayısı 4.74 ± 3.28 , ortalama doğum sayısı 2.50 ± 2.62 , ortalama abortus sayısı 1.29 ± 1.75 olarak bulundu. Gebelerin %52.72 (29/55)' sinin en az bir abortus yaptığı tespit edildi.

Gebelerin %61.81 (34/55)' i en az bir çocuk sahibiydi ve ortalama yaşıyan çocuk sayısı ise 1.85 ± 2.16 olarak bulundu. Gebelerin parite ve yaşa göre dağılımı Tablo II' de gösterilmektedir. Amniyosentez uygulanan olguların ortalama gebelik haftası 19.00 ± 2.00 olarak bulundu. Olguların %85.45' i 16-21. gebelik haftalarında idi (Grafik II).

Tablo II: Gebelerin parite ve yaşa göre dağılımı.

	%	Ortalama yaş
Nullipar	30.90	25.41 ± 4.54
Primipar	12.72	32.71 ± 6.18
Multipar	40.00	32.90 ± 5.41
Grand multipar	16.36	36.11 ± 3.95

Grafik II: Amniyosentez uygulanan gebelerin (n:55) gebelik haftalarına göre dağılımı.

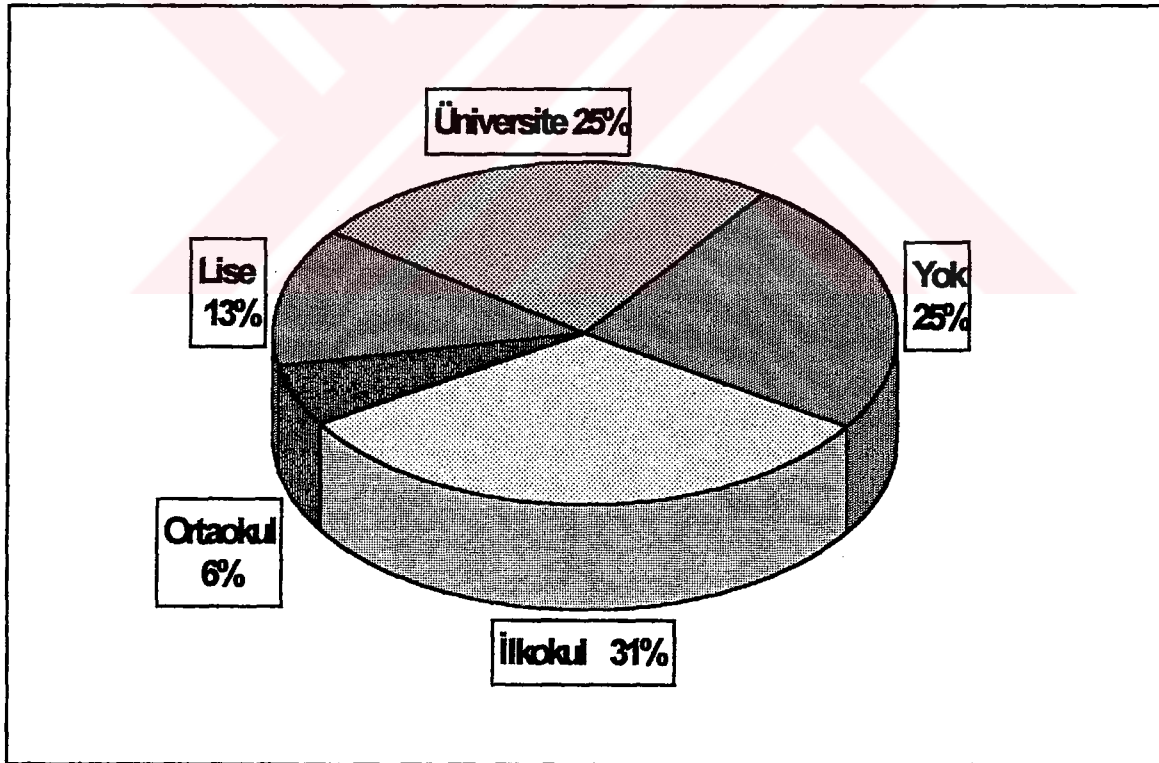


Gebelerden amniyosentez ile 17-26 ml arasında, ortalama 22.70 ± 2.00 ml amniyon sıvısı alındığı belirlendi. İki hastaya iki kez

amniyosentez girişimi yapıldı, birinde diamiyotik ikiz gebelik mevcuttu, diğerinde ise ilk girişim başarısız olmuştu.

