

Üç Yıllık Dönemdeki Amniyosentez Sonuçları

Biröl CENGİZÖĞLU, A. Yasemin KARAGEYİM, Bülent KARS,
Mustafa ALTUNDAG, Cem TURAN, Orhan ÜNAL

Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği - İSTANBUL

ÖZET

ÜÇ YILLIK DÖNEMDEKİ AMNİYOSENTEZ SONUÇLARI

Amaç: Perinatoloji polikliniğimizdeki 3 yıllık amniyosentez vakalarımızın değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: 01/01/1999 – 01/01/2002 tarihleri arasında amniyosentez uygulanmış 109 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 46 (% 42,2) hastaya ileri anne yaşı, 19 (% 17,4) hastaya ileri anne yaşı ve üçlü testte riskin yüksek çıkması, 34 (% 31,1) hastaya üçlü testte yüksek risk saptanması, 3 (% 2,7) hastaya ultrasonografi ile fetüste multipl anomaliler saptanması, 1 (% 0,9) hastaya ailede Down sendromu hikayesi anksiyetesi, 3 (% 2,7) hastaya ise daha evvel Down sendromlu bebek doğurma hikayesi üzerine, 2 (% 1,8) hastaya rekürren abortuslar nedeniyle, 1 (% 0,9) hastaya ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) gebeliği nedeniyle amniyosentez uygulandı.

Klasik Down sendromu ileri anne yaşı nedeniyle amniyosentez yapılmış 2 olguda saptandı. İki ileri anne yaşı, biri üçlü testte yüksek risk saptanması nedeniyle amniyosentez yapılan 3 olguda fenotipi etkilemeyecek kromozom anomalileri bulundu. Ultrasonografide multiple anomali nedeniyle amniyosentez yapılan 2 olguda 21. ve 24. gebelik haftalarında gebelik kaybı saptandı. Diğer gebelikler sağlıklı olarak sonlandırıldı.

Sonuç: İleri yaş gebeliklerinde Down sendromu görülme sıklığını % 3 bulduk. Amniyosentezi kabul etmeyen ileri yaş gebelerinde yapılan üçlü testte riskin yaş nedeni ile yüksek çıktığı ve bu nedenle yanıltıcı olduğu kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Fetal Karyotip, Amniyosentez, Gebeliğin İkinci Trimesteri

SUMMARY

THE RESULTS OF AMNIOCENTESIS FOR THREE YEARS

Objective: To evaluate the results of the amniocentesis performed in the last three years.

Methods: One hundred and nine patients to whom amniocentesis was performed between 01/01/1999 – 01/01/2002, were evaluated retrospectively.

Results: The amniocentesis indications were; advanced maternal age in 46 (% 42,2) patients, advanced maternal age and high risk encountered in the triple test in 19 (% 17,4) patients, high risk in the triple test in 34 (% 31,1) patients, multiple fetal anomalies determined by ultrasonography in 3 (% 2,7) patients, anxiety of positive family history for Down syndrome in 1 (% 0,9) patient, positive obstetric history for giving a birth with Down syndrome in 3 (% 2,7) patients, recurrent abortuses in 2 (% 1,8) patients, and ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) pregnancy in 1 (% 0,9) patient.

Classic Down syndrome is determined in 2 patients due to advanced maternal age. Three minor chromosomal abnormalities that do not effect the phenotype were determined. Two patients by whom multiple fetal anomalies were detected by ultrasonography, the amnion fluid culture results were normal but intra uterine fetal death was encountered in the 21. and 24. weeks of gestation. All the other pregnancies ended up with healthy fetusus.

Conclusion: In our series, the classic Down syndrome frequency with advanced maternal age was found to be 3%. We suggested that the high risk of triple test in advanced maternal age pregnancy was due to advanced age and was also misleading.

Key Words: Fetal Karyotype, Amniocentesis, Second Trimester of Pregnancy

Günlükte ileri anne yaşı gebeliklerinin artması ve üçlü testin klinik tarama testi olarak kullanılmasının yaygınlaşması, perinatoloji merkez-

lerinde prenatal tanı amaçlı yapılan amniyosentez ve kordosentez uygulamalarını arttırmaktadır. Yirminci gebelik haftasına kadar amnion sıvısından, daha sonraki dönemde de kordon kanından fetal hücre elde edilerek, fetal genotip hakkında % 90 oranında bilgi sahibi olunabilmektedir (1). Bu amaçla, gebeliğin ikinci trimesterinde, 3 yıldır kliniğimizde yapmakta olduğumuz karyotip amaçlı

Yazışma Adresi: A. Yasemin KARAGEYİM

19 Mayıs Mah. Okur Sok. 6120 Kocayatağı İstanbul. PK: 34736
3.Obs. ve Jin.Ultrasonografi Kongresinde (19 Mayıs 2002)
sözde sunum olmuştur.

amniyosentez girişimlerini ve sonuçlarını değerlendirmek istedik.

