

Amniosentez ve Koryon Villus Örneklemesi

Cihat ŞEN

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı - İSTANBUL

Kromozom anomalileri için yapılan tarama testlerinin giderek erken gebelik haftasına çekilmesi ile koryon villus örneklemesi, yeniden sık kullanılır bir test haline gelmiştir. Prenatal tanıda yaygın olarak kullanılan koryon villus örneklemesi ve amniosentez, gebelik haftasına ve yapılacak olan prenatal tanı testine göre tercih edilmektedir. Bu yazıda, her iki yöntemin birbirlerine olan kıyaslaması yapılmaktadır.

İkinci trimesterde yapılan geç amniosentez, diğer yöntemler ile kıyaslandığında, anne ve fetusa olan risklerinin oldukça düşük olması ve güvenilir sonuç vermesi nedeni ile yaygın kullanılan bir tanı testi olmuştur. Bunun yanında bazı dezavantajlara da sahiptir. Örneğin; genelde test sonuçları alındığında gebelik haftası 18-20 haftayı bulmaktadır. Bu evrede yaptırılan tıbbi düşük ise, gebeye olan psikolojik travmaların yanında, erken haftalara oranla fazla komplikasyona sebep olmaktadır.

Diğer taraftan koryon villus örneklemesi (CVS), amniosenteze alternatif olarak, birinci trimesterde uygulanan bir prenatal tanı yöntemi olarak yerini korumaktadır. Daha erken gebelik haftasında tanıya gidilebilmesi ile erken tıbbi düşük yaptırmanın avantajlarını sağlamaktadır. Tablo-1'de avantaj ve dezavantajlar verilmektedir.

KORYON VİLLUS ÖRNEKLEMESİ

Koryon villuslar, fetus ile aynı genetik yapıya sahip olup kromozomal, biokimyasal ve DNA tanımlarında kullanılır. Sadece çok az miktar doku alınması yeterli olacaktır (10-20 mg). Villuslardaki sitotofoblastik hücrelerin spontan mitotik aktivitelelerinden yararlanılarak direkt karyotipleme ya da koryon mezenkimal dokudan kolaylıkla kültür yapılabilir.

Amniosentez için karyotipleme endikasyonları, CVS içinde geçerlidir. İlaveten CVS, DNA çalışmaları için (hemoglobino-pati, hemofili, Duchenne Musküler Distrofi, kistik fibrozis v.b.) en uygun

prenatal tanı yöntemidir. Çünkü çok kısa sürede fazla miktarda DNA elde etmek mümkündür. Keza metabolik hastalıklarda enzim çalışmaları için de ideal prenatal tanı yöntemi olarak yerini korumaktadır.

Nukal testin klinik kullanıma rutin olarak girmesinden sonra CVS daha da önem kazanmıştır. Çünkü ikinci trimester amniosentezi beklemek yerine 11-14 gebelik haftasında uygulanan nukal test ile aynı seansta yapılabilir ve çok kısa sürede sonuç alınabilir. Böylece erken tanının getirdiği erken müdahale ile, düşük yaptırmanın getireceği komplikasyon oranı en aza indirilebilir.

Koryon villus örneklemesi transservikal ve transabdominal olarak yapılabilmeyle beraber, 10.haftanın altında CVS'in embriyoda deformitelere sebep olması, vaginal kanama, enfeksiyon ve maternal hücre kontaminasyon riskinin yüksek olması nedeniyle, artık 11.gebelik haftasından itibaren transabdominal CVS tercih edilen yöntem olmuştur. Tecrübeli ellerde tek iğne yöntemi, genellikle yeterli miktarda örnek alınması için yeterlidir. Bazen fazla örnek gerektiğinde ya da daha az tecrübeli elde çift iğne tekniği kullanılabilir. Lokal anestezi uygulanarak ve antiseptik şartlarda tek iğne girişi ile, bir dakikadan daha az bir sürede yapılır. Kullanılan iğnenin 20 gauge olması yeterlidir. Örneğin alınmasını takiben, koryon villusların kontrolü ve varsa maternal hücrelerden arındırılması işlemi hemen yapılmalıdır. Erken gebelikte sık görülen kanama, relatif kontrendikasyon teşkil eder. Zaten var olan düşük riski, CVS nedeni ile artacaktır. Kanamanın minimal olduğu ve hastanın bilgilendirildiği şartlarda, eğer gecikmesinde mahsur varsa yapılabilir. Ancak bir süre için ertelenmesinde yarar vardır. Diğer akılda tutulması gereken bir husus ise, Rh faktörü olan gebelerde olası immünizasyon nedeni ile profilaksinin uygulanması gerekliliğidir.

