

Yüksek Riskli Gebeliklerde 2. Trimester Genetik Amniyosentez: 165 Olgunun Klinik Değerlendirmesi

Murat YAYLA, Gökhan BAYHAN, Ahmet YALINKAYA, Nail ALP, Mehmet FİDANBOY, Hüseyin GÖRMÜŞ, Turgay BUDAK, A.Ceylan ERDEN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı-DİTARBAKIR

ÖZET

YÜKSEK RİSKLİ GEBELİKLERDE 2. TRİMESTER GENETİK AMNİYOSENTEZ: 165 OLGUNUN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

Amaç: İkinci trimesterde yapılan karyotip amaçlı amniyosentez girişimlerinde endikasyonların dağılımını, girişim ve hücre kültürü başarısını, feto-maternal komplikasyonları değerlendirmek.

Metod: 1995-1998 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları-Doğum ve Genetik Anabilim Dallarında prenatal tanı amacı ile izlenen ve amniyosentez yapılan 165 gebe klinik ve genetik yönden prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: İleri anne yaşı, önceki gebelikte fetal-perinatal kayıp veya anomali öyküsü amniyosentez endikasyonlarının başında yer aldı. Başarılı kültür oranı %93, prenatal tanı verebilme oranı %96 olarak belirlendi. Amniyotik hücre kültürü yöntemi ile kromozom anomalisi saptanan altı olgudan biri Klinefelter sendromu (47,XXY), dördü dengeli translokasyon: 46,XX,t(13:15), 46,XX,t(4:10), 46,XY,t(2:15), 46,XX,t(6:7), sonuncusu ise poliploidi olarak tespit edildi. Serinin diğer bir olgusunda kordosentez ile trisomi 13 belirlendi. Amniyosentez girişimleri sonucunda 3 fetal kayıp gelişti (%1.8). Düzeltilmiş fetal kayıp oranı %0.6 bulundu. Terminasyon yapılan olgular dikkate alınmadığında, doğuma kadar takip edilen diğer olgularda fetomaternal prognozu etkileyecek bir komplikasyona rastlanmadı.

Sonuç: Yeni oluşturulan bir seri olmasına rağmen, yapılan klasik amniyosentez girişimlerinde yüksek tanı ve düşük fetal kayıp oranları saptanmış, bu sonuçların daha ileri çalışmalar için ümit verici olduğu düşünülmüştür. (*Perinatoloji Dergisi 1999; 7: 40-46*)

Anahtar Kelimeler: Amniyosentez, Endikasyon, Başarı, Komplikasyon.

SUMMARY

SECOND TRIMESTER GENETIC AMNIOCENTESIS IN HIGH RISK PREGNANCIES: CLINICAL EVALUATION OF 165 CASES

Objective: To evaluate the types of indications, fetomaternal complications, the success of the intervention and of the cell culture in second trimester genetic amniocenteses. **Study Design:** Observational study.

Methods: Hundred sixty-five pregnant women who were followed for prenatal diagnosis and underwent genetic amniocentesis were evaluated prospectively in Dicle University Medical Faculty, at Gynecology&Obstetrics and Genetic Departments, between 1995-1998 years.

Main Outcome Measures: Fetomaternal complications and success of the intervention.

Results: Advanced maternal age, fetal-perinatal loss or fetal abnormality in previous pregnancies were the major indications of genetic amniocentesis. Amniotic cell culture was successful in 93% of the samples, prenatal diagnosis was done in 96% of the cases. Six cases of abnormal karyotype were detected: one case of Klinefelter syndrome (47,XXY), four cases of balanced translocation: 46,XX,t(13:15), 46,XX,t(4:10), 46,XY,t(2:15), 46,XX,t(6:7), and one case of polyploidy. An other case of trisomy 13 was detected after a cordocentesis attempt. Three fetal losses were immediately seen after amniocentesis procedure (1.8%). Revised fetal loss rate was 0.6%. Any significant complication that influence fetomaternal prognosis was not seen in the remainder of the group observed until term after excluding terminated cases.

Conclusion: High rate of diagnosis and low rate of fetal loss were detected in this new serial procedure of classic amniocentesis and our results can be accepted encouraging for future approaches. (*Turkish J Perinatology 1999; 7: 40-46*)

Key Words: Amniocentesis, Indication, Success, Complication.

Amniyotik hücrelerin incelenmesi esasına dayanan amniyosentez, ilk defa 1950'li yıllarda cinsiyet tayini amacı ile yapılmıştır (1). 1966 yılında Steele ve Breg'in, fetusun deri ve boşaltım sisteminden amniyon sıvısına dökülen hücreleri kültür etmeleriyle klasik anlamda karyotip tayini başlanmıştır (2). Günümüzde prenatal tanı yöntemleri arasında girişimi en kolay, maternal morbidite ve fetal kayıp riski en az olan yöntem haline gelmiştir.

Karyotip amaçlı olarak yapılan amniyosentez tecrübeli merkezlerde 10. gebelik haftasından itibaren yapılabilir, ancak erken olan bu dönemde kayıp oranı daha yüksektir. Gebeliğin 20. haftasından sonra ise sonuç verme zamanı uzar. Bu nedenlerle genetik amaçlı amniyosentez sıklıkla gebeliğin 16-20. haftaları arasında uygulanır (3).