YÖNTEM

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Semiha Şakir Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji polikliniğinde prenatal tanı amaçlı amniyosentez ve kromozom analizi yapılan 109 gebe retrospektif olarak; girişim endikasyonları, fetal prognoz, hücre kültürü başarısı ve genetik sonuçlar yönünden değerlendirildi.

Tüm olgular girişimden önce, girişim tekniği ve olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirildi ve tümüne genetik danışmanlık hizmeti verildi. Olgular önceden kan grubu, hepatit portörülüğü açısından araştırıldı. Girişimlerde General Electric Diasonics Synergy 3,5 MHz transabdominal probe'lu renkli Doppler ultrasonografi cihazı kullanıldı. Detaylı fetal ultrasonografi yapıp, plasenta lokalizasyonu belirlendikten sonra; 16-20 . gebelik haftalarında klasik amniyosentez kurallarına uyularak, hafta başına 1 ml. amnion sıvısı alındı (2). İşlem sonrası tüm olgular 1 saat sonra ultrasonografi ile kontrol edildi.

Fetal kanın sitogenetik incelenmesi özel bir genetik laboratuvarında yapıldı, Giemsa bantlama

teknigi kullanıldı. Her olgu için yeterli olduğu kabul edilen 25-50 metafaz plağı, kromozomlardaki sayısal ve yapısal düzensizlik yönlerinden değerlendirildi. Hücre kültür süreleri ortalama 14 - 20 gündü.

BULGULAR

Amniyosentez endikasyonlarının dağılımı aşağıda (Tablo 1) verilmiştir. İleri anne yaşı (yaş >35), amniyosentez grubunda önde gelen endikasyondur. Ondokuz hasta ileri anne yaşı nedeni ile teklif edilen amniyosentezi kabul etmeyerek üçlü test yaptırmış, fakat üçlü test sonuçlarında yüksek risk çıkması üzerine amniyosentez yaptırmaya ikna olmuşlardır.

Tüm örnekler ilk girişimde alınmış, sadece 1 vakada transplasental girişim uygulanmıştır. Hiçbir olgumuzda girişime bağlı komplikasyon gelişmemiştir. Yüzsekiz vakada amnion hücre kültüründe üreme olmuş, yalnızca 1 vakada üreme olmamıştır. Üreme olmayan bu olguya, detaylı ultrasonografide multipl anomaliler görülmesi üzerine 20. gebelik haftasında amniyosentez yapılmıştır. Karyotip verileme başarımları % 99.1 (108 / 109) bulunmuştur.

Kromozom anomalisi saptanan olguların özellikleri aşağıda (Tablo 2) verilmiştir. Tüm seride kromozom anomalisi oranı % 4,5'tur (5 / 109).

Tablo 1. Amniyosentez Endikasyonları

ENDİKASYON	AMNİYOSENTEZ (N:109)	%
İleri anne yaşı	46	42,2
İleri anne yaşı + üçlü teste riskin yüksek çıkması	19	17,4
Üçlü teste yüksek risk	34	31,1
Fetaliste multipla anomaliler	3	2,7
Ailada Down Sendrom Hikayesi Anksiyetesi	1	0,9
Down Sendromlu çocuk doğuma öyküsü	3	2,7
Rakümen abortus öyküsü	2	1,8
Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICS)	1	0,9

Tablo 2. Amniyosentezde Kromozom Anomalisi Saptanan Olgular (n=5)

KARYOTİP	YAŞ	GRAVİDA	YAŞAYAN ÇOCUK	GEBELİK HAFTASI	AMNİYOSENTEZ ENDİKASYONU	DOĞUM HAFTASI	PROGNOZ
1- 47, XY, +21 (Klasik Down sendromu)	38	2	1	19	İleri anne yaşı	23	Sonlandırıldı
2- 47, XY, +21 (Klasik Down sendromu)	36	2	1	18	İleri anne yaşı	21	Sonlandırıldı
3- 46, XY, inv (9) (p1q1)	43	4	2	17	İleri anne yaşı	38	Fenotip normal
4- 46, XY, inv (9) (p1q1)	25	1	0	18	Üçlü teste yüksek risk	39	Fenotip normal
5- 46, XX, 15 p +	39	5	2	19	İleri anne yaşı	37	Fenotip normal (Babada 46, XY 15 p+, ailevi geçiş)