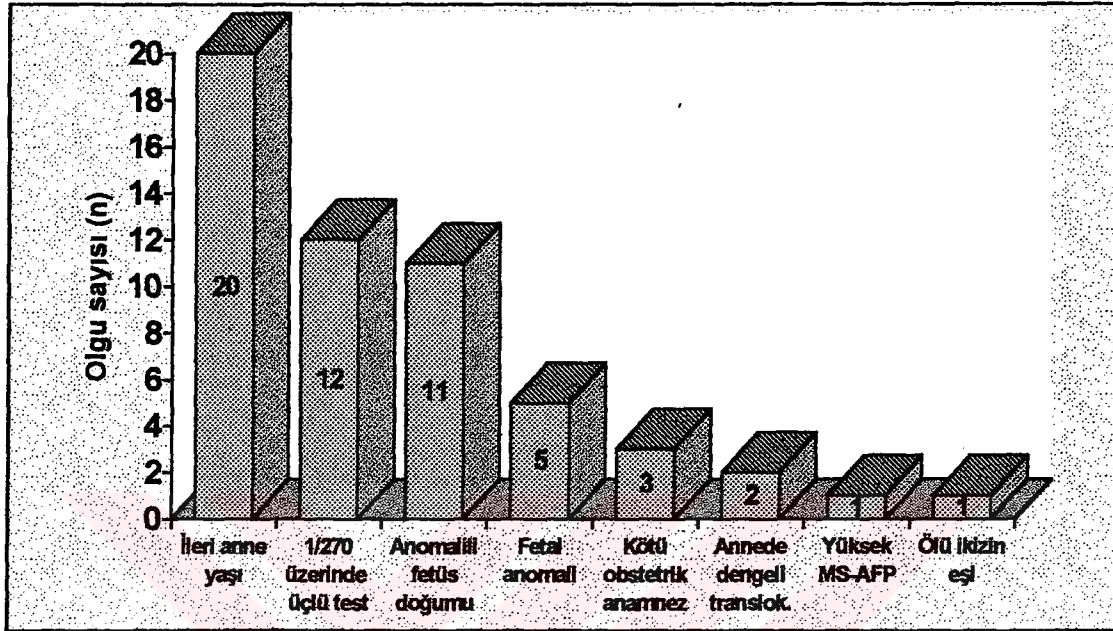
Hastalarımız mesleki dağılım yönünden incelendiğinde: %70.90' ının çalışmayan (ev hanımı), %29.10' unun ise çalışan kadınlardan oluştuğu belirlendi. Olgularımızın öğrenim durumlarına göre dağılımı Grafik III' te gösterilmektedir. Hastaların %30.90 (17/55)' nında yakın derece akrabalıkları vardı ve bunların tamamını çalışmayan kadınlar oluşturuyordu.

Grafik III: Amniyosentez uygulanan gebelerin (n:55) öğrenim durumlarının dağılımı.



Amniyosentez endikasyonları içinde, ileri anne yaşı endikasyonu %36.36 ile ilk sırayı oluşturuyordu. Amniyosentez uygulanan gebelerin endikasyonlarına göre dağılımı Grafik IV' de verilmiştir.

Grafik IV: Amniyosentez uygulanan gebelerin (n=55) endikasyonlarına göre dağılımı.