Bu çalışmayı yaparken amaçlarımız, üniversitemizde ilk defa uygulanan karyotip amaçlı amniyosentez girişimleri sonrasında pozitif kültür elde etmedeki başarılarımızı, amniyosentez endikasyonlarımızın dağılımını ve fetomaternal komplikasyonları değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, kromozom anomalisi yönünden yüksek risk taşıyan 165 gebe Aralık 1995-Aralık 1998 tarihleri arasında prospektif olarak klinik ve genetik yönden değerlendirilmiştir.

Önceki gebeliklerinde habitüel abortus, nedeni belirlenemeyen birden fazla perinatal kayıp, anomalili fetus, Down sendromu belirlenmiş çocuk öyküsü, maternal-paternal karyotip anomalisi ve fetal anomali olasılığı yönünde anksiyetesi olan gebeler inceleme grubunu oluşturdu. Ayrıca üçlü tarama testi riskli (01/270) bulunan gebeler de çalışmaya dahil edildi.

Amniyosentez yapılacak olan her aileye önceden genetik danışma verildi, gebeler amniyosentezin yapılış tekniği ve komplikasyonları hakkında bilgilendirildi. Gebelerin eğitim seviyeleri ve girişim hakkındaki endişeleri not edildi. Amniyosentez öncesinde her fetus ultrasonografi ile detaylı olarak incelendi. Plasentanın yeri, amniyon sıvısı miktarı, girişimin yapılacağı yer tespit edildi. Bütün olgular karyotip sonuçlandıktan sonra en az bir kere kontrol edildi. İşlem sonrası doğuma kadar takip edilen olgularda doğum zamanı ve özelliği, yenidoğan bulguları ve neonatal prognoz kayıt edildi. Takip edilemeyen olgular muhtemel doğum tarihinden sonra telefon ile aranarak prognoz öğrenildi.

Uygulamayı kabul eden 165 olguya, gebeliklerinin 16 ile 23. haftaları arasında uzmanlar tarafından veya uzman gözetimi altında amniyosentez uygulandı. Cilt temizliği povidone-iodine ile yapıldı.

TABLO 1: Amniyosentez Uygulanan Olgularda (n:165) Endikasyonların Dağılımı

| Endikasyon | n | % |
|--------------------------------|----|-------|
| İleri anne yaşı (>34) | 71 | 43.03 |
| Anomalili fetus öyküsü | 27 | 16.36 |
| Anormal üçlü test sonucu | 23 | 13.94 |
| Anormal ultrasonografi bulgusu | 21 | 12.73 |
| Kötü obstetrik anamnez | 11 | 6.67 |
| Down sendromlu çocuk doğumu | 7 | 4.24 |
| Parental dengeli translokasyon | 3 | 1.83 |
| Maternal anksiyete | 2 | 1.21 |

di. Ponskiyon ve aspirasyon amacı ile tek kullanımlık 2 ve 10 ml'lik enjektörlerden, 9 cm'lik 20 veya 22 G spinal iğnelere yararlanıldı. Önceden ultrasonografi odası belirli aralıklarla ultraviyole ışınlamaya tabi tutuldu. Girişimler Toshiba SSH-140A renkli Doppler cihazının 3,5 MHz konveks probu ile ve sürekli ultrasonografik izlem tekniği ile yapıldı. Genellikle uterusun üst ve orta hatta yakın bölümlerine ponskiyon yapılmasına, ayrıca plasentadan geçilmemesine dikkat edildi. Plasentadan geçmek zorunda kalındığında, umbilikal damarların plasentaya giriş yeri ve kenar bölgeler kullanılmadı, kotiledon yüzeyi dik geçildi. Uygun sıvı cebinde fetal kısım ve kordon segmenti bulunmamasına dikkat edildi. Gelen sıvı hafif negatif basınç uygulanarak aspire edildi. Amniyosentez sırasında gebelik haftası başına ortalama 1 mi olmak üzere amniyon sıvısı alındı. Kontaminasyonu önlemek amacıyla ayrı enjektörler kullanıldı ve ilk 2-3 mi. sıvı atıldı. İkizlerde ayrı enjektörler kullanıldı. Amniyosentez girişimlerinde rutin lokal anestezi ve girişim sonrasında rutin antibiyotik profilaksisi uygulanmadı. Rh uygunsuzluğu riski bulunan olgulara 300 mikrogram anti-D IG yapıldı. Alınan sıvılar genetik laboratuvarında hücre kültürüne tabi tutuldu.

