



Fetal Anomalilerde Beta-2 Mikroglobulin Düzeyleri ve Pre-Postnatal Ultrasonografi ile Tanı ve Takip

Erol Basuguy¹, Abdurrahman Önen², Ahmet Yalınkaya³, Murat Yayla⁴

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Kliniği Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0002-9217-423X

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Üroloji Kliniği Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0003-1671-4094

3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0002-6644-0186

4 Nişantaşı JNM Sağlık Hizmetleri Kadın Hastalıkları Doğum ve Perinatoloji İstanbul, Türkiye ORCID: 0000-0002-3880-4704

Geliş: 22.03.2019; Revizyon:02.04.2019; Kabul Tarihi: 10.05.2019

Öz

Amaç: Son yıllarda fetal anomalilerin prenatal tanı ve takibinde önemli ilerlemeler olmuştur . Çalışmamızda, fetal anomalilerin tanı ve takibinde ultrasonografi ve serum beta-2 mikroglobulin düzeyinin rolünü araştırdık.

Yöntemler: Fetal anomali nedeniyle hastanemizde takip edilen 29 olgu çalışmaya alındı. Gebelere önce ultrasonografi yapıldı. Daha sonra, kordosentez ile fetal kan alınarak beta-2 mikroglobulin düzeyi ölçüldü. Karyotip tayini yapıldı. Postnatal fizik muayene ve ultrasonografi sonuçları ve bazı olgularda postnatal beta-2 mikroglobulin düzeyleri olguların antenatal tanıları ve serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular : Fetal anomalisi olan toplam 29 olgu prospektif olarak değerlendirildi. En çok multisistem anomalisi ve daha az sıklıkta üriner sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem anomalileri gözlemlendi. Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi olguların %76,5'inde 3 mg/dl'nin üzerinde tespit edildi. Postnatal ultrasonografi ve fizik muayenede olguların 8'inde herhangi bir anomaliye rastlanmadı. Kordosentez yöntemi ile alınan fetal kanda bakılan karyotiplemede 4 (%14) fetusta kromozomal anomali saptandı. Kromozomal anomalili fetusların %50'sinin anne yaşı 35 yılın üzerinde idi.

Sonuçlar: Çalışmamızda, antenatal ultrasonografinin fetal anomalileri saptamadaki duyarlılığı %72 idi. Fetal serum beta-2 düzeyi fetal anomalili olguların %76'sında yüksek saptandı. Sonuç olarak, gebelikte belirli aralıklarla prenatal ultrasonografik incelemenin ve anomalili veya anomali şüphesi olan olgularda serum fetal beta-2 mikroglobulin düzeyinin ölçümü prenatal tanı ve takipte faydalı olabilir. Ancak, serum beta-2 mikroglobulin düzeyinin daha homojen bir anomali grubunda çalışılması daha objektif sonuçlar verecektir.

Anahtar kelimeler: Fetal anomali, ultrasonografi, beta 2-mikroglobulin.

DOI: 10.5798/dicletip

Yazışma Adresi / Correspondence: Erol Basuguy, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Kliniği Diyarbakır, Türkiye
e-mail: ebasuguy@gmail.com

Follow-Up And Diagnosis With Pre - Postnatal Ultrasonography And Beta-2 Microglobulin Levels In Fetal Anomalies

Abstract

Objective: Significant improvement in prenatal diagnosis and follow-up of fetal anomalies has occurred in recent years. In our study, we investigated the role of ultrasonography and serum beta-2 microglobulin level in the diagnosis of fetal anomalies.

Method: A total of 29 cases who had fetal anomaly were investigated in our institution. Prenatal ultrasonography was done initially. Fetal blood sample was taken by cordocentesis and serum beta-2 microglobulin level was measured and karyotyping was done. The postnatal physical as well as ultrasonographic findings and in some cases, postnatal serum beta-2 microglobulin level were compared to antenatal diagnosis and fetal serum beta-2 microglobulin level.

Results: Twenty-nine fetuses associated with fetal anomaly were reviewed prospectively. The most common type of anomaly was multisistem anomalies followed by urinary, central nervous and gastrointestinal system anomalies . Fetal serum beta-2 microglobulin level was greater than 3 mg/dl in 76.5% of fetuses. A total of 8 cases had no anomaly postnatally. A chromosomal abnormality was observed in 4 (14%) fetuses. The age of mother was older than 35 years in 50% of fetuses who had chromosomal abnormality .