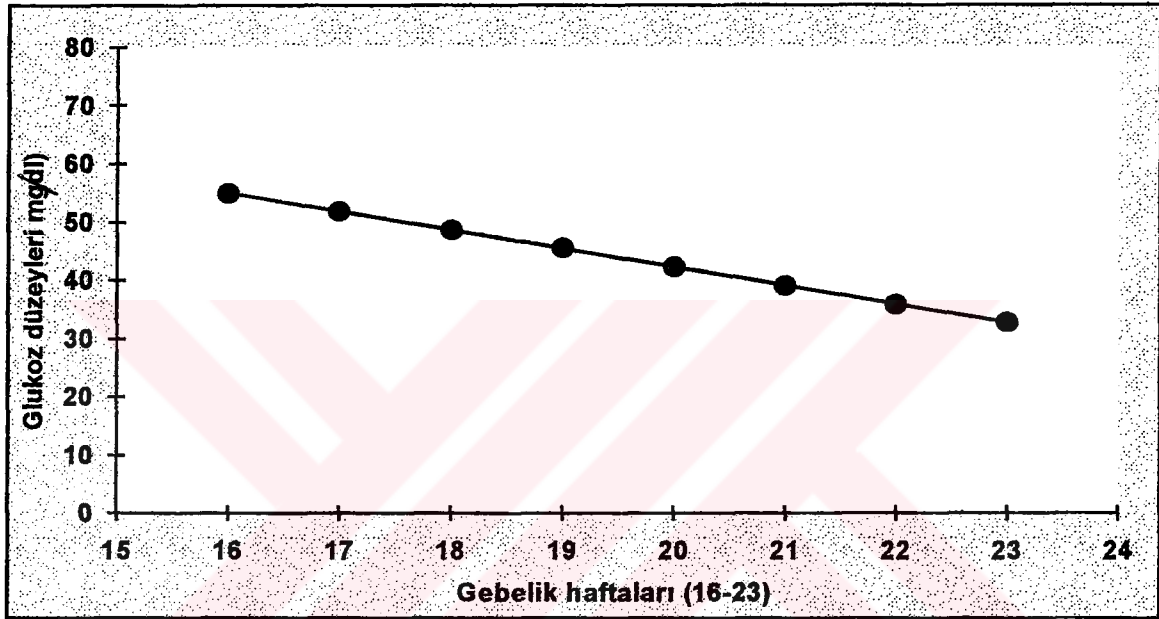


Olgularımızın üçüne (%5.45) Rh uygunsuzluğu yönünden risk taşımaları nedeniyle, işlemden hemen sonra profilaktik amaçlı 300 µg anti-D immünglobulin yapıldı. Hastaların %89.09 (49/55)' una transabdominal-transamniyotik, %12.72 (7/55)' ine transabdominal-transplasental girişimle amniyosentez uygulandı. Amniyosentez ile elde edilen sıvıların %96.36 (53/55)' sı berrak veya normal amniyon sıvısı görünümdeydi. Bir olguda bulanık sarı (ölü ikiz eşi), diğer bir olguda ise hemorajik (transplasental girişime bağlı) görünümdeydi. İki hastadan birinde işlemden önce oligohidramniyos, birinde ise polihidramniyos tespit edildi.

Bu çalışmaya alınan 55 hastanın gebelik haftalarına göre amniyotik sıvı glukoz düzeyleri ortalaması belirlendi. Amniyosentez uyguladığımız

olguların, gebelik haftaları ile amniyotik sıvı glukoz düzeyleri arasındaki ilişki Grafik V' te gösterilmektedir. Grafik aşağıdaki denkleme göre belirlenmiştir.

Grafik V: Amniyosentez uygulanan olguların (n:55) gebelik haftaları ile amniyotik sıvı glukoz düzeyleri arasındaki ilişki.



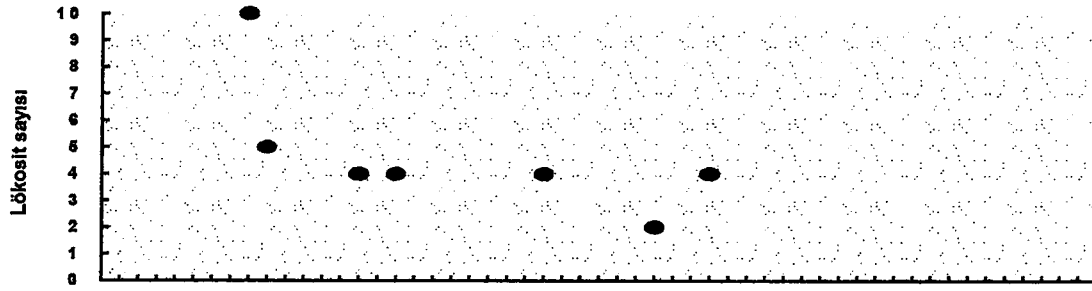
$$y = 105.955 - 3.184 \cdot X$$

Gebelik haftaları (x) ile, gebelik haftalarına göre ölçülen amniyotik sıvı glukoz düzeyleri (y) arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi kullanılarak araştırıldı ve Student-t testi ile test edildi. Pearson korelasyon katsayısı ($r = -0.642$) olarak bulundu. Gebelik haftaları ile amniyotik sıvı glukoz düzeyleri arasında kuvvetli, anlamlı ve negatif (ters) bir ilişki olduğu görüldü ($p < 0.001$). Gebelik haftaları ilerledikçe ölçülen amniyotik sıvı glukoz düzeylerinde anlamlı derecede bir azalma olduğu tespit edildi.

Amniyosentez ile alınan ilk 2 ml' lik amniyotik sıvı santrifüj edildikten sonra direkt mikroskopide incelendi. Olguların %18.18 (10/55)' inde

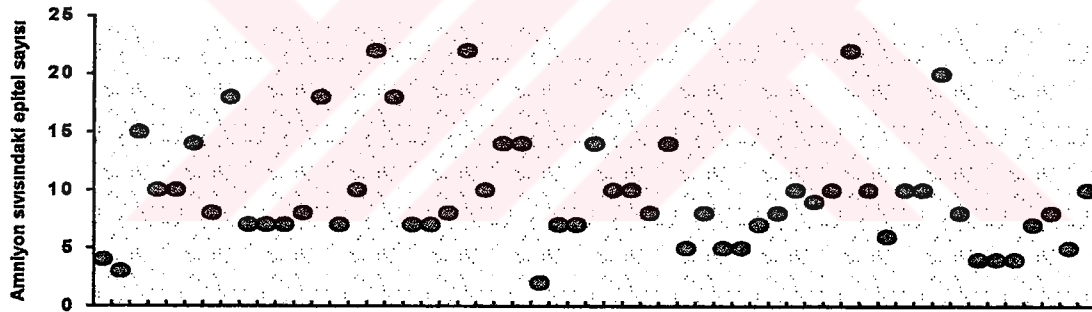
bakteri görüldü. Olguların %12.72 (7/55)' sinde 2-10 lökosit hücresi görüldü (Grafik VI). Bütün olgularda değişik oranda epitel hücreleri görüldü (Grafik VII). Tüm olgularda eritrositlere rastlanırken, %32.72 (18/55) olguda eritrositler sayılamayacak kadar çoktu (Grafik VIII).

Grafik VI: Amniyon sıvısının direkt mikroskopisinde lökosit sayısı.