Amniyotik hücre kültüründe, Hoehnn ve arkının (4) protokolü modifiye edilerek uygulandı. Amniyotik sıvının santrifüjü sonrasında çöken hücrelerin üzerine 2 mi. Chang medyumuna eklendi. Süspansiyon haline gelen hücreler 20 cm²'lik kültür flasklarına aktarıldı, 37 derecede %5 CO₂, %95 nemli ortamda inkübe edildi, 3-4 gün sonra kültür flaskının zeminine yapışan hücre oranı invert mikroskop altında izlendi. Kültür ortamında uygun sayıya ve mitotik aktiviteye ulaşan amniyotik hücreler kromozomal çalışmaya alındı. Preparatlar 6 gün 37 derecede bekletilerek kurutuldu ve GTG bantlama uygulandı. Her olgu için en az 20 metafaz değerlendirildi. Patolojik metafaz alanları ve normal metafaz alanlarından en az 2 metafaz alanı, bilgisayar ortamında fotoğraflanarak karyotip yapıldı. Karyotip sonuçları en erken 16. en geç 21. günde

TABLO II : Amniyosentez Olgularında Patolojik Sitogenetik Sonuçlar ve Özellikleri

| No | Karyotip | Yaş | Gravida | Yaşayan Çocuk | Gebelik Haftası | Amniyosentez Endikasyonu | Doğum Haftası | Prognoz |
|----|---------------|-----|---------|---------------|-----------------|---------------------------------|---------------|-----------------------------------------|
| 1 | 47, XX,+13 | 41 | 5 | 1 | 16 | Yaş+ Fetal anomali | 22 | Spontan kayıp 500g-25cm-Eksitus |
| 2 | 47,XXY | 34 | 5 | 3 | 23 | Fetal anomali öyküsü | 40 | Haricte sezaryen 3000g-50cm-Sağlıklı |
| 3 | 46,XX,(13:15) | 35 | 4 | 1 | 23 | Yaş | 39 | Vaginal doğum 3000g-50cm- Sağlıklı |
| 4 | 46,XX,(4:10) | 31 | 6 | 0 | 17 | Annede dengeli translokasyon | 40 | Sezaryen 3200g-50cm- Sağlıklı |
| 5 | 46,XY,(2:15) | 31 | 1 | 0 | 18 | Babada dengeli translokasyon | 40 | Vaginal doğum 3200g-49cm- Sağlıklı |
| 6 | 46,XX,(6:7) | 40 | 8 | 4 | 18 | Yaş | 40 | Vaginal doğum 3200g-50cm- Sağlıklı |
| 7 | Poliploidi | 28 | 4 | 1 | 16 | Anormal üçlü test sonucu | 17 | Spontan abortus 350g-25cm |

alındı. Gereken olgularda doğumu takiben fetustan elde edilen kanda sitogenetik çalışmalarla amniyosentez sonucu doğrulandı. İstatistiklerde X2 testi uygulandı.

BULGULAR

Prenatal tanı amacı ile 165 olguya toplam 179 amniyosentez girişimi yapılırken, girişimlerin 172'sinde ilk, 3'ünde ise ikinci girişimde yeterli amniyon sıvısı elde edildi. Dört olguda gerekenden daha az miktarda amniyon sıvısı alınabildi. Olgulardan üçü diamiyotik ikiz gebelik olduğu için ikişer amniyosentez yapıldı. Olguların 13 ünde amniyotik hücre yetersizliği, mikrobik kontaminasyon ve diğer teknik nedenlerle hücre kültürü başarısız oldu. Bunlardan 7'sinde amniyosentez tekrarlandı, 2'sine kordosentez yapıldı, 4 olgu ise 2. girişimi kabul etmedi. Amniyosentez serisinde hücre kültürü elde etme başarısı (162/175) %92.57, prenatal tanı sonucu verebilme başarısı (159/165) %96.36 olarak belirlendi.

Amniyosentez serimizde yüksek gebelik ve doğum sayıları ile karşılaştık. Ortalama gravida: 4.87±3.27, para: 2.69±2.42, abortus: 1.16±1.63, yaşayan çocuk sayısı ise 2.02±2.10 idi. İncelenen olgular 18-45 yaş aralığında yer aldı (ortalama: 30.96±6.89). Amniyosentez işleminin ortalama 19.33±3-61 haftada yapıldığı belirlendi.

Amniyosentez uygulanan olgularda endikasyonların dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Bu endikasyonlar içinde en büyük grubu ileri anne yaşı (>34) oluşturdu. Anormal ultrasonografi bulguları içinde oligohidramniyos (n:3), polihidramniyos (n:3), intra uterin gelişme geriliği (n:1), tek umbilikal arter (n:1), ikiz eşi ölümü (n:1) ve fetal anomaliler (n:12) yer aldı. Kötü obstetrik anamnez grubunun tamamı habitüel abortus veya birden fazla se-

bebi bilinmeyen perinatal kayıp olguları idi.

Ayrıca çalışmamızda medikal endikasyonu olmadığı halde kliniğimize refere edilen ve ileri derecede anksiyetesi bulunan iki anne adayına da amniyosentez yapıldı. Her ikisinde de karyotip sonucu normal bulundu, gebelikleri normal sonuçlandı.

Olguların 151'inde (%91.51) amniyotik sıvı berrak olarak alınırken, 14'ünde (%8.49) renkli amniyon sıvısı elde edildi. Bunlardan 4'ü travmatik (kanlı), 2'si bulanık sarı, 8'i kahverengi renklerde idi. Son gruptakilerin hepsinde fetal anomali saptanırken, birinde kromozom anomalisi belirlendi (trisomi 13)-

Amniyosentez işlemlerinin %78.85'inde 22G, %21.15'inde 20G spinal iğne kullanıldı. Girişimlerin %79.43'ü transamniyotik, %20.57'si transplental olarak gerçekleştirildi. İğne kalınlığı ve girişim yolu ile maternal morbidite ve fetal kayıp arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05).