Conclusions: The sensitivity of prenatal ultrasonography for diagnosis of fetal anomalies was 72%. Fetal serum beta-2 microglobulin level was relatively high in three-fourth of fetuses. As a result, serial sonographic evaluation and measurement of serum beta-2 microglobulin may be beneficial in prenatal diagnosis as well as follow-up of fetuses associated with or has suspicion of fetal anomaly. However, serum beta-2 microglobulin might be more beneficial in a relatively homogenous fetal anomaly group.

Keyword: Fetal anomaly, ultrasonography, beta-2 microglobulin.

GİRİŞ

Doğumsal anomaliler halen tüm dünyada tıbbi, sosyal ve ekonomik yönden önemli bir problem oluşturmaktadır. Bebeğin dünyaya sağlıklı gelmesinde yapılması gereken en önemli evrelerden biri doğumsal anomalilerin erken dönemde saptanması ve mümkünse tedavisinin yapılmasıdır. Bu yüzden prenatal tanı, doğumsal anomalilerin erken teşhis ve gerekirse erken sonlandırılması veya tedavisi için önemlidir^{1,2}.

Major anomaliler önemli işlevsel ve estetik sonuçlar doğurur ve çoğu kez yaşamı kısıtlar. Major anomalilerin sıklığı yaklaşık %3'tür³. Doğumda belirlenemeyen ve etkileri daha sonra ortaya çıkan anomalilerle birlikte bu oran %5-6'ya yükselir. Minor anomaliler ise tıbbi yada estetik önemli bir sorun oluşturmaz. Bu anomaliler etnik gruplarda farklılık göstermekle beraber yaklaşık %3-4 oranında görülür ve çoğu kez izoledir³.

Anomalilerin henüz bebek doğmadan erken dönemde tanınması, hem doğacak bebeğin sağlığı bakımından, hemde hastalıklı bir bireyin topluma katılmasıyla ortaya çıkacak sosyal ve ekonomik problemlerin önlenmesi bakımından önem arz etmektedir.

Doğumsal anomalilerin tespiti 1980'li yıllardan sonra büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Bu alanda özellikle yüksek rezolüsyonlu ultrasonografik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve fetal kandaki çeşitli biyokimyasal parametrelerin tespiti büyük katkı sağlamıştır. Ultrasonografik görüntülemenin gelişmesi ile doğumsal anomalilerin antenatal dönemde tespiti kolaylaşmıştır. Ultrason yardımı ile doğumsal anomalili olgularda prenatal girişim imkanı ve ultrason eşliğinde yapılan invazif girişim teknikleri ile fetusun kromozom analizi ve fetal biyokimyasal parametreler ölçülebilmektedir.

Çalışmamızda, doğumsal anomalilerde kordosentez ile alınan kanda serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri ile bu olgularda pre ve postnatal ultrason sonuçlarını değerlendirdik.

YÖNTEMLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran fetal anomali ve/veya hikayesi olan gebelere seri pre ve postnatal ultrason yapıldı ve kordosentez ile alınan fetal kanda beta-2 mikroglobulin düzeylerine bakıldı. Kanama diatezi olan gebeler kordosentez açısından çalışma kapsamına alınmadı.

Gebelerin kordosentez yapılan gebelik haftası, gebe yaşı, abortus sayısı ve eşiyle akrabalık derecesi incelendi.

Prenatal ultrasonografide fetusların tespit edilen anomalileri sistemlere göre değerlendirildi. Birden fazla organ anomalisi tespit edilen hastalar multisistem anomalisi olarak adlandırıldı. Bunun dışında sistemlere göre üriner sistem, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, iskelet sistemi anomalisi olarak sınıflandırıldı. Bebeklerin doğum haftası ve cinsiyeti kaydedildi.

Doğum sonrası, olgulara fizik muayene yapıldı, bazı olgularda ilk 4 saat içinde kan beta-2 mikroglobulin düzeyi ölçüldü ve postnatal ultrasonografi yapıldı.