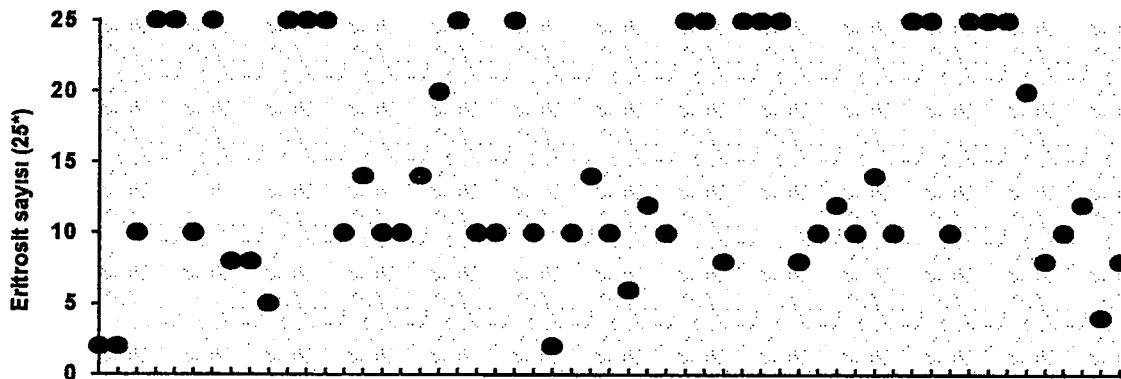
Olgu sayısı (n:55)

Grafik VII: Amniyon sıvısının direkt mikroskopisinde epitel hücrelerinin sayısı



Olgu sayısı (n:55)

Grafik VIII: Amniyon sıvısının direkt mikroskopisindeki eritrosit sayısı.



Olgu sayısı (n: 55)

25*: Eritrosit sayısı 25 ve üzerinde ise.

Amniyosentezden sonra erken dönemde (ilk 48 saat) hiç bir hastada erken doğum eylemi, erken membran rüptürü, abort veya erken doğum gibi akut komplikasyonlar olmadı. İki hastada anomali (bilateral multikistik böbrek, oligohidroamniyos) nedeniyle medikal abort yaptırıldı. Gebeliğin 18. haftasında amniyosentez yapılan bir hasta, girişimden dört gün sonra karın ve kasık ağrısı şikayetleriyle kliniğimize müracaat etti. Yapılan muayenesinde: servikal açıklık 3 cm, silinme %30 bulundu. Amniyotik zar intakt idi. Hastanın amniyosentez ile alınmış olan amniyotik sıvısının direkt mikroskopisinde bakteri görüldü, gram boyamasında yoğun oranda gram (+) diplococcus görülürken kültürde bakteri üretilmedi. Amniyotik sıvı glukozu 18. gebelik haftasının ortalamasına (47.50 mg/dl) göre düşük (30 mg/dl) bulundu. Yatırılarak antibiyoterapiye başlanan hasta, işlemten itibaren beşinci günde abortus yaptı. Aynı hastanın yakın akrabası olan başka bir hastaya 6 ay sonra amniyosentez yapıldı ve bu hastanın da amniyon sıvısının gram boyamasında aynı bakteri görüldü, ancak gebelik takibi sorunsuz devam etti.

Bir olguda %1.81 (1/55) amniyon sıvısında *Staphylococcus aureus* üredi. Toplam dört olgunun %7.27 (4/55) amniyon sıvısının gram boyamasında gram pozitif diplococcus görüldü. Bir hastanın gram boyamasında gram (+) diplococcus görüldü ve kültüründe de *Staphylococcus aureus* üredi. Ultrasonografi ile bilateral multikistik böbrek tanısı konulan bu olguya, amniyosentezden sonra medikal abortus yaptırıldı.

Amniyosentez ile alınan ilk ve son 2 ml' lik amniyotik sıvılarda pozitif bulgu elde edilen olguların laboratuvar ve klinik özellikleri Tablo III ' te gösterilmiştir.

Tablo III: Amniyotik sıvıda pozitif bulgu elde edilen olguların özellikleri.

Hasta no	Gebelik haftası	Glukoz	İlk 2 ml	Son 2 ml		Sonuçlar
			Bakteri varlığı	Kültür	Gram boyama	
1	17	45	+	+	+	Medikal abortus
2	21	42	+	-	-	Term doğum
3	20	46	+	-	-	Term doğum
4	20	57	+	-	-	Preterm doğum
5	20	43	+	-	-	Term doğum
6	23	35	+	-	-	Term doğum
7	20	49	+	-	-	Term doğum
8	19	45	+	-	-	Term doğum
9	18	30	+	-	+	Spontan abortus
10	21	41	+	-	-	Term doğum
11	16	63	-	-	+	Gebelik devam ediyor
12	18	49	-	-	+	Gebelik devam ediyor