Çalışmamızda amniyon kültür sonuçlarına göre kromozom anomalisi oranı 160 gebede %3.75 ve 163 fetusta %3.68 olarak bulunmuştur. Ek olarak, serinin ilk olgusu ve saptanan ilk kromozom anomalisi olan trisomi 13 olgusunda karyotip sonucu, başarısız amniyon kültürünü takiben kordosentez ile elde edildi. Bu olgu da dikkate alındığında anomali oranı gebelik için %4.35, fetus için %4.27'dir. Gebeliklerin 154, fetusların ise 157'sinde normal karyotip saptandı. Başarısız kültüre sahip dört olgu ikinci girişimi istemedi.

Amniyotik hücre kültürü yöntemi ile kromozom anomalisi saptanan altı olgudan biri Klinefelter sendromu, dördü dengeli translokasyon, sonuncusu ise poliploidi olarak tespit edildi. Kromozom anomalisi saptanan olguların özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

TABLO III : Amniyosentez Yapılan Olgularda Doğum Şekli, Karyotip Sonucu, Fetal - Neonatal Prognoz

| | n | % | Karyotip Anomalisi | Fetal Mortalite | Neonatal Mortalite |
|------------------------|-----|-------|--------------------|-----------------|--------------------|
| Miadında vaginal doğum | 96 | 58.18 | 5 | - | 1 * |
| Sezaryen | 30 | 18.18 | - | - | 2 * |
| Erken vaginal doğum | 8 | 4.85 | - | - | 1** |
| Gebelik sonlandırması | 13 | 7.88 | - | 13 | - |
| Spontan kayıp-abortus | 5 | 3.03 | 2 | 5 | - |
| Takip edilemeyen | 13 | 7.88 | - | ? | ? |
| TOPLAM | 165 | 100 | 7/164 (%4.27) | 18/152 (%11.84) | 4/152 (%2.63) |

* Klinik dışında doğum

**Anomalili ikiz eşi

Amniyosentezi takiben kordosentez ile saptanan trisomi 13 olgusunda fetus gebeliğin 22. haftasında spontan kaybedildi, gebelik indüksiyon uygulanarak sonlandırıldı. Otopside tek orbita, probosis, holoprosensefali ve ekstremitte anomalisi saptandı.

47,XXY olgusunun ailesi karyotip sonucunu takiben gebelik tahliyesini talep etti, kabul edilmemesi üzerine bir merkez üniversitemizde karyotip tayinini tekrarladı, sonucun aynı gelmesi ve taleplerinin ilgili birim tarafından da geri çevrilmesi üzerine miadında, kliniğimiz dışında sezaryen ile sağlıklı bir erkek çocuk doğurdu.

İleri yaş nedeni ile girişim yapılan bir olguda dengeli translokasyon bulundu, gebelik miadında normal olarak sonlandı, yenidoğanda yapısal malformasyon saptanmadı.

Maternal ve paternal dengeli kromozom anomalisi olan 4 olgudan 3'ünün çocuklarında aynı tipte dengeli translokasyon bulundu, gebelikleri miadında normal olarak sonlandı, yenidoğanlarda yapısal malformasyon saptanmadı.

Poliploidi saptanan olgu girişimden sonraki hafta içinde spontan abort yaptı.

Amniyosentez yapılan 165 gebeden 108'inin takibi doğuma kadar kliniğimizde yapılmış, onsekiz olguda gebelik spontan olarak veya indüksiyon ile sonlanmıştır. Yirmibeş gebe diğer hastanelerde, 19'u ise evlerinde doğum yapmış, 13'üne ise ulaşamamıştır. Üçüncü trimesterde 104 vaginal, 30 abdominal doğum olmuştur. Fetal-neonatal prognoz doğuma kadar izlenebilen 130 olguda (%85.53) iyi, 22 olguda ise (%14.47) kötü bulunmuştur.

Amniyosentez serimizde erken fetal kayıp (n:3) oranı, 165 olguda %1.82, 179 girişimde %1.68 dir. Bunlardan birincisi, amniyosentezden sonra ilk hafta içinde abort yapan poliploidik karyotipe sahip olgudur. İkincisi gebeliğin 18. haftasında amniyon sıvısında yoğun bakteri varlığı saptanan, 5. günde tedaviye rağmen abort yapan, daha sonra fetal karyotipi normal bulunan olgudur. İleri yaş endikasyonu ile girişim yapılan üçüncü olguda, 16. haftada yapılan amniyosentezden 4 gün sonra am-

niyon sıvı kaçağı ve buna bağlı olarak abortus gelişmiştir. Amniyosentez girişiminden 6 hafta sonra karyotip anomalili, 8 hafta sonra ise multipl anomalili 2 olguda spontan kayıp gerçekleşmiştir. Morbidite olarak bir olgumuzda amniyosentezden sonraki 2 gün boyunca alt karın ağrısı devam etmiş, ancak fetal veya maternal önemli bir komplikasyon gelişmemiş ve olgu termde sağlıklı bir bebek doğurmuştur. Bir olguda ise 2-4 gün süren minimal amniyon sıvısı kaçağı saptanmıştır. Onüç olgu, karyotip sonuçları normal olmasına rağmen ultrasonografide saptanan majör fetal anomaliler veya preeklampsi gibi sistemik hastalıklar nedeni ile ikinci trimester içinde doğurtulmuştur. Neonatal mortalite gelişen 4 gebelikten 3'ü hastanemiz dışında doğum yaparken, sonuncusu kliniğimizde erken doğum yapan anomalili ikizdir çiftidir.