İkizlerde CVS uygulanmasında dikkatli olmak gereklidir. Özellikle birbirinden iyi ayırtedilemeyen bikoryonik plasentalarda, aynı koryonun örneklenmesi söz konusu hatalardan biridir. Gebelik haftası 14'ün altında T ya da lambda bulgusu bu

Tablo 1. İlk Trimester Koryon Villus Örneklemesi ile İkinci Trimester Amniosentez Karşılaştırılması

AMNİOSENTEZ	KORYON VİLLÜS ÖRNEKLEMESİ
Test sonucu 18-20 gebelik haftasından önce hazır olmaz	Test sonucu 14. gebelik haftasından önce test hazır olur
Kültür gereklidir	Direkt (kısa kültür) sonuç alınabilir
Düşük riski %0.5 civarındadır	Düşük riski %1 civarındadır
Tam bir fetal anatomik inceleme yapıldığı dönemde yapılır	Fetal anatomik inceleme daha tam yapılamamıştır
Frajl-X ve bazı yapısal kromozom anomalilerinde gereklidir	DNA testi için tercih edilir
Mozaik yapı nadirdir	Mozaik yapı sık görülür

konuda yardımcı olacaktır. Ancak iki ayrı iğne girişi ile yapılacağından işleme bağlı düşük riski iki kat fazla olacaktır. Eğer gereklilik yoksa, 14.haftadan sonra tek girişi ile ve birinden amnios örneği alındıktan sonra aradaki membran (mandrenli iğne ile) geçilerek diğer amnios örneğinin alınması daha uygun olacaktır.

İşleme bağlı riskler ise; gebelik kaybı, intrauterin enfeksiyon, amniotik zarın delinmesi, izah edilemeyen ikinci trimesterde oligohidramnios olarak sayılabilir.

Transservikal ve transabdominal CVS arasında tercih edilen yöntemin transabdominal CVS olması gerektiği konusu, yapılan pekçok randomize çalışma ile ortaya konulmuştur. Dolayısı ile CVS olarak artık transabdominal CVS kastedilmektedir. Smidt-Jensen'in yaptığı randomize çalışmada, transabdominal CVS ile geç amniosentez arasında gebelik kaybı açısından herhangi bir fark bulunamamıştır ve diğer çalışmalar ile de doğrulanmıştır. Gebelik kaybı açısından CVS ile geç amniosentez arasında herhangi bir fark yoktur. Ancak her iki yöntem arasında bazı avantaj ve dezavantaj farklılıkları vardır. Bir diğer önemli konu ise çok erken dönemde yapılan CVS uygulamalarıdır. 1991'de 10 haftanın altında CVS uygulanan olgularda mikrognați ve mikroglosi sıklığının bildirilmesi üzerine, dikkatler bu yöne çevrilmiş ve bu konu üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Gebelik haftası 10'un altında olan olgularda uygulanan CVS'in, ekstremitte yokluğu ya da uçlarının yokluğuna sebep olduğu belirlenmiştir. Popülasyona kıyasla bu problemin 10-50 kat arttığı bildirilmiştir. Burada muhtemel mekanizma olarak; erken CVS'de, embriyoda uçlara olan kan dolaşımının azalması, vazoaktif ajanların ortaya çıkması, embolizasyonun sebep olması ileri sürülmüştür. Bu nedenle 11 haftanın altında CVS uygulaması artık terk edilmiştir.