Alınan ilk 2 ml sıvıdaki bakteri varlığı ile kültür ve gram boyamada saptanan bakteri varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, gebeliğin 16-23. haftalarında yaptığımız amniyotik sıvı incelemesinde, %1.81 (1/55) pozitif aerob bakteri kültürü ve %7.27 (4/55) pozitif gram boyama ile karşılaştık. Amniyotik sıvıda bakteri varlığını genelde %7.27 (4/55) olarak belirledik. Goldstein ve ark (27), yaptıkları benzer bir çalışmada, ikinci trimesterde yalnız aerob bakteriler için amniyotik sıvıda pozitif kültür insidansını %5.09 (8/157) oranında bulmuşlardır. Gram boyamada tüm olgularda sonuçları negatif bulmuşlardır. Escherichia coli pozitif çıkan bir gebe, amniyosentezden iki hafta sonra septik abortus yapmış, kalan 6 hastadan 3' ü preterm ve 3' ü de term doğum yapmışlardır. Prevedourakis ve ark (21), gebeliğin 30-38. haftaları arasında yaptıkları çalışmada gebelikte %2.56, doğum eylemi olanlarda %10,25 ve total olarak %7.69 oranında pozitif amniyotik sıvı kültürü elde etmişlerdir. Prematür doğum eylemi olan ve intakt membrana sahip gebelerde, daha önce yapılan çok sayıda çalışmada pozitif kültür ortalaması %13,6 oranında verilmiştir (27).

İntrauterin enfeksiyonların prevalansı gebelik yaşına paralel olarak bir artış göstermektedir. Özellikle preterm doğum eylemi veya preterm prematür membran rüptürü olan hastalarda sık görülür. İntrauterin enfeksiyonların tanısı için kullanılan bir çok test vardır (28). Bunlardan amniyotik sıvıda gram boyama, kültür, lökosit sayımı, glukoz, nitrik oksit, laktat dehidrogenaz seviyeleri ve sitokinler sayılabilir. Biz bunlardan dördünü kullandık. İntrauterin enfeksiyonların tanısında amniyotik sıvının

gram boyaması, kültürü, lökosit sayımı, glukoz düzeyi gibi testler, ucuz, kolay kısa sürede sonuç verebilen güvenilir parametrelerdir (34).

Gebeliğin tüm evrelerinde amniyotik membran intakt olduğu halde, değişik oranlarda intrauterin enfeksiyon yapan ajanlar izole edilmiş ve bunlara bağlı klinik koryoamniyonit tespit edilmiştir. Gebelik yaşı ilerledikçe intrauterin enfeksiyon insidansı da artar. Son zamanlarda, üçüncü trimesterde intakt membran ve preterm doğum eylemi olan kadınlarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre amniyotik sıvıda pozitif kültür insidansı oldukça yüksek bulunmuştur. Pozitif amniyotik sıvı kültür prevalansının %0-25,8 arasında değiştiği belirtilmiştir (24, 27). Buna karşılık hastaların bir kısmında klinik olarak koryoamniyonit belirti ve bulgularına rastlanılmamıştır. Bobitt ve ark (35), preterm doğum eylemi olan kadınlarda %25 oranında intraamniyotik mikroorganizma izole etmişlerdir. Virulansı düşük olan mikroorganizmaların maternal ateşe neden olmaktan ziyade, subklinik amniyonitis ile uterin aktiviteyi stimüle ederek preterm doğum eylemine neden olduğu şeklinde yorum yapmışlardır. İkinci trimesterde ise asemptomatik veya subklinik intrauterin enfeksiyonlarla ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır (27).

Prevedourakis ve ark (22), amniyotik sıvı kültüründe en çok *Staphylococcus aureus* tespit etmişlerdir. Çalışmamızda saptadığımız mikroorganizma da *Staphylococcus aureus*' tur.

Romero ve ark (25), gebeliğin 14-24. haftalarında serklaj öncesi servikal dilatasyonu >2 cm olan hastalarda yaptıkları aerob ve anaerob

kültürlerde, intraamniyotik enfeksiyon prevalansını %51,5 olarak bulurken en çok rastladıkları mikroorganizmayı *Ureaplasma urealyticum* olarak belirlemişlerdir. Bu hastalardan bir tanesi hariç, hepsinde klinik koryoamniyonit gelişmesi sonucu gebelikler erken sonlanmıştır. Bir kültürde β -haemolytic streptococcus üremiş, bu hastaya iki hafta süre ile 1gr parenteral tek doz intraamniyotik ampisilin tedavisi uygulanmış ve gebelik normal olarak sonlanmıştır. Dört hastada klinik koryoamniyonit geliştiği halde gram boyama negatif çıkmıştır. Bunun nedeninin *Ureaplasma urealyticum*' un gram boyamada görülememesi olduğu ileri sürülmüştür.

Bir çok çalışmada yapılan amniyotik sıvı kültüründe daha çok aerob bakteri kültüre edilmiştir. Buna karşılık Camille ve ark (36), preterm doğum eylemi ve intakt membranı olan hastalarda %21,2 (7/33) oranında pozitif amniyotik sıvı kültürü elde etmişler ve kültürlerin hepsinde anaerob bakteri üretmişlerdir. Yalnız bir olguda mikst bakteri izole edilmiştir. Biz yalnız aerob bakteri kültürünü yaptık. Eğer anaerob bakteri kültürünü de yapabilseydik, belki daha yüksek oranda pozitif amniyotik sıvı kültürü elde edebilecektik. Nitekim, dört olgumuzda gram boyama pozitif iken, bunlardan sadece birinde bakteri üretilebilmiş, diğer üçünde ise kültür negatif bulunmuştur.