Sonuç olarak serimizde amniyosenteze bağlı girişimsel mortalitenin bir (%0.6), morbiditenin ise iki olguda (%1.2) geliştiğine karar verildi. Amniyosentez yapılan olgularda gebelik seyri ve doğum şekli Tablo IH'te, gebeliğin 28. haftasından sonra mortalite gelişen olguların özellikleri ise Tablo IV'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda, amniyosentez yaptığımız olguların sıklıkla eğitim görmüş anne adayları olduğunu gözlemledik. Anne adaylarını 63'ü (%38.18) üniversite mezunu, 41'i (%24.85) lise ve ortaokul mezunu, 27'si (%16.36) ilkokul mezunu, 34'ü (%20.61) ise eğitimsiz idi. Amniyosentezi kabul eden olgularımızın %80'i uygulama öncesi acı duyacakları, fetusa zarar verileceği ve düşüğe neden olabileceği gibi nedenlerden ötürü endişe duyduklarını belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmaya katılan anne adaylarının tamamı, karyotiplemede patolojik sonuç alınrsa gebeliğin sonlandırılmasını kabul edeceklerini belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

İleri anne yaşı, parental dengeli translokasyon, tekrarlayan düşük ve kromozom anomalili çocuk öyküsü, anormal maternal aFP düzeyi veya üçlü

test sonucu ile fetal anomali varlığı klasik amniyosentez endikasyonlarıdır. Çalışma serimizde bu endikasyonların hepsi yer alırken en sık girişim nedenini, 52 olgu ile (%43) ileri anne yaşı oluşturmuştur. Sjögren ve ark (5), yaptıkları amniyosentezler içinde en sık başvuru nedeninin %57 oranında ileri anne yaşı olduğunu tespit etmişlerdir. Lindemann ve ark (6), bu oranı %61, Bal ve ark ise (7) %51 olarak belirlemişlerdir.

Olguların 16 ve 20. gebelik haftalarında pik yapması, hastalarımızın kendilerine prenatal danışmada önerilen bu sınır haftaları akılda tutmalarından ileri gelmiştir. Olguların 35 yaş ve üzerinde daha fazla görülmesi ileri yaş tarama programından kaynaklanmıştır.

Amniyosentez serimizde bulduğumuz kromozom anomali oranı 7 olgu ile %4.2'dir. Sjögren ve ark (5), 211 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada bu oranı % 2.5 olarak tespit etmişlerdir. Başaran ve ark (8), 301 olguluk serilerinde kromozom anomali oranını 11 olgu ile %3.5 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda anne yaşı 35 ve üzerindeki 75 olgunun üçünde (%4) kromozom anomalisi saptanmıştır. Cruikshank ve ark (9), bu tip gebeliklerde % 3, Hassold ve ark (10) ise, % 3-7 oranında fetal kromozom anomalisi saptamışlardır. Sjögren ve ark (5), 35 yaşın üzerindeki annelerde bu oranın % 2.2, 40 yaşın üzerindeki annelerde ise % 5.3 olduğunu tespit etmişlerdir. Bal ve ark (7), sınırlı sayıdaki serilerinde bu oranın %13.3 gibi çok yüksek değerlere tırmandığını bildirmişlerdir.

Parental kromozom anomalisi bulunması fetusta riski arttırır ve bu durum genetik inceleme endikasyonudur (1). Serimizde dengeli translokasyona sahip 3 olgu vardı. Bunların ikisinde anne veya baba ile aynı tipte dengeli translokasyona sahip fetus belirledik ve gebeliklerin devamına karar verdik. Hepsinde fetal prognoz normal bulundu.

Dallaire ve ark (11), fetal anomalilerde % 27.1 oranında kromozom anomalisi bildirmişlerdir. Bizim serimizde 21 anormal fetal ultrasonografi olgusundan birinde (%4.76), anormal karyotip elde edilmiştir. Rizzo ve ark (12), ultrasonografide anomali saptadıkları 273 fetusta %16.8, Stoll ve ark

(13) ise, 119 fetusta %8.9 kromozom anomalisine rastlamışlardır. Diğer çalışmalardaki oranların farklılığını, kendi serimizde kısıtlı sayıda fetal anomali olgusuna amniyosentez girişimi yapmamıza bağladık. Nitekim daha geniş olan fetal anomali serimizde kordosentez ile elde ettiğimiz kromozomal anomali oranımız %13-6 dır (14).

