

2. Trimester genetik tarama amniyosentez: 1586 olgunun değerlendirilmesi

Önder Kaplan, Mehmet Güney, Murat Yüksel

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Isparta.

Özet

Amaç: Amniyosentez girişimindeki endikasyonların dağılımı, yaşa göre oranları, girişim işlemleri, hücre kültür sonuçları incelenmektedir. **Materyal ve method:** Şubat 2003 - Aralık 2011 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yüksek riskli gebeliklerde karyotip amaçlı yapılan amniyosentez sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** 1586 olgu incelendi. Hastaların yaş aralığı 19-24 yaş % 8 (132/1586), 25-30 yaş % 13 (217/1586), 31-35 yaş % 24 (389/1586), 36-40 yaş % 36 (574/1586), 41-44 yaş % 17 (274/1586) oranında saptandı. Amniyosentezin 15-22 haftalar (17,2±1,4) arasında yapıldığı görüldü. Kromozomal anomali % 3,65 (58/1586) hastada görüldü. Trizomi 21 (Down sendromu) % 1,1 (18/1586) olarak belirlendi. Down sendromu saptanan hastalar 32, 43 yaşları arasında idi. Amniyosentez sonrasında gebelik kaybı % 0,6 (11/1586) olarak saptandı. **Sonuçlar:** Anomali saptanan olgulara genetik danışmanlık hizmeti verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Amniyosentez, Genetik, Kromozomal Anomali, Down Sendromu, Genetik Danışmanlık

Abstract

Causes and consequences of the admission to the emergency department in elderly

Objective: The distribution of indications for amniocentesis attempts, rates by age, intervention methods, cell culture results are analyzed. **Material and Methods:** Amniocentesis performed for karyotyping in high risk pregnancies in department of Obstetrics and Gynecology, Suleyman Demirel University between 2003 and 2011 are investigated retrospectively. **Results:** 1586 cases are evaluated. Age of 19-24 8 % (132/1586), age of 25-30 13 % (217/1586), age of 31-35 % 24 (389/1586), age of 36-40 % 36 (574/1586), age of 41-44 % 17 (274/1586) was determined. 15-22 weeks of amniocentesis (17.2 ± 1.4) were made between. 3.65 % of chromosomal abnormalities (58/1586) of the patients had. Trisomy 21 (Down Syndrome) 1.1 % (18/1586) was determined. The patients with Down syndrome, 32 and 43years of age. 0,6 % (11/1586) pregnancy loss after amniocentesis. **Conclusion:** Genetic counseling is provided for all cases.

Key Words: Amniocentesis, Genetic, Chromosomal Abnormality, Genetic Counseling

Giriş

Amniyosentez ilk kez 1950'li yıllarda cinsiyet tayini için yapılmaya başlandı. 1966 yılından itibaren fetal hücre karyotipleme aracı olarak kullanıldı. Son 30 yıldır ileri anne yaşı en sık amniyosentez endikasyonunu oluşturmaktadır (1). Her gebelik kromozomal anomali riski taşımaktadır. Son zamanlarda gebelerde yapılan ultrason (USG) ve serum markerları ölçümü gebelik takibinin rutin bir parçası haline almıştır. USG eşliğinde Nukal Kalınlık (NT) ölçümleri fetal anöploidiyi tarama aracı olarak kullanılmaktadır (2-3). 11 ve 13. gebelik haftasında

ultrason ve serum materyal düzeyleri ile birlikte muayenenin kromozom anomalileri açısından %95 oranında tanıya yardımcıdır (4). Yeni doğanda kromozomal bozuklukların insidansı yaklaşık %0.5'tir. Doğum öncesi dönemde teşhisi için invazif yöntemler kullanılmaktadır. Örneklem koryon villus biyopsisi yada amniyosentez ile yapılmaktadır. Karyotip amaçlı olarak yapılan Amniyosentez ise 10. gebelik haftasından itibaren yapılabilir. Erken dönemde yapılmış olan bu işlemin fetal kayıp risk oranı yüksektir. Gebeliğin 20. haftasından sonra yapılması ise sonuç verme oranını azaltır. Her iki yöntemle de gebelik kayıp riski %1 oranındadır (5). Amniyosentez 15. gebelik haftasından sonra yapılmaktadır (6). Çalışmadaki amacımız Süleyman Demirel

Yazışma Adresi: Arş. Gör. Dr. Önder Kaplan
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD / Isparta.
Tel: 0544-5444555, 0246-2112162
E-mail: f1onderkapla@hotmail.com