Hastalar bilgilendirilip onam formu alındıktan sonra fetuslarda serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri ölçümü ve karyotip analizi için kordosentez yapıldı.

Karyotip incelemesi için heparinlenmiş tüpe 2 cc kan alınıp kültür ortamına ekildi. Kültürde üç gün kaldıktan sonra konvansiyonel sitogenetik yöntem kullanılarak kromozom analizi yapıldı. Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi, Dade Behring BNII adlı cihazda yedi dakika santrifüje edilerek ölçüldü.

Postnatal dönemde bazı bebeklerde direk periferik damarlardan alınan kanda beta-2 mikroglobulin düzeyi ölçüldü.

BULGULAR

Toplam 29 gebe çalışmaya alındı. Bütün olgulara obstetrik ultrasonografi yapıldı ve kordosentez ile fetal kan alınarak serum beta-2 mikroglobulin düzeyleri ölçüldü.

Kordosentezin yapıldığı gebelik haftası ortalama 24.1 ± 3.5 hafta (19-32) idi. Çalışma kapsamına alınan gebelerin ortalama yaşı 30.6 ± 6.7 yıl (17-45) idi. Olguların ortalama abortus sayısı 0.83 ± 1 adet (0-6) olarak saptandı. Gebelerin 14'ünde (%48) akraba evliliği tespit edildi.

Hastanemize başvuran olguların 14 tanesi gönderildikleri merkezde fetal anomali ön tanısı almıştı. Hastalar en çok herhangi bir sistem patolojisi belirtilmeden fetal anomali ön tanısı ile sevk edilmişlerdi. Geriye kalan 15 gebe kontrol amaçlı hastanemize başvurmuştu. Annelerin ortalama gebelik haftası 24.1 ± 3.5 hafta (19-32) olarak tespit edildi.

Fetusların ortalama doğum haftası 35.8 ± 4 hafta (29-40) olarak tespit edildi. Doğum sonrası cinsiyet değerlendirildiğinde olguların %34,5'i kız, %65,5'i ise erkekti. Doğum şekli, olguların %37,9'unda normal vajinal doğum, %41,4'ünde sezaryen idi. Hastaların %20,7'sinde ise ciddi multisistem anomalisi nedeniyle gebelik sonlandırıldı.

Kordosentez ile yapılan kromozom analizi sonucu fetal anomalili 4 fetusta kromozom anomalisi tespit edildi (Tablo 1). Diğer 20 olgu ise kromozomal açıdan normal olarak değerlendirildi. Girişimle ilgili hiçbir gebede major komplikasyon gözlenmedi.

Kromozomal anomalili fetusların %50'sinin anne yaşı 35 yılın üzerinde idi. Bu fetuslarda sistemlere göre kardiak (atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, kardiyomegali), gastrointestinal sistem (omfalosel), üriner

sistem (bilateral hidronefroz) ve iskelet sistemi anomalisi tespit edildi.

Tablo 1: Kromozom anomalisi tespit edilen fetusların anomalilerle birlikteliği.

KROMOZOM ANOMALİSİ	FETAL ANOMALİ TİPİ
Trizomi 18	Omfaloseal, ASD, üreterosel, rizomeli
Trizomi 21 (Down Sendromu)	ASD, VSD, bilateral hidronefroz
22. kromozomda fazlalık	VSD, kardiyomegali, pesekinovarus, İUGR
21/22. kromozomda translokasyon	İskelet displazisi

ASD: Atriyal septal defekt

VSD: Ventriküler septal defekt

İUGR: İntrauterin gelişme geriliği,

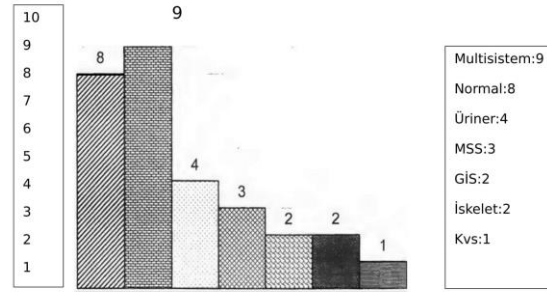
Pre ve postnatal beta-2 mikroglobulin düzeyleri ile olguların antenatal ilk tanısı ve postnatal tanısı karşılaştırıldı (Tablo 2).