Amniyosentez sonrası yaklaşık %0.1 amniyonitis, %1-2 arasında da amniyotik sızıntı görülür. Ancak amniyotik kaçak mutlak yatak istirahati ile genellikle 48-72 saat içerisinde kendiliğinden durur. Persistan amniyotik sıvı kaçağı nadir olarak asandan enfeksiyon ve oligohidramniyosa yol açabilir (15). Bu durumda girişim sonrası hasta yakın takibe alınır ve hidrasyonu arttırılır. Vajinal kanama veya amniyotik sızması olan olgularda abortus oranının %18, fetal kayıp oranının ise %40'a kadar çıkabileceği bildirilmiştir (16). Serimizde sadece dört olguda (%2.4) erken dönemde benzer semptomlar ortaya çıktı ve üçünde gebelik kaybedildi.

Amniyosentez girişiminden sonra gebelik kayıpları 1970'li yıllarda %3.5 olarak verilmiş, bu alandaki teknik ilerleme ile komplikasyon oranı %0.5'in altına düşmüştür (17). Golbus ve ark (18), 3000 olguluk amniyosentez serilerinde girişim sonrası %1.5 oranında spontan abortus saptamışlar ve girişim için 16. hafta beklenirse fetal kayıp oranının %6'dan %0.7'ye düştüğünü bildirmişlerdir. Genel olarak düşük oranı %1.9, ölü doğum oranı %0.9, neonatal ölüm oranı %0.2 olup toplam fetal kayıp riski %3'tür (16). Bazal kayıp oranı %1 den biraz fazladır (3). Serimizde toplam perinatal kayıp oranı %14.47, girişim sonrası erken kayıp oranı %1.82, düzeltilmiş kayıp oranı ise %0.6'dır. İyatrojenik olduğunu düşündüğümüz erken abortus olgularımızdan (n:3) birinde amniyon sıvısı 2. girişimde ve uterus alt kısımdan alınabilmiş ve ertesi gün amniyon kaçağı ve amniyonit gelişmişti. İkinci olgumuzda amniyon kaçağı hızla artmış ve abortus gerçekleşmiş, daha sonra poliploidi saptanmış idi. Üçüncüsünde ise amniyonda önceden var olan asemptomatik yoğun bakteri varlığı saptanmış idi. Girişimden 6-8 hafta sonra spontan kayıp gerçekleşmiş diğer iki olguda fetal anomali mevcuttu. İlk

Tablo IV : Gebelik Sonlandırması Dışında Gelişen Perinatal Mortalite Olgularının Özellikleri

| No | Amniyosentez Endikasyonu | Amniyosentez haftası | Fetal karyotip | Doğum haftası | Doğum şekli | Özellik | Eksitus |
|----|--------------------------|----------------------|----------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| 1 | 3 Neonatal Kayıp | 22 | N | 41 | Sezaryen* | Eski Sezaryen | 3.gün |
| 2 | Down Sendromlu çocuk | 18 | N | 39 | Vajinal* | - | 21 . gün |
| 3 | Ailede Down Sendromu | 18 | N | 36 | Sezaryen* | Fetal Distres | 3. gün |
| 4 | Fetal anomalilikiz | 21 | N / N | 34 | Vajinal | Erken Doğum | 1. ve 7.gün |
| 5 | Multipl Anomali | 20 | N | 28 | Vajinal | Fetal Ölüm | 27.hafta |

* Diğer sağlık kurumlarında doğum

olgu dışında saptadığımız bulgular fetal kaybın sadece amniyosentez girişimimize bağlı olmadığını düşündürmektedir.

Anderson ve ark (19), 1200 olguluk amniyosentez serilerinde %0.8 fetal kayıp bulmuşlardır. Eydox ve ark (20), yaptıkları çalışmada %1.3, Lockwood ve ark (21), 1375 olguluk serilerinde %0.4 fetal kayıp oranı tespit etmişlerdir. Bal ve ark (7), serilerinde bu oranı %3.3, Başaran ve ark ise (8), 427 olgu içinde %2.45 olarak tespit etmişlerdir.

Fetal travma, ortopedik problemler (%1), anne solunum sıkıntısı (%2.5), RH izoimmünizasyonu (%5), amniyosenteze bağlı olarak görülebilen diğer komplikasyonlardır (3). Preeklampsi, plasenta previa, dekolman, erken doğum riski ile amniyosentez girişimi arasında bir ilgi bulunamamış, sezaryen oranının ise arttığı ileri sürülmüştür (3). Serimizde, gebeliği doğuma kadar izlenen olguların %8'inde erken doğum eylemi gelişti, preeklampsi %2.4 oranında görüldü, sezaiyen oranı %18 idi. Bu oranlar kliniğimizde erken doğum eylemi, preeklampsi ve sezaiyen oranlarından düşük idi.

Amniyotik hücrelerin sitogenetik analizi %99'a varan doğruluk derecesi ile fetal genotipi gösterir. Amniyosentezin yapıldığı ilk serilerde %30'a ulaşan başarısız örneklem oranı son yıllarda %1 in altına düşmüştür (1,18,22,23). Amniyosit kültüründe maternal hücre kontaminasyonu riski %0.2 olarak bildirilmiştir (1). Serimizde amniyondan fetal hücre üretme başarımlarımız %93'tür. Kısmen düşük olan bu oranı, serimizin hemen başlarında ortaya çıkan kontamine örneklerle bağlamaktayız. Nitekim serimizin ilk 50 girişiminde 5 (%10), son 125 girişiminde ise sadece 4 (%3.2) kontamine örnek ile karşılaştık.