Takiplerimizde; ultrasonografide multiple anomali saptanan (ilk olguda ensefalosel, diğer olguda başında asit ve hidrotoraks) ve amniyosentez yapıp kromozom analizi normal olan 2 olguda 21. ve 24. haftalarda intrauterin ölü fetüs saptanması üzerine gebelikleri sonlandırılmıştır. Ultrasonografide bilateral hidronefroz saptanıp kromozom analizinde türeme olmayan bir ve takiplere gelmeyen bir olguda fetal prognoz bilinmemektedir. Down sendromu saptanan 2 olgu da ailenin isteği üzerine 21. ve 23. gebelik haftalarında sonlandırılmıştır. Diğer gebelikler sağlıklı bebek doğumu ile sonuçlanmıştır.

TARTIŞMA

Amniyosentez bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. Genetik tanı amaçlı amniyosentezin 16 - 18. gebelik haftalarında uygulanması genel kabul görmüştür. Bu dönemde yapılan amniyosentezlerde işleme bağlı kayıp oranı 1/280 olarak verilmiştir (3).

Amniyosentez serimizde fetal hücre türetme başarısı % 99,1'dir, literatürdeki oran ile (% 99) uyumludur (2). Üreme olmayan hastada amniyosentez geç gebelik haftasında uygulanmış olup başarısızlık buna bağlanmıştır. Yayla ve ark. fetal hücre türetme başarısını % 92,7 olarak vermişler, kısmen düşük olan bu oranı kontamine örneklerle bağlamışlardır (1).

Serimizde bulduğumuz kromozom anomali oranı % 4,5 olup literatür ile uyumludur. Bu oranı Yayla ve ark. % 3,6 (1), Başaran ve ark. % 3,5 (4) bulduklarını yayınlamışlardır.

İkinci trimesterde detaylı ultrasonografik inceleme fetal anomalilerin tanısı açısından son derece önemlidir. Bu gebelik haftalarında fonksiyonel açıdan organ sistemleri geliştiğinden altta yatan patolojiler daha belirgin hale gelir (5). Ultrasonografide saptanan fetal anomalilerde bildirilen kromozom anomali oranı % 8,1 - 27,1'dir (1, 6). Bizim ultrasonografide anomali saptayıp kromozom anomali olasılığını düşündüğümüz 3 olguda yaptığımız amniyosentez sonucu birinde türeme olmazken diğerlerinde kromozom anomali saptanmamıştır. Fakat bu son iki olgu intrauterin fetus ölümü nedeni ile 21 ve 24. gebelik haftalarında sonlandırılmıştır. Üreme olmayan olguda 20. gebelik haftasında amniyosentez yapılmış olup türemedeki başarısızlık ileri gebelik haftasında yapılmasına bağlanmıştır. Bu olgu daha sonraki takiplere de gelmemiştir.

Materyal serum biyokimyasal tarama testleri gebeliğin 15 - 18. haftaları arasında maternal serumda bulunan ve anne fetus ünitesi tarafından salgılanan bazı biyokimyasal belirteçlere dayanılarak yapılan testlerdir (7). Prenatal dönemde tarama

testlerinin yapılmasının amacı, nöral tüp defekti ve genetik anomali açısından yüksek riskli grubu belirlemektedir (8). Testin en büyük avantajı rutin kullanıldığı takdirde genç annelerde Down sendromlu çocukların tespiti dezavantajı ise neticenin pozitif olduğu hallerde hastayı ve aileyi paniğe sevketmesidir. Estriol, AFP, hCG ile yapılan üçlü tarama testinin gebelik haftası ve hasta yaşı ile karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan yüksek riskli grupta yapılan karyotip tayinlerinde % 3,5 oranında kromozom anomali görülmüştür (9). Bizim serimizde bu oran % 2,9 (1 / 34) bulunmuş olup literatür ile uyumludur. İleri anne yaşı nedeni ile önerilen amniyosentezi kabul etmeyip, üçlü test yaptıran ancak yüksek risk saptanması üzerine amniyosentezi kabul eden olguların (n = 19) hiçbirinde kromozom anomalisine rastlanmamıştır. Marini ve ark. ileri anne yaşı olan gebelerde amniyosentez kararını vermenin üçlü test sonucu ile korele olmadığını ifade etseler de (10), bizim serimizde üçlü testte yüksek risk saptanan tüm ileri yaş gebeleri amniyosentezi kabul etmiştir.