Gebelerin tümüne pre ve postnatal ultrasonografi yapıldı. Fetal anomaliler sistem anomalilerine göre sınıflandırıldı. Multisistem anomalileri içinde hidronefroz, ventrikülomegali, kardiyomegali, atriyoventriküler blok, ventriküler septal defekt (VSD), atrial septal defekt (ASD), panensefali, serebral kist, servikal kitle, spina bifida ve iskelet sistemi anomalileri değerlendirildi. Üriner sistem anomalileri içinde hidronefroz, polikistik böbrek, merkezi sinir sistemi anomalileri içinde hidrosefali, ventrikülomegali, haloprosensefali, kardiyovasküler sistem anomalileri içinde VSD, ASD, kalpte hiperekojen odak, iskelet sistemi anomalileri için de pesekinovarus, iskelet displazisi, gastrointestinal sistem anomalileri içinde de batında asit, double-bouble izlendi.

Kromozom anomalisi tespit edilen olguların beta-2 mikroglobulin ile olan ilişkisi araştırıldı. Kromozom anomalisi olan 2 fetusda beta-2 mikroglobulin düzeyi 3'ün üstünde, 2 fetusda ise 2'nin altında bulundu.

Çalışmaya alınan tüm olguların postnatal tanı ve ultrasonografileri kaydedildi. İlk ultrasonografide multisistem anomalisi olarak

değerlendirilen 8 fetusun postnatal ultrasonografi ve fizik muayenesinde sadece bir sisteme ait anomali tespit edildi. İlk ultrasonografide anormal bulgu tespit edilen 8 olguda postnatal ultrasonografi ve fizik muayene normal olarak değerlendirildi (Şekil 1).



Şekil 1: Postnatal dönemde yapılan USG ve fizik muayenede tespit edilen bulgular (MSS: Merkezi sinir sistemi, GIS: Gastrointestinal sistem, KVS: Kardiyovasküler sistem)

TARTIŞMA

Doğumsal anomalilerin erken dönemde teşhisi ve tedavisinin yapılması çok eski devirlerden beri araştırma konusu olmuş ancak esas gelişmeler yirminci yüzyılın son çeyreğinde olmuştur. Fetal anomali tanısı ve doğru yaklaşım için gerekli olan görüntüleme yöntemleri, kadın doğum, genetik, çocuk cerrahisi, anatomi, embriyoloji ve teratoloji gibi çok farklı disiplinleri kapsayan bir birikimi gerektirmektedir.

Prenatal dönemde tanı ve takip için günümüzde çok sayıda alternatif vardır. Düşünülen hastalığa göre çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

Antenatal ultrasonografi değerlendirilmesi anomalili fetusların tanısı için kullanılan bir seçenektir. Elde edilen sonuçlar çalışılan populasyona büyük bağımlılık göstermektedir^{4,5,6}. Önceden ultrasonografi ile sadece major malformasyonlar saptanırken günümüzde yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ile minör malformasyonlar da tanımlanabilmektedir. Değerlendirmenin kalitesine ve içeriğine bağlı olarak anormallikleri major ve minör olarak sınıflandırmada kullanılan kriterlere göre

ultrasonografinin konjenital anomalileri doğumsal anomali tanısının konamamasının saptamadaki duyarlılığı %14-99 arasında nedeni anomalinin ultrasonografik tetkikten değişmektedir^{7,8}. Bizim serimizde bu oran %72 sonra görünür hale gelmesi veya tanının zor oranında bulunmuştur. Bazı olgularda olduğu anomalilerin olması olabilir.

Tablo 2: Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ile antenatal ve postnatal tanısının karşılaştırılması (MSS: Merkezi sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem).