Kullanılan iğnenin ölçüsü komplikasyonların oranını etkiler; 19 G iğneden daha kalın iğnelerin kullanılmasının fetal kayıp oranını artırdığı ileri sürülmektedir (16). Biz 20 ve 22 G iğneler kullanmayı tercih ettik.

Amniyosentez yapılan olguların %1-5'inde kahverengi veya yeşil amniyotik sıvı elde edilmektedir. Kahverengi amniyotik sıvı daha önceden olan intraamniyotik kanamayı göstermektedir. Bu durum artmış gebelik kaybı ve başarısız hücre kültürü riski taşımaktadır (3,24). Kahverengi amniyotik sıvı saptandığında 4 kat daha fazla patolojik karyotip saptanmaktadır (24).

Amniyosentez ile elde ettiğimiz 175 amniyotik sıvının 12'si (%6.9) renkli amniyon sıvısı karakterindeydi. Biz renkli amniyotik sıvıların ikisinde (%16.7) kromozom anomalisine rastladık. Lockwood ve ark (21), serilerinde elde ettikleri renkli amniyotik sıvıların %10.3'ünde kromozom anomalisine rastlamışlardır.

Çalışmamızın diğer boyutunu amniyosentez ya-

pılan riskli gebelerin uygulamaya yönelik tutumlarını değerlendirmek oluşturmuştur. Prenatal tanı ile ilgilenen uzmanların tartıştıkları ve fikir birliğine varamadıkları konular içinde: herhangi bir genetik hastalık olmaksızın cinsiyet tayini amacı ile, tıbbi bir endikasyon olmaksızın yalnız maternel anksiyete nedeni ile veya inceleme sonunda patolojik sonuç alınsa bile gebeliği sonlandırmamaya kararlı ailelere prenatal tanı uygulanması gibi durumlar sayılabilir. Wertz ve Fletcher (25), onsekiz ülkeyi içeren çalışmalarında, uzmanların A.B.D.'de %34, Kanada'da %29, İsveç'te %27, Hindistan da ise %47 oranında cinsiyet tayini amacıyla amniyosentez yapılmasına karşı çıkmadıklarını saptamışlardır. Çalışma süremiz boyunca ekibimize cinsiyet tayini amaçlı başvurular oldu, ancak bu istekle başvuran aileler amniyosentez grubu içinde yer almadı.

Maternal anksiyete sebebiyle yapılan amniyosentezler tartışılan diğer konulardan biridir. Anne adayının taşıdığı riskin, müdahale riskinden az olması nedeniyle ortaya çıkan bu tartışmada değişik fikirler öne sürülmektedir. Wertz ve Fletcher'e göre (25) uzmanların %75'i böyle bir endikasyonla amniyosentez yapılmasını olumlu karşılamaktadırlar. Bu uygulamaya karşı çıkan uzmanların %70'i kaynakların israf edilmemesini ve fetusa verilebilecek zararı göz önüne almaktadırlar. Biz çalışmamızda, iki olgumuza (%1.21) maternel anksiyete sebebiyle amniyosentez yaptık. Her iki anne adayında da amniyosentez sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve karyotip sonuçları normal olarak saptandı.

Sjögren ve ark (5), yaptıkları çalışmada anne adaylarının %92'sinin amniyosentez sonrası patolojik karyotip sonucu çıkarsa medikal abortus yaptıracağını, %5'inin kararsız olduğunu, %3'ünün ise anormal karyotip sonucu çıksa bile doğum yapmak istediklerini belirtmişlerdir (5). İnceleme sonunda patolojik sonuç alınsa bile gebeliği sonlandırmayı düşünmeyen, ancak hasta bir çocuk dünyaya getirecekse buna kendini önceden hazırlamak için prenatal tanı isteyen anne adayları ile karşılaşıldığında, uzmanların %85'i amniyosentez yapılmasını doğru bulmaktadır (25,26). Kliniğimizdeki çalışmada anne adaylarının tamamı patolojik sonuç alınırsa gebeliklerinin sonlandırılmasını talep etmişlerdir.

Çalışmamızda amniyosentezi kabul eden olgularımızın %80'i uygulama öncesi: acı hissetmek, fetusa zarar verilmesi veya düşük gelişmesi gibi nedenlerden endişe duyduklarını belirtmişlerdir. Finley ve ark (27), amniyosentez yapılmadan önce en çok endişe duyulan konuların patolojik bir sonuç alınması (%66), fetusa zarar verilmesi (%60) ve gebeliği sonlandırmak zorunda kalınması (%49) olduğunu saptamışlardır.