Müracaat tarihi: 20.03.2012
Kabul tarihi: 04.05.2012

Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde 2003-2011 yılları arasında yapılan amniyosentez sonuçlarının geriye dönük incelenmesidir. Bu sayede kromozomal anomali ve kromozom varyasyon sıklığının araştırılması hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Şubat 2003 - Aralık 2011 tarihleri arasında ultrason kontrollerinde yüksek risk, ultrason kontrollerinde riski olmamasına rağmen ileri yaş, akraba evliliği, önceki gebeliğinde kromozomal anomalili fetus, habituel abortus öyküsü, maternal ve paternal karyotip anomalili, fetal karyotip anomalisi açısından riskli, 2. Trimester 2'li tarama ve 3'lü tarama riski yüksek çıkmış, NT >2mm olan gebelerin geriye dönük olarak dosyaları değerlendirildi. Ailelere işlem öncesinde danışmanlık hizmeti verilmiş olup ailelerden bilgilendirilmiş onam formları alındı. İşlemin türü, yapılacak olacak işlem ve komplikasyonları detaylı şekilde anlatıldı. Amniyosentez 15. ile 22. gebelik haftaları arasında uygulandı. Hastaların kontrolleri esnasında ilk trimesterde rutin USG kontrolleri ile takipleri yapıldı, USG'de anormallik izlenmesi halinde ayrıntılı USG ile değerlendirilmeleri yapıldı ve maternal serum biyokimya analizleri yapıldı. Riskli olan hastalar işlem esnasından önce tekrar USG ile değerlendirildi. Her hasta için kayıt tutuldu. Fetal biyometrik ölçümleri alındı. Plasentanın yeri, plasentanın şekli ve yapısı incelendi. Bunun haricinde amniyon mayi ölçümü yapıp fetal pozisyona göre iğne giriş yeri belirlendi. Amniyosentez öncesinde fetal kalp hareketleri ve sayısı kayıt altına alındı. Cildin povidone-iodine ile temizliği yapıldı. Ponksiyon ve aspirasyon için 22G spinal iğne kullanıldı. Ultrason eşliğinde 22G spinal iğne ile giriş yapıldı, maternal hücre kontinasyonunu engellemek için 2 ml enjektöre ilk mayi aspire edildikten sonra gebelik haftası başına 1 ml olmak üzere amniyon mayisi alındı. 20 ml'lik steril enjektörler aspirasyon yapılarak özel saklama kabına konuldu. Dış merkez genetik tanı merkezine transportu gerçekleştirildi. Amniyosentez sonrasında fetal kalp atım sayıları kayıt altına alındı. İğne giriş yeri ve plasenta USG aracılığı ile değerlendirildi. Rh uyumsuzluğu olan gebelere 300 mcg anti-D ig yapıldı. Hasta 2 saat yataklı serviste gözlem altına alınıp tek doz antibiyoterapi yapıldı. Hasta evine gönderilmeden tekrar USG ile fetal değerlendirilme yapıldı.

Bulgular

8 yıllık süre içerisinde 1586 olgu incelendi. Hastaların yaş aralığı 19-24 yaş % 8 (132/1586), 25-30 yaş % 13 (217/1586), 31-35 yaş % 24 (389/1586), 36-40 yaş % 36 (574/1586) , 41-44 yaş % 17 (274/1586) oranında saptandı. Amniyosentezin 15-22 haftalar (17,2±1,4) arasında yapıldığı görüldü. Amniyosentez örneklemesine alınan hastaların endikasyonları ileri yaş nedeni ile % 53 (848/1586) , anormal ikili tarama % 12 (196/1586) ve anormal üçlü tarama testi % 10 (161/1586), anormal ultrason %11 (176/1586) , kötü obstetrik öykü % 1 (29/1586) , maternal anksiyete % 3 (51/1586) , anomalili fetus öyküsü % 2 (36/1586) , down sendromlu çocuk öyküsü % 2 (42/1586) ve akraba evliliği % 2 (47/1586) oluşturmaktadır. Endikasyonlara göre dağılım ve kromozomal anomali tipleri tablo 1 ve tablo 2'de görülmektedir. Çalışmamızda Şubat 2003 – Aralık 2011 tarihleri arasında toplam 1586 hastaya amniyosentez işleminin uygulandığı ve bu tarihler arasında kliniğimizde toplam 23296 gebe takibi yapılmıştır. Hastalardan 5106 tanesi ileri yaş, 1126 tanesinde ikili tarama, 818 tanesinde üçlü taramada yüksek risk, 716 gebede USG kontrollerinde riskli gebelik olabileceğini düşündüren bulgulara rastlanmıştır. Bu hastalara genetik danışma hizmetleri verildi ve amniyosentez önerildi. Hastalardan ikili tarama yüksek riski olan 196, üçlü taramada yüksek riski olan 161, ultrason kontrollerinde riskli bulgular görülen 176, ileri gebelik yaşı olan 848 hastaya ailenin rızası ile toplam 1586 olguya amniyosentez yapıldı. İleri yaş kromozom analizi olarak önemli olan amniyosentezin aslında tarama testlerindeki risk açısından yapıldığını görmekteyiz.