Antenatal USG'de saptanan anomali tipi	Postnatal USG ve fizik muayenede saptanan anomali tipi	Antenatal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi {mg/dl}	Postnatal serum beta-2 mikroglobulin düzeyi {mg/dl}
Üriner (Bilateral polikistik böbrek)	Üriner (Bilateral polikistik böbrek)	3.95	2.70
MSS (Bilateral ventrikülomegali)	MSS (Bilateral ventrikülomegali)	3.90	
MSS	Normal	3.21	
Multisistem (Omfalosele + ASD + üreterosele)	Multisistem (Omfalosele + ASD + üreterosele)	3.92	
MSS (Haloprozensefali)	Multisistem anomaly (Haloprozensefali, yarı damak-dudak)	7.18	
Multisistem (ASD, VSD, bilateral hidronefroz)	Multisistem (ASD, VSD, bilateral hidronefroz, brakisefali)	1.82	4.58
Üriner (Bilateral hidronefroz)	Normal	3.16	
Multisistem (Konjoint twin)	Multisistem (Konjoint twin)	3.16	
Multisistem (Non immün hidrops)	Multisistem (Non immün hidrops, larinks atrezisi)	6.11	
Multisistem (Kalpte hiperekojen odak, ekojen barsak)	Normal	1.90	
İskelet (İskelet displazisi)	İskelet (İskelet displazisi)	3.03	
Multisistem (VSD, sol hidronefroz)	Multisistem (VSD, sol hidronefroz)	3.15	
Multisistem (Kalpte hiperekojen odak, batında asit, plevral efüzyon)	Exitus	3.19	
GİS (Double bouble)	GİS (Duodenal atrezi)	3.25	
GİS (Ekojen barsak)	Normal	0.82	
Üriner (Bilateral hidronefroz)	Normal	2.71	
Üriner (Bilateral hidronefroz, posterior üretral valv)	Üriner (Bilateral hidronefroz, posterior üretral valv. 2. Gün exitus)	9.70	6.1

Carrera ve arkadaşları, 22 yıllık periyotta homojen bir populasyonda belli bir protokole uygun olarak yapılan ultrasonografi görüntülemelerinden elde ettikleri sonuçları bildirmişlerdir⁹. 1970-1974 yılları arasında ultrasonografi ile fetal anomalilerin tespiti %8,63 hastada mümkün iken 1990-1991

yıllarında bu oran %84,8'e yükselmiştir. Bunu da ultrasonografi uzmanı kişilerin fetal anomalilerin doğal gelişimi hakkındaki bilgisinin artması kadar yeni teknolojiye gelişmelere bağlamıştır. Böylece ciddi yapısal anomalileri olan olgularda gebeliklerin sonlandırılması sağlanmıştır^{10,11}. Carrera 'nın

çalışmasında en sık görülen anomaliler %22,85 ile üriner trakt anomalileri olmuştur. Daha sonra, %18,6 ile santral sinir sistemi ve %8,64 ile iskelet ve kas sistemi anomalileri bildirilmiştir. Magriples ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 911 fetus incelenmiş ve bunlardan 28 tanesine ultrasonografi ile fetal anomali tanısı konmuştur¹².

Postnatal bakılan ultrasonografi'de 4 hasta normal olarak bulunmuş, ancak diğer 24 hastada prenatal tanı doğrulanmıştır (duyarlılığı %71, özgüllüğü %99). Aynı çalışmada ultrasonografi'de %21 santral sinir sistemi anomalisi, %21 multisistem anomalisi, %17 ürogenital, %13 kardiyovasküler sistem, %13 iskelet ve %8 gastrointestinal sistem anomalisi tespit edilmiştir¹².

Çalışmamızda, 29 olguya ultrasonografik takip yapıldı. Genellikle 19 ve 28. haftalar arasında ilk antenatal ultrasonografik bulguları tespit edildi (ortalama 24. gebelik haftası). En çok tespit edilen anomali tipi multisistem anomalileri (%34,5) iken bunu üriner sistem (%27,5), santral sinir sistemi (%14) ve gastrointestinal sistem anomalileri izledi (%14). Sadece 1 hastada kardiyovasküler sistem anomalisi tespit edildi (%3).