SONUÇ

Amniyosentez prenatal tanı yöntemlerinin içinde en sık kullanılanı ve komplikasyonları en az olanıdır. En önemli dezavantajı sonuçlarının diğer prenatal tanı yöntemlerine göre daha geç alınmasıdır. İleri anne yaşı ve önceki gebeliklerde görülmüş fetal anomali ve mortalite hikayesi bizim amniyosentez endikasyonlarımızın başında yer almıştır. Çalışmamızdaki olgularda prenatal tanı verilebilme başarılarımız % 96'dır. Elde ettiğimiz kromozom anomali oranı (%4.2), bazı iç ve dış kaynaklı yayınlara paralellik göstermektedir. Gebelik kaybı oranımız %1.8, düzeltilmiş gebelik kaybı oranımız ise %0.6'dır.

Batı ülkelerinde riskli ailelere verilen prenatal tanı hizmeti, artık ülkemizde de bazı merkezlerde uygulanmaktadır. Bölgemizde bu konuda şimdilik tek merkez olan üniversitemizin çalışmalarıyla birlikte daha ileri tanı olanaklarını gündeme getirmesi genel arzumuzdur. Çeşitli bilim dalları ve üniversite dışındaki sağlık birimleri ile birlikte yapılacak ortak çalışmaların bu alandaki eksikliği kapatacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Drugan A, Johnson MP, Evans MI: Amniocentesis in: Evans MI (Ed) Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis. Appleton & Lange Connecticut 1992; 191-200
2. Steele WW, Breg WR: Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. Lancet 1966; 1: 383-5.
3. Schemmer G, Johnson A: Genetic amniocentesis and chorionic villus sampling. Obstet Gynecol Clin N Am 1993, 20: 497-521
4. Hoehnn H, Bryant EM, Karp LE, Martin GM: Cultivated cells from diagnostic amniocentesis in second trimester pregnancies. I. Clonal morphology and growth potential. Pediatr Res 1974, 8: 746-54
5. 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: 263-73
6. Lindemann CH, Theile U: Prenatal karyotyping in second trimester pregnancies. Prenat Diagn 1989, 9: 594-8
7. Bal F, Uğur G, Yıldız A, Şahin İ, Menekşe A: 2. trimester riskli gebeliklerinde amniyosentez uygulamaları. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi 1995; 5: 249-56.
8. Başaran S, Karaman B, Aydın K, Yüksel A: Amniyotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler. 527 olguluk seri sonuçları. Jinekoloji Obstetrik Dergisi 1992, 6: 81-9.
9. Cruikshank DP, Varner MW, Grant SS, Donnelly E: Midtrimester amniocentesis; An analysis of 923 cases with neonatal follow-up. AmJ Obstet Gynecol 1991, 146: 204-10.
10. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Matsuyama A, Wilson C: Cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. Ann Hum Genet 1980, 44: 15-64.
11. Dallaire L, Michaud J, Melankon SB, Potier M, Lambert M: Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy, Their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. Prenat Diagn 1991, 11: 629-35.
12. Rizzo N, Pittalis MC, Pulu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L: Prenatal karyotyping in malformed fetuses. Prenat Diagn 1990, 10:17-23.
13. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M: Evaluation of routine prenatal ultrasound examination in detecting fetal chromosomal abnormalities in a low risk population. Hum Genet 1993, 91: 37-41.
14. Yayla M, Bayhan G, Alp N, Göçmen A, İsi H, Budak T: Fetal anomalilerde kordosentez ile karyotip analizi: 50 olgunun değerlendirilmesi. Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji 1998, 2: 76.
15. Crane JP, Rohland BM: Clinical significance of persistent amniotic fluid leakage after genetic amniocentesis. Prenat Diagn 1986, 6: 6-25.
16. Şener T: Complications of amniocentesis. Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji 1998, 2: 11.
17. 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. AmJ Obstet Gynecol 1996, 175: 830-3.
18. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, Hail BD: Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. N Engl J Med 1979, 300: 157-63
19. Anderson RL, Goldberg JD, Golbus MS: Prenatal diagnosis in multipl gestation. 20 years experience with amniocentesis. Prenat Diagn 1991, 11:263-70
20. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Thepot F, Szpiro-Tapia S et al: Chromosomal prenatal diagnosis: Study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assesment. Prenat Diagn 1989, 9: 255-68
21. Lockwood H, Neu R: Cytogenetic analysis of 1375 amniotic fluid specimens from pregnancies with gestational age less than 14 weeks. Prenat Diagn 1993, 13: 801-5
22. Nelson MM, Emery AE: Amniotic fluid cells: prenatal sex prediction and culture. Br Med J 1970, 1: 523-6
23. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, O'Bell EB et al: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1987, 1: 1287-93
24. Verp MS, Gerbie AB: Amniocentesis for prenatal diagnosis. Clin Obstet Gynecol. 1981, 24: 1008-21
25. Wertz DC, Fletcher JC: Ethical problems in prenatal diagnosis, A cross cultural survey of medical geneticists in 18 nations. Prenat Diagn 1989, 9: 145-7
26. Verjaal M. Leshot JN, Treffers PE: Women's experiences with second trimester prenatal diagnosis. Prenat Diagn 1988, 8: 195-209
27. Finley SC, Verner PD, Winson PC: Participants reaction to amniocentesis and prenatal genetic studies. JAMA 1987, 238: 2377-9