Preterm prematür membran rüptürü olan hastalarda pozitif amniyotik sıvı kültürü, pozitif gram boyama oranı ve neonatal komplikasyonların oranı daha yüksektir. Daniel ve ark (34), preterm prematür membran rüptürü olan

117 hastaya yaptıkları amniyotik sıvı kültüründe %47.8 (56/117) oranında pozitif kültür ile karşılaşmışlar, gram boyamanın sensitivitesini %41 olarak bulmuşlardır. Romero ve ark (37), preterm doğum eylemi ve intakt membranı olan hastalarda pozitif amniyotik sıvı kültürü prevalansını %12.2 oranında, gram boyama sensitivitesini %63,6 ve spesifisitesini %99.1 oranında bulmuşlardır.

Gram boyama intrauterin enfeksiyonların tanısında çabuk sonuç alınan bir tanı yöntemidir. Sensitivitesi %44.8, spesifisitesi %97.8 ' dir. 1 ml' de $>10^5$ koloni bakteri bulunduğunda, gram boyama %80 oranında pozitif sonuç verir (3). Gram boyamada yoğun oranda diplococcus bulunan ancak kültürde bakteri üretilmeyen olgumuzda anaerob bakteri varlığından şüphe ettik.

Amniyotik sıvının direkt mikroskopisi kolay, pratik ve kısa sürede sonuç veren bir işlemdir. Genel görüş, bu sıvının bakteri, maternal hücre ve kan kontaminasyonu nedeniyle atılması gerektiği yönündedir. İlk 2ml' lik amniyotik sıvının direkt mikroskopisinde 10 olguda bakteri görmemize karşılık yalnız 1 olguda pozitif kültür ve 2 olguda pozitif gram boyama tespit ettik. Ancak ilk alınan amniyotik sıvı içeriği ile kültür ve gram boyama sonuçları arasında bir ilişki olmadığını ve bunun bakteri, maternal kan ve epitel hücreleri ile kontaminasyon riskinin yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Asemptomatik hastalarda sublinik intraamniyotik enfeksiyon ile refrakter preterm doğum eylemi arasındaki ilişkiyi araştıran Patrick ve ark

(39), subklinik intrauterin enfeksiyonun nadiren refrakter preterm doğum eylemine neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Romero ve ark (40), preterm doğum eylemi ve intakt membranı olan hastalara transabdominal amniyosentez yaparak intraamniyotik enfeksiyon ile glukoz konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve amniyotik sıvının pozitif kültür prevalansını %13.6 (23/168) bulmuşlardır. Amniyotik sıvı kültürü pozitif olan hastalarda ortalama amniyotik sıvı glukoz düzeyini 11mg/dl (2-30 mg/dl), negatif olanlarda ise ortalama 28 mg/dl (3-70 mg/dl) bulmuşlardır. Amniyotik sıvı glukozu <14 mg/dl olduğunda, sensitiviteyi %86.9 (20/23), spesifisiteyi %91.7 (133/145), pozitif prediktif değeri %62.5 (20/32) ve negatif prediktif değeri %97.8 (133/136) olarak bulmuşlardır. Benzer bir çalışmada ise (41), intrauterin enfeksiyonu olan hastalarda ortalama amniyotik sıvı glukozu 5.0 ± 2.4 mg/dl, intrauterin enfeksiyonu olmayanlarda ise 39.80 ± 18.42 mg/dl bulunmuştur. Spontan abortus yapan hastamızın amniyotik sıvı glukoz düzeyini 30 mg/dl bulduk. Halbuki aynı gebelik haftasının ortalama glukoz düzeyi 47.500 ± 10.90 mg/dl idi.

Amniyotik sıvıda asemptomatik bakteri varlığı zaman içinde erken doğum eylemine neden olabilen enfeksiyonlara kaynak oluşturabilir. Kanaatimizce bu olayda bakterinin virulansı, kişinin direnci, dış müdahaleler ve çeşitli girişimlerin değişik rolleri olabilir.

SONUÇ

Gebeliğin ikinci trimesterinde incelediğimiz gebeliklerin %7.24'ünde gram boyama ile %1.81'inde kültür ile amniyon sıvısında asemptomatik bakteri varlığı belirledik. Bu tip olgular amniyosentez girişimi sırasında tesadüfen saptanabilmektedirler. Belki de amniyosentez girişimlerinin %1'lik gebelik kaybı ile sonuçlanmasının bir nedeni de amniyotik sıvıda asemptomatik bakteri varlığıdır. Bu nedenle amniyosentez yapılan olgularda direkt mikroskopi, gram boyama ve gerektiğinde glukoz düzeyi tayinin ve kültür antibiyogram yapılmasının, gerek gebelik prognozunu düzeltmede, gerekse abortus veya erken doğumların etyolojisini anlamada faydalı olabileceği görüşündeyiz. Olgu sayısı arttırılarak yapılacak benzer amniyosentez çalışmalarının daha güvenilir sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, gebeliğin 16-23. haftaları arasında karyotip amaçlı amniyosentez girişimlerinden elde edilen amniyon sıvısında asemptomatik bakteri varlığını ortaya çıkarmak, glukoz düzeyinin bu dönemde nasıl bir değişim gösterdiğini ve intrauterin enfeksiyonla ilişkisini ortaya koymaktır.