Postnatal ultrasonografi ve fizik muayenede antenatal ultrasonografi ile patoloji tespit edilen fetuslardan 8 tanesi normal olarak değerlendirilirken (%27,6) en sık olarak yine multisistem anomalisi, üriner sistem anomalisi ve santral sinir sistemi anomalisi bulundu. Postnatal fizik muayene ve ultrasonografide de kardiyovasküler sistem anomalisi %3 olarak bulundu. Çalışmamızda, multisistem anomalilerinin fazla bulunmasının nedeni bir alt basamak sağlık biriminde tanının nispeten kolay konulmuş olması olabilir. Üriner sistem anomalileri prenatal ultrasonografik muayene ile yüksek oranda tespit edilirken postnatal fizik muayene ve ultrasonografi ile daha az tespit edildi. Bunun nedeni tespit edilen bazı üriner patolojilerin hafif düzeyde olması ve bir

kısımının antenatal dönemde konservatif takiple düzelmesidir.

İki yüz seksen yedi fetus ile 467 anomaliden oluşan bir çalışmada majör anomalilere olguların %89'unda doğru tanı konmuştur¹³.

Başka geniş bir seride ultrasonografinin anomalileri tespit etmede %92,9 oranında doğru sonuç verdiğini bildirmişlerdir¹⁴. Orofasial kleft, pesekinovarus ve mikrognati gibi bazı durumlarda ise üç boyutlu ultrasonografinin daha iyi sonuçlar verebileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur¹⁵.

Önemli bir konu da gebelere ne zaman ultrasonografi yapılmasıdır. Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound (RADIUS), gebelikte rutin ultrasonografik tarama hakkında yapılmış en geniş kapsamlı randomize çalışmadır¹⁶. Radius çalışmasına göre gebeliğin 15-22. haftası ve 31-35. haftalarda veya sadece endike olduğunda ultrasonografi yapılması gerektiği ileri sürülmüştür. Ancak bir başka çalışmada, 15935 gebeliğe ait veriler araştırılmış ve rutin ultrasonografik inceleme yapılanlarda sadece endikasyon olduğunda yapılanlara göre daha fazla ağır malformasyon tespit edilmiştir¹⁷.

Hastaların bize geldiklerinde ortalama gebelik haftası 24 idi. Bu hastaların bir önceki merkezde tanı konduktan hemen sonra hastanemize gönderildiklerini tespit ettik. Dolayısı ile bu olgular hastaneye geç başvurmışlardır. Fetal anomaliler her aşamada toplum ve hasta için önemli problemler teşkil etmektedir. Bundan dolayı prenatal ultrasonografinin sadece endike olduğunda değil belirli aralıklarla yapılması gerektiğine inanıyoruz. Konjenital anomalisi olan her beş yeni doğandan birinin birden fazla majör anatomik anormalliği vardır ve bu birliktelik prognoz üzerinde önemli etkiye sahiptir^{18,19}. Biz de çalışmamızda multisistem anomalilerini prenatal ve postnatal olarak en yüksek oranda bulduk.

Kordosentez gebeliğin 2 ve 3. trimesterlerinde uygulanabilen bir prenatal tanı yöntemidir. Ancak dezavantajı fetal kan dolaşımına direkt ulaşım olanağı sağlayan invazif bir yöntemdir. Önceleri yaygın olarak kullanılmasına rağmen son yıllarda amniosentez ve koriyonik villus örnekleme ile saptanamayan fetal kromozomal anomaliler, enfeksiyonlar ve metabolik hastalıklarda sadece kullanılabilir²⁰.

Çalışmamızda kordosentez gebelik haftası olarak en erken 19 en geç gebelik haftası olarak 32. haftada uygulandı . Olguların %55 'ine kordosentez²⁰⁻²⁴. gebelik haftalarında yapıldı.

Kordosenteze bağlı maternal komplikasyonlara sık rastlanılmamaktadır. Kordosentez konusunda çalışan araştırmacılar belirgin bir oran vermemekle beraber az da olsa koryoamnionit^{21,22} ve respiratuar distres gelişebileceğini bildirmişlerdir²³. Çalışmamızda hiçbir hastada komplikasyon gözlemedik.

Gebeliğin 16. haftasındaki idrar volümü ile ²⁰. haftada amniyotik sıvının volümü tahmini renal fonksiyonları değerlendirmek için kullanılır. Renal fonksiyonları değerlendirmek için sadece ultrasonografi yeterli olmayabilir. Kordosentez tekniği ile alınan fetal kandaki beta-2 mikroglobulin hem prenatal hem de postnatal tanıda kullanılabilir²⁴.