Singh ve ark. ikinci trimesterde yapılan üçlü tarama testinin ileri anne yaşı olgularında Down sendromu için sensitivitesini % 0,8 yanlış pozitiflik oranı ile % 92,3 vermişlerdir. 35 yaşın altında ise tüm Down sendromlu vakaların % 2,2 yanlış pozitiflik oranı ile saptandığını belirtmişlerdir (11).

Rosen ve ark. ise üçlü tarama testi ile ileri yaş annelerde hiç bir Down sendromu teşhisinin atlanmadığını ve bu nedenle yapılan amniyosentezi % 60 azalttıklarını ifade etmişlerdir (12). Yalnız mozaik Down sendromu ve diğer kromozom anomalilerinin atlanabileceğini de eklemiştir. Bizim serimizde ise üçlü testte yüksek risk çıkan genç hastalarda bir minör kromozom anomali saptanırken, ileri yaşta üçlü testte yüksek risk çıkan hiçbir olguda kromozom anomali saptanmamıştır. Down sendromu saptanan 2 hastada da direk amniyosentez yapılmış olup üçlü test uygulanmamıştır.

İlerlemiş maternal yaş kromozom anomalileri için predizpozan bir faktördür (2). Serimizde ileri anne yaşında Down sendromu oranı % 3 (2 / 65), kromozom anomali oranı % 6,1 (4 / 65) olarak bulunmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak 20. gebelik haftasına kadar yapılan amniyosentez ile fetal hücre elde ederek fetal genotip hakkında % 99,1 oranında bilgi edinebildiğimizi belirledik. İleri yaş gebelerinde Down sendromu oranını % 3 bulduk. Amniyosentezi kabul etmeyen ileri yaş gebelerinde üçlü testte riskin yaş nedeni ile yüksek çıktığı ve bu nedenle yanlışlığı olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N. Amniyosentez ve kordosentez ile fetal karyotip tayini: 250 olguda sonuçlar. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 7: 255-8
2. Drugan A, Johnson MP, Evans MI. Amniocentesis. In: Evans MI (ed). *Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis*. Connecticut, Appleton and Lange, 1992: 191-200
3. Scott F, Peters H, Boogert T et al. The loss rates for invasive prenatal testing in a specialised obstetric ultrasound practice. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2002; 42: 55-8
4. Başaran S, Karaman B, Aydınlı K, Yüksel A. Amniotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler: 527 olguluk seri sonuçları. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1992; 6: 81-9
5. Lembet A. Erken gebelik döneminde genetik bozuklukların saptanması. In: Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (ed). *Obstetrik Maternal - Fetal Tıp & Perinatoloji*. Ankara, MN Medikal & Nobel, 2001: 232-41
6. Dallaire L, Michaud J, Melancon 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: 629-5
7. Madazlı B, Uludağ S, Şen C, Ocak V. Fetal Down sendromu tanısında üçlü tarama testinin yeri. *Yeni Tıp Dergisi* 1995; 12: 114-8
8. Ocak V, Gezer A, Mutlu H. Doğumsal anomalilerin bir bütün olarak taranmasında üçlü tarama testinin etkinliği. In: *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniği Beş Yıllık Ekinlikler Kitabı*. İstanbul, İÜ Basımevi ve Film Merkezi, 1999: 267-0
9. Ross HL, Elias S. Maternal serum screening for fetal genetic disorders. *Obstet Gynecol N Am* 1997; 33-47
10. Marini T, Sullivan J, Naeem R. Decisions about amniocentesis by advanced maternal age patients following maternal serum screening may not always correlate clinically with screening results. Need for improvement in informed consent process. *Am J Med Genet* 2002; 109: 171-5
11. Bahado-Singh R, Shahalki S, Karaca M, Mahoney MJ, Cole L, Oz UA. The comprehensive midtrimester test: high sensitivity Down syndrome test. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 803-8
12. Rosen DJ, Kedar I, Amiel A et al. A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60 %. *Prenat Diagn* 2002; 22: 59-63