Tablo 1. Amniyosentez uygulanmış olan 1586 hastanın endikasyonlarına göre dağılımı

| Endikasyonlar | n | % |
|-----------------------------|-----|------|
| İleri anne yaşı | 848 | 53,4 |
| Anormal ikili tarama testi | 196 | 12,3 |
| Anormal üçlü tarama testi | 161 | 10,1 |
| Anormal usg bulgusu | 176 | 11 |
| Kötü obstetrik öykü | 29 | 1 |
| Maternal anksiyete | 51 | 3 |
| Anomalili fetus öyküsü | 36 | 2 |
| Down sendromlu çocuk öyküsü | 42 | 2 |
| Akraba evliliği | 47 | 2 |

Amniyosentez % 76 (1191/1586) olguda tek denemede, % 15 (243/1586) olguda ikinci denemede, % 9 (152/1586) oranında üçüncü denemede örnekleme yapılabildi. Sitogenetik analizler sonucunda 28

hastanın kültüründe üreme olmadı. Başarı % 98.23 olarak izlendi. Kromozomal anomali % 3,65 (58/1586) hastada görüldü. Trizomi 21 (Down sendromu) % 2,6 (42/1586) olarak belirlendi. Down sendromu saptanan hastalar 32, 43 yaşları arasında idi.

Tablo 2. Kromozomal Anomaliler (1586 hastada 58 adet kromozomal anomali saptanmıştır)

| Kromozomal Anomali Tipi | 58 |
|-------------------------|----|
| 47,XX,t21(DOWN SEND) | 23 |
| 47,XY,t21(DOWN SEND) | 19 |
| 47,XY,t13(PATAU SEND) | 8 |
| 47,XY,t18(EDWARD SEND) | 4 |
| mos 47,XXY | 1 |
| mos 92,XXYY/46,XY | 1 |
| 45,XX,t(14;15) | 1 |
| 69,XXX | 1 |

Amniyosentez sonrasında gebelik kaybı % 0.6 (11/1586) olarak izlenmiştir. Hastaların 3'ü amniyosentezden 2 gün sonra karında ağrı olması ve bulantı üzerine başvurdu. Hastaya abortus incipiens teşhisi konulmuş olup hastanın abortu gerçekleştirildi. Diğer hastalarda amniyosentezden sonraki 10 gün içinde ateş, titreme, vajinal akıntı ve bulantı teşhisi ile kliniğimize yatışı yapılmış olup karyoamniyonit tanısı konulmuş hastaların gebelik tahliyesi yapılmıştır. Kromozomal anomali saptanan hastalara genetik danışmanlık hizmeti verilmiştir. Ailelerin kendi istem ve rızaları üzerine onam formları hazırlandı ve kliniğimizde gebelik tahliyesi istemleri gerçekleştirildi.

Tartışma

Günümüzde prenatal hastalıkların tanısı için invaziv ve non invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Gebelik takiplerinde ilk trimesterden itibaren USG kullanımının yaygınlaşması ve ikili, üçlü tarama testlerinin yaygın şekilde kullanılması fetal hayatın erken dönemlerinde kromozomal anomali taramasında önemli yer tutmaktadır. İlk trimesterde riskli hastalarda anne yaşı, ultrason ile NT değeri, nazal kemik yokluğu, triküspit yetmezlik, maksila fasial açı, hiperekojen bağırsak, tek umbilikal arter ve biyokimyasal olarak maternal serum marker düzeyleri (âHCG, PAPP-A) incelenmektedir. Gebeliğin 10. haftasında uygulanan ikili tarama testinin (maternal yaş, serbest âHCG, PAPP-A) doğruluğu %63, ikinci trimester döneminde yapılan testin doğruluğu ise %60'dır. Artık terk edilmek üzere olursa da bazı merkezler ikinci trimesterde üçlü tarama testi (alfafetoprotein, unkonjuge estriol, HCG ile maternal yaş) kullanılmaktadır. 15-22. haftalar arasında yapılan