Bu çalışma, Haziran 1997 ile Ağustos 1998 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.Ü.T.F.) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapıldı. Toplam amniyosentez programına alınan 67 gebe kadından 55 gebeye amniyosentez yapıldı. Ortalama 22.70 ± 2.00 ml amniyotik sıvı alındı. Alınan ilk 2 ml' lik amniyotik sıvı direkt mikroskopide incelendi. Karyotip amaçlı amniyotik sıvı, her gebelik haftası için 1 ml alındı. Son alınan 2 ml' lik amniyotik sıvıdan kültür antibiyogram, gram boyama ve glukoz düzeyinin ölçümleri yapıldı. Amniyotik sıvı aerob bakteriler için kültür antibiyogram, gram pozitif ve gram negatif bakteriler için gram boyama ile incelendi. İstatistiksel analizler için Pearson korelasyon analizi ve Student-t testi kullanıldı.

Bir (%1.81) olguda *Staphylococcus aureus* üredi. Dört (%7.27) olgunun gram boyamasında bakteri görüldü. Gebelik haftaları ile glukoz düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulundu ($p < 0.001$). Amniyonda bakteri saptanan bir olgunun amniyotik sıvı glukoz düzeyi aynı gebelik haftasının ortalamasından daha düşüktü.

Amniyotik sıvı kültürü negatif, gram boyaması pozitif, direkt mikroskopisinde bakteri ve lökosit bulunan glukoz düzeyi düşük (30 mg/dl) olan bir olgu amniyosentezin 5. günü spontan abort yaptı.

Gebeliğin ikinci trimesterinde amniyon sıvısında asemptomatik bakteri varlığı amniyosentez girişimi sırasında tesadüfen belirlenebilir. Bu nedenle amniyosentez sırasında amniyotik sıvıda asemptomatik bakteri varlığının saptanması için her örnekte aynı gün içinde direkt mikroskopi, gram boyama, kültür antibiyogram, glukoz düzeyi bakılmalı, bakteri varlığında derhal uygun antibiyotikler kullanılmalı ve hasta yakın takibe alınmalıdır. Testlerin birlikte kullanılmaları sensitiviteyi daha da arttırabilir. Bu incelemeler gerek gebelik prognozunu düzeltmede, gerekse oluşan abortus veya erken doğumların nedenini anlamada faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Önderođlu LS: Fetal İnvazif Girişimler. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Serdarođlu LS (Ed). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitapevi, Ankara, 1532-52, 1996
- 2- DeLia JE: Plasental ve Fetal Gelişim. Scot JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Eds): Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Altıncı Ed. Yüce Yayınları. İstanbul, 119-42,1992
- 3- Dađdeviren A, Çakar AN: Fetal Gelişme ve Plasenta; Plasenta ve Fetal Zarların Histolojisi. Beksaç MS (Ed): Fetal Tıp; Prenatal Tanı. Medical Network & Nobel. Ankara,14-17, 1995
- 4- Thomas CR: The ultrastructure of human amnion epithelium. J Ultrastruct Res,13: 65, 1965
- 5- Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL (Eds): The Placenta and Fetal Membranes. In: Williams Obstetrics. 20th Ed. Prentice-Hall International, Connecticut, 95-150, 1997
- 6- Byrne D, Marks K, Azar G, Nicolaidis K: Randomized study of early amniocentesis versus chorionic villus sampling. A technical and cytogenetic comparison of 650 patients. Ultrasound Obstet Gynecol 1: 235, 1992
- 7- Knuppel RA, Goodlin RC: Maternal, Plasental, Fetal Ünite; Fetal ve Erken Neonatal Fizyoloji. Pernoll ML (Ed): Çağdaş Obstetrik & Jinekoloji Teşhis & Tedavi. Barış Kitapevi, İstanbul, 176-211, 1994

- 8- Gomez KJ, Copel JA: Ultrasound screening for fetal structural anomalies. *Curr Op Obstet and Gynecol* 5: 204-10, 1993
- 9- Maeda K: The safe use of pulsed Doppler diagnostic ultrasound. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji*. 2: 10, 1998
- 10- Goldberg JD, Golbus MS: Koryonik Villüs Örneklemesi. Queennan JT, Hobbins JC: Yüksek Riskli Gebeliklerde Tanı ve Tedavi Protokolları. 3. Baskı. Atlas Kitapçılık, Ankara, 115-119, 1997
- 11- Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S: A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 327: 594-8, 1992
- 12- Jurkovic D, Jauniaux E, Campbell S, Pandya P, Cardy DL, Nicolaides KH: Coelocentesis. A new technique for early prenatal diagnosis. *Lancet* 341: 1623-4, 1993
- 13- Şener T: Prenatal Tanıda Genel Prensipler. *Obstetrik ve Jinekoloji Sürekli Eğitim Dergisi*. 1: 131-42, 1997
- 14- Bevis DCA: The antenatal prediction of haemolytic disease of the newborn. *Lancet*, 1: 395, 1952.
- 15 - Wenstrom KD, Andrews WW, Tamura T, DuBard MB, Johnston KE, Hamstreet GP: Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 175: 830-3,1996