Kordosentez ile alınan fetal kandaki beta-2 mikroglobulin düzeyi özellikle fetal glomerüler fonksiyon için önemli bir markerdir. Tamamen glomerüler tarafından filtre edildiğinden glomerüler filtrasyon hızında düşme tespit edilirse serum beta-2 mikroglobulin düzeyi artar^{25,26}. Ancak, serum beta-2 mikroglobulin düzeyi sadece renal fonksiyonlar için spesifik değildir ve lenfoma, lösemi, myeloma, bazı viral hastalıklarda (hepatit B, non A non B hepatit) , sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit ve Sjögren sendromunda da artabilir²⁷. Bazı araştırmacılar, beta-2 mikroglobulin düzeyinin postnatal morbidite tahmini için kullanılmasını hala kabul etmemiştir. Çünkü serum beta-2

mikroglobulin düzeyleri sağlıklı yetişkinlerde yaşla birlikte glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak artar^{28,29}.

Cobet ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gebeliğin 17-37. haftasındaki 156 fetusun kan örnekleri kordosentez ile alınmış ve 20 fetusta renal anomali tespit edilmiştir²⁴ . Bu renal anomalili grupta 2'si hariç tüm hastalarda beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Beta-2 mikroglobulinin fetal kanda yüksek olarak tespit edilmesi için renal parankimin %50'den fazla kaybedilmesi gerektiği ileri sürülmüştür²⁴.

Çalışmamızda, 29 olgunun ancak 17'sinin serum beta-2 mikroglobulin sonuçlarını değerlendirebildik. Hasta grubumuz farklı sistem anomalilerini içeriyordu. Olguların prenatal ultrasonografik tanıları, postnatal bulgularını ve beta-2 mikroglobulin düzeylerini karşılaştırdık. Prenatal ultrasonografik tanı ile 4 hastada üriner sistem anomalisi mevcut iken potnatal ultrasonografide iki hastada izole üriner sistem anomalisi mevcut idi. Bir hastada polikistik böbrek, diğer hastada ise bilateral hidronefroz (posterior üretral valv) vardı. Serum beta-2 mikroglobulin düzeyinin normal değerleri konusunda literatürde tartışmalar vardır.

Prenatal tanı haftasına, postnatal yaşına ve alındığı sıvının çeşidine göre normal değerleri değişmektedir. Genel olarak, 2mg /dl' nin altındaki değerler normal kabul edilirken 3mg/dl'nin üzeri özellikle de 5mg/dl 'nin üstü renal fonksiyon kaybı ile beraber bulunmuştur³⁰. Fetal serum beta-2 mikroglobulin düzeyini olgularımızın 13'ünde (%76,5) 3mg/dl 'nin üzerinde iken sadece 3 olguda 5mg/dl 'nin üzerinde tespit ettik. Beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksekliği daha çok multisistem anomalisi olanlarda görüldü. Çalışmamızda, olgu sayısının az olmasının yanında homojen bir sistem anomalisi grubu olmadığından prenatal ve postnatal tanıda ve prognozu belirlemede serum beta-2