üçlü tarama testinin doğruluğu %68'dir (7-8). Bu da erken amniyosentez ve koryon villus biopsisinin gerekliliğini göstermektedir. Literatürde tespit edilen Down sendromu oranı %90, yanlış pozitiflik oranı ise %5 olarak değerlendirilmiştir (9-10-11). Down sendromu riski 35 yaş üzerindeki gebelerde %2.2, 40 yaşın üzerindeki gebelerde ise %5.3 olarak bildirilmiştir (12). Çalışmamızda %2.6 (42/1586) olarak bulunmuştur. İlk trimester fetal karyotip tayininde korion villus biopsisi (CVS) sıklıkla kullanılmaktadır. Transservikal yada transabdominal olarak işlem gerçekleştirilebilir. Ancak transservikal işlem sonrasında daha yüksek fetal kayıp oranları gözlenmiştir (11). Amniyosentez 15. Gebelik haftasından sonra kullanılmaktadır. Amniyosentez 15. Gebelik haftasından önce yapılması kültür başarısızlığı, artmış gebelik kayıp oranları, amniyotik sıvı sızıntısı nedeni ile uygulanmamaktadır. Çalışmamızdaki bütün gebelerimize de amniyosentez 15. gebelik haftasından sonra uygulanmıştır. Amniyosentez esnasında iğne ile bir yada çoklu giriş denemesinde fetal kayıp oranları arasında anlamlı istatistiksel fark olmasa da, iğneyi 3 yada daha fazla girmenin fetal kayıp oranlarını artırdığı gözlenmiştir (13). Ayrıca yapılan çalışmada transplental girişle normal giriş arasındaki fetal kayıp oranları incelenmiş olup anlamlı farklılık bulunamamıştır (15-16). Çalışmamızda gebelik kaybı 11 olguda izlendi (%0.6) ve kayıtlarımız incelendiğinde transplental giriş yada çoklu iğne girişleri hakkında bilgiye rastlanmadı. Keith ve ark. yaptığı çalışmada ikinci trimester gebelik kayıp oranı % 1 olarak belirtilmiştir (5). Literatürde de en sık amniyosentez nedeni ileri anne yaşı görülmektedir (17-18). Çalışmamızda 58 hastada kromozom anomalisine rastlanmış olup hastaların 23'ü ileri yaş %38 olduğu görüldü. Kromozom anomali saptanan 58 gebenin 38 tanesine tahliye işlemi uygulandı. Bu sonuç riski belirtilmiş ailelerin gerek kültürel yapı gerek inançları doğrultusunda tahliye işlemi kabul etmemelerinden kaynaklandığı düşünüldü. Ultrasonun kullanımının yaygınlaşması ve teknik imkanlar sayesinde invaziv yöntemlerin gelişmesi ile günümüzde prenatal tanı imkanı artmıştır. Riskli hasta grupların ailelerine detaylı genetik danışmanlık verilmesi ön planda düşünülmelidir.

Kaynaklar

- 1- Department of Obstetrics and Gynaecology Tietung Hospital of Anshan Iron and Steel Company: Fetal sex Prediction by chromatin of chorionic villi cells during early pregnancy. *Chin Med* 1975;1:117-26.
- 2- ACOG committee opinion. No. 296. First trimester screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004;104:215-217
- 3- National Collaborating Centre for women's and Children's Health. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy pregnant woman, 2003 http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Antenatal_care.pdf
- 4- Biggio JR. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidy and middle cerebral artery Doppler assessment for fetal alloimmunization. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(6):713-9
- 5- Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynaecol*. 2006;108(5):1067-72.
- 6- Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *Br J Obstet Gynaecol*. 2003;110(4):392-9.
- 7- Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M. Screening for Down's syndrome: effects, safety and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ*. 2001;25;323(7310):423-5.
- 8- Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(5):407-12.
- 9- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-346
- 10- Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: II first trimester testing, integrated testing, and future directions. *Clin Chim Acta* 2002;324: 1-11
- 11- Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110:281-286
- 12- Sjögren B, Uddenberg N. Decision making during the prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interview study of 211 women participating in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 1989;9:263-273.
- 13- Bubb JA, Matthews AL. What's new in prenatal screening and diagnosis? *Prim Care* 2004;31:561-82
- 14- The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998;24351:242-247
- 15- Tabor A, Madsen M, Obel E, Philip J, Bang J, Norgaard-Pedersen B: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-1293.
- 16- NICHD National Registry for amniocentesis study group: midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis: safety and accuracy. *JAMA* 1976; 236:1471-1476.
- 17- Blackwell SC, Abundis MG, Nehra PC. Five-year experience with midtrimester amniocentesis performed by a single group of obstetricians-gynecologists at a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(6):1130-2.
- 18- Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(8):728-32.