- 16- Simpson JL: Obstetrik ve Jinekolojide Genetik Faktörler. Scot JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Ed): Danforth Obstetrik ve Jinekoloji. Altıncı Ed. Yüce Yayınları. İstanbul, 277-318, 1992
- 17- Wurster KG, Roemer VM, Decker K, Hirsch HA: Amniotic infection syndrome after amniocentesis - a case report. Geburtshilfe-Frauenheilkd. 42: 676-9, 1982
- 18- Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL: Prenatal Diagnosis and Invasive Techniques to Monitor the Fetus. In: Williams Obstetrics. 20th Ed. Prentice-Hall International, Connecticut, 919-42, 1997
- 19- Şener T: Complications of Amniocentesis. Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji. 2: 11, 1998
- 20- Başer İ, Dede S: Prenatal Tanı Yöntemleri. Obstetrik ve Jinekoloji Sürekli Eğitim Dergisi. 1: 53-76, 1997
- 21- Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C: Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. Infect Dis Clin North Am 11: 135-76, 1997
- 22- Prevedourakis C, Papadimitriou G, Ioannidou A: Isolation of pathogenic bacteria in the amniotic fluid during pregnancy and labor. Am J Obstet Gynecol 106: 400-2, 1970
- 23- Miller JR, Pupkin MJ, Hill GB: Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 136: 796-804, 1980
- 24- Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP, Hobbins JC Infection and labor. V. Prevalence,

microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 161: 817-24, 1989

25- Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W, Brandt F, Ramirez M, Sorokin Y, Mazor M, Treadwell MC, Cotton DB: Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 167: 1086-91, 1992

26- Landers DV, Sweet RL: Perinatal Infeksiyonlar. Scot JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Ed): *Danforth Obstetrik ve Jinekoloji*. Altıncı Ed. Yüce Yayınları. İstanbul, 642-63, 1992

27- Goldstein I, Zimmer EZ, Merzbach D, Peretz BA, Paldi E: Intraamniotic infection in the very early phase of the second trimester *Am J Obstet Gynecol* 163: 1261-3 1990

28- Garry D, Figueroa R, Agüero-Rosenfeld M, Martinez E, Visintainer P, Tejani N: A comparison of rapid amniotic fluid markers in the prediction of microbial invasion of the uterine cavity and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1336-41, 1996

29- Schreiner WB, Gubler A: Die Glukose und milchsäurekonzentration in menschlichen Fruchtwasser während der normalen und pathologischen Schwangerschaft. *Zent Gynecol* 85: 304, 1963

30- Wood CP, Sherline DM: Amniotic fluid glucose maternal, fetal and neonatal correlation. *Am J Obstet Gynecol* 122: 151-4, 1975

31- Star J, Canick JA, Palomaki GE, Carpenter MW, Saller DN, Sung CJ, Tumber MB, Coustan DR: The relationship between second-trimester amniotic fluid insulin and glucose levels and subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn* 17: 149-54, 1997

32- Pettit BR, Baker SP, King GS: The composition of amniotic fluid in pregnancies complicated by fetal anencephaly or spina bifida. *Br J Obstet Gynaecol* 86: 637-41, 1979

33- Spellacy WN: Diabetes Mellitus ve Gebelik. Scot JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Ed): *Danforth Obstetrik ve Jinekoloji*. Altıncı Ed. Yüce Yayınları. İstanbul, 479-88, 1992

34- Gauthier DW, Meyer WJ: Comparison of gram stain, leukocyte esterase activity and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 167: 1092-5 1992.

35- Bobitt JR, Hayslip CC, Domato JD: Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 140: 947-52, 1981

36- Wahbeh CJ, Hill GB, Eden RD, Gall SA: Intra-amniotic bacterial colonization in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 148: 739-43, 1984.

37- Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS, Ramirez M, Fidel PL, Sorokin Y, Cotton D, Sehgal Pravinkumar: The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 169: 805-16, 1993

- 38- Romero R, Emamian M, Quintero R, Wan M, Hobbins JC, Mazor M, Edberg S: The value and limitations of the gram stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 159: 114-9, 1988
- 39- Duff P, Kopelman JN: Subclinical intra-amniotic Infection in asemptomatic patients with refractory preterm labor. Obstet Gynecol 69: 756-59, 1987
- 40- Romero R, Jimenez C, Lohda AK, Nores J, Hanaoka S, Avila C, Callahan R, Mazor M, Hobbins JC, Diamond MP: Amniotic fluid glucose concentration: a rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. Am J Obstet Gynecol 163: 968-74, 1990
- 41- Kirshon B, Rosenfeld B, Mari G; Belfort M: Amniotic fluid glucose and intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 164: 818-20, 1991