Koryon villus örneklemesinde göz önünde bulundurulması gereken bir husus ise, maternal hücre kontaminasyonu ve plasentaya sınırlı mosaisizmdir. Transabdominal CVS yöntemi ile ve koryon içine iğnenin doğru yerleştirilmesi ile maternal hücre kontaminasyonu olasılığı çok düşüktür. Ancak her CVS uygulamasından sonra hemen uygula-

nan separasyon yöntemi ile bu risk tamamen bertaraf edilmelidir. Ancak bu risk, yapılan çalışmalarda % 1 olarak verilmektedir. Keza aynı kontaminasyon oranı amniosentezde % 0.3 olarak verilmektedir. Koryon villus örneklemesinde, direkt yöntem ile yapılan karyotiplemede bu risk yoktur. Çünkü maternal desidua hücrelerinin mitotik aktivitesi çok düşüktür.

Koryon villus örneklemesinde karşılaşılan problemlerden biri de plasentaya sınırlı mosaisizmdir; embriyogenez esnasında ekstraembryonik dokularda non-disjunction sonucu aneuploidi meydana gelmesi ancak fetusta mevcut olmaması durumudur. En sık koryondan direkt preparasyon yönteminde rastlanır. Ancak kültüre devam edildiğinde gözlenmez ve aynı zamanda fetusta da saptanmaz. Bu durum, trofoblastik hücrelerde postzigotik dönemdeki nondisjunction sonucu olur. Diğer bir tip ise, villuslara göç eden ve ekstraembryonik dokulara katılan "inner cell mass" hücrelerinde meydana gelen non-disjunction sonucu olur ve bu durumda direkt preparasyon ve fetus normaldir. Ancak çok nadir olarak görülür. Keza erken fetal dönemde oluşan, ekstraembryonik hücrelerin ve trofoblastların birlikte katıldığı ve de embriyonik hücrelerin var olduğu mosaisizm vardır. Bu kombinasyon ise, direkt preparasyon ve kültürde mosaisizm saptanan ve fakat fetusun normal olduğu tipte söz konusudur ve oldukça nadirdir. Koryon villus örneklemesinde kromozomal mosaisizm görülme sıklığı, %0 ile %4.4 oranlarında (ortalama %1) bildirilmektedir. Bu oran amniosentezde rastlanılan mosaisizme göre 4 kat fazladır. Koryon villus örneklemesinde görülen mosaisizmlerin ancak %2.3'ü fetusta da mevcuttur. Saptanan mosaisizmin geriye kalan büyük kısmı pesudomosaisizm ya da plasentaya sınırlı mosaisizmden kaynaklanmaktadır. Direkt preparasyon ile kültürün birlikte uygulanması gerekmektedir. Ancak günümüzde PCR ve FISH tekniklerinin rutin kullanımında giderek yerini alması ile, direkt preparasyon artık pek çok merkezde kullanılmamaktadır. Koryon villus örneklemesinde mosaisizm saptanması durumunda amniosentez ya da fetal kan örneklemesi ile doğrulanmalıdır. Bu nedenle, hastaya azda olsa bu olasılı-

ğın söz konusu olduğu daima bildirilmelidir. Koryon villus örneklemesinin ana dezavantajını teşkil etmektedir. Ancak çok sık görülmemesi (ortalama %1) ve erken dönemde ve çabuk netice alınması sebebi ile oldukça avantajlıdır. Diğer taraftan plasentaya sınırlı mosaisizm olgularına perinatal sonuçlar üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır ve normal popülasyona kıyasla herhangi bir fark gözlenmemiştir.

GEÇ AMNİOSENTEZ

Kromozom kültür tekniklerinin geliştirilmesinin takiben, 1960'lı yıllarda amnios sıvısından karyotiplleme uygulanmıştır. Ancak ultrasonografinin klinik kullanıma yaygın olarak girmesinden sonra, amniosentezi teknik olarak daha kolay ve az komplikasyonla yapılabilmesi imkan dahiline girmiş ve böylece prenatal tanıda amniosentez 1970 ve 1980'li yıllarda yaygın kullanıma girmiştir.