mikroglobulini biyokimyasal bir parametre olarak kullanmanın objektif olmayacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, gebelikte belirli aralıklarla prenatal ultrasonografik incelemenin ve anomalili veya anomali şüphesi olan olgularda serum fetal beta-2 mikroglobulin düzeyinin ölçümü prenatal tanı ve takipte faydalı olabilir. Ancak, daha homojen bir anomali grubunda çalışılması daha objektif sonuçlar verecektir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Campbell S, Harrington K. Prenatal diagnosis. Current Opinion Obstet Gynecol. 1993; 5: 167- 9.
2. Alton ME, Dechemey AH . Prenatal Diagnosis . N Engl J Med. 1993; 328: 114- 20.
3. Neyzi O, Ertuğrul T. Doğumsal Anomaliler. 2002; 3. Baskı, I. Cilt Nobel Tıp Kitapevi, Pediatri s:157.
4. Campbell S, Pearce JM. Ultrasound visualization of congenital malformations.Br Med Bull. 1983; 39: 322-31.
5. Campbell P, Smith P. Routine screening for congenital abnormalitise by ultrasound.Prenatal Diagnosis pp. 1884; 325-30.
6. Shirley IM, Bottomley F, Robinson VP. Routine radiographic screening for fetal abnormalities by ultrasound in an unselected low risk population. Br J Radiol. 1992; 65: 564-9.
7. Lys F, Dewal P, Borlee-Grime I, et all. Evaluation routine ultrasound examination for prenatal diagnosis of malformation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1989; 30: 101-9.
8. Manchester DK, Pretorius DH, Avery C, et all. Accuracy of ultrasound diagnoses in pregnancies complicated by suspected fetal anomalies. Prenat Diagn. 1988; 8: 109-17.
9. Carrera JM : Prenatal diagnosis today. J Perinat Med 1991; 19: 35-41.
10. Rottom S, Bronshtein M: Transvaginal sonographics diagnosis of congenital anomalies between 9 weeks and 16 weeks menstrual age. J Clin Ultrasound. 1990; 18: 307-14.
11. Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MA. A close look at early embriyonic development with the high frequency transvaginal transducer. Am J Obstet Gynecol. 1988; 159: 676-82.
12. Magriples U, Joshua A Copel. Accurate detection of anomalies by routine ultrasonography in an indigent clinic population. Am J Obstet Gynecol. 1998;179: 978-81.
13. Gonçaves LF, Jeanty P, Piper JM. The accuracy of ultrasonography in detecting congenital malformations. Am J Obstet Gynecol. 1994;171: 1606-12.
14. Boyd PA, Rounding C, Chamberlain P, et all. The evolution of prenatal screening and diagnosis and its impact on an unselected population over an18-year period. Br J Obstet Gynecol. 2012; 119: 1131-40.
15. Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. Semin Fetal Neonatal Med. 2018 Apr;23: 102-11.
16. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, et all. A randomized trial of perinatal ultrasound screening in a low risk population impact on perinatal outcome. N Eng J Med. 1993; 329: 812- 7.
17. De Lia JE, Cruikshank DP. Fetiside versus laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170-1480.
18. Myriantopoulos NC, Chung CS. Congenital malformations in singletons epidemiologic survey. In: Bergman O (ed.) Birth Defects. Newyork: Stratton Inter Count Med Book Corp. Am J Med Gen. 1974; 11: 1-22.
19. Myriantopoulos NC. Congenital anomalies mortality and morbidity burden and classification. Am J Med Gen. 1987;27: 505-23.
20. Cheng WL, Hsiao CH, Tseng HW, et all. Noninvasive prenatal diagnosis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015 Aug; 54: 343-9.
21. Ludomirski A, Weiner S. Percutaneous fetal umbilical blood sampling. Clin obstet gynecol. 1988; 31: 19-26.
22. Pielet BW, Socol MI, MacGregor SN, et all. Cordocentesis: An appraisal of risks. Am J Obstet Gynecol. 1988; 159: 1497-500.
23. Nicolaidis KH, Ermiş H. Kordosentez. Prenatal tanı ve Tedavi. I. Baskı. Aydın K (ed), Perspektiv İstanbul 1992; 66-84.
24. Cobet G, Gummelt T, Bollmann R. Assesment of serum levels of alpha1 - mikroglobulin, beta- 2 mikroglobulin, and retinol binding protein in the fetal blood. A method for prenatal evaluation of renal function. Prenatal diagnosis. 1996; 16: 299-305.

25. Nolte S, Mueller B, Pringsheim W. Serum alpha1-microglobulin and beta-2 microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol.* 1991; 5: 473-577.
26. Schardin GHS, Van Eps Statius LW. Beta-2 microglobulin; Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int.* 1987; 32: 635.
27. Revillard JP, Vincent C. Structure and metabolism of beta-2 microglobulin. *Contr Nephrol.* 1988; 62: 44-53.
28. Beny SM, Lecolier B, Smith RS, et al. Predictive value of serum beta-2 microglobulin for neonatal renal function. *Lancet.* 1995; 345: 1277.
29. Tassis BMG, Tirespidi L, Tireli A, et al. Serum beta-2 microglobulin in fetuses with urinary tract anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: 54.
30. Muller F, Dommergues M, Bussieres L, et al. Development of human renal function: Reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine. *Clin Chem.* 1996; 42: 1855.