Amniosentez işlemine bağlı gebelik kaybı riski, geniş serilere bakıldığında %0.2 ile 2.1 arasında verilmiştir. Ancak 1986'da yapılan randomize bir çalışma ile, gebelik kaybı riski %1 olarak saptanmıştır. Keza bu çalışmada, yeni doğanda RDS ve pnömoni riskinin de az da olsa arttığı gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda talipes ve kalça çıkığı riskinin arttığı bildirilmişse de, diğer çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır.

ERKEN AMNİOSENTEZ

Koryon villus örnekleme ve geç amniosentezin bazı dezavantajlara sahip olması nedeni ile, 1980'li yıllarda erken amniosentez uygulamaları yapılmış ve çalışmalar yayınlanmıştır. İşleme bağlı riskin %3-6 civarında olduğu bildirilmiştir. Nicolaides tarafından 1994'de yayınlanan ve prospektif karşılaştırmalı 10-13 gebelik haftalarında yapılan çalışma ile, örnek alınma oranı %97,5 olarak belirlenmiştir. Kromozom sonuçları alma süresi aynı olmuştur. Testi tekrarlama gereği, amniosentezde başarısız kültür ve CVS'de ise mosaisizm olmuştur. Spontan düşük oranı amniosentez grubunda CVS'e oranla %3 daha fazla gözlenmiştir. Talipes görülme sıklığı ise; amniosentez grubunda %1.63 ve CVS grubunda %0.56 olarak saptanmıştır. Diğer faktörler açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Sundberg tarafından 1997'de yayınlanan randomize çalışmada, 10-12 haftalarda CVS ve 11-13 haftalarda filtrasyon tekniği ile erken amniosentez sonuçları yayınlanmıştır. Her iki grup arasında gebelik kaybı açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Ancak, talipes görülme oranının; erken amniosentez grubunda %1.7 ve CVS grubunda %0 olarak tesbit edilmesi üzerine erken amniosentez uygulamasından vazgeçilmiştir.

Kanada'da yapılan ve 1998'de yayınlanan bir çalışmada; 9-12.haftalarda uygulanan randomizasyon ile, 11-13 ile 15-17 gebelik haftalarında uygulanan amniosentez sonuçları karşılaştırılmıştır. Erken amniosentez grubunda gebelik kaybının % 1.7 daha fazla olduğu saptanmıştır. Keza, talipes ve amnios sıvısı kaçağı 11-13 hafta amniosentezde % 1.3 ve 3.5, 15-17 hafta amniosentezde % 0.1 ve % 1.7 olduğu gözlenmiştir.

Tüm bu çalışmaların ışığında 13.haftadan önce uygulanan erken amniosentez artık terkedilmiştir. Ancak 13.haftadan sonra uygulanan amniosentez konusunda çalışmalar devam etmektedir ve henüz net sonuçlar ortaya çıkmamıştır.

KAYNAKLAR

- Brambati B, Oldrini A, Ferrazzi E, et al. Chorionic villus sampling: an analysis of the obstetric experience of 1000 cases. *Prenat Diagn* 1987;7:157-69
- Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. *Lancet* 1989;i:1-6
- CEMAT Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242-7
- Cheung SW, Crane JP, Beaver AJ, et al. Chromosome mosaicism and maternal cell contamination in chorionic villi. *Prenat Diagn* 1987;7:535-42
- European Study: MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling. *Lancet* 1991;337:1491-9
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1994;343:762-3
- Foster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry 1992-94. *Lancet* 1996;347:489-94
- Froster-Iskenius UG, Baird PA. Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. *Teratology* 1989;39:127-35
- Kalousek DK. The role of confined chromosomal mosaicism in placental function and human development. *Growth* 1988;54:1-8
- National Institute of Child Health and Human Development. Safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Eng J Med* 1989;320:609-17
- Nicolaides K, Brizot M, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet* 1994;344:435-9
- Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, Gruning K. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340:1238-44
- Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J. Sampling success and risk by transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis: a randomized study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1991;1:86-90
- Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350:697-703
- Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pederson B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;i:1287-93

- Vejerslev LO, Mikkelsen M. The European collaborative study on mosaicism in chorionic villus sampling: data from 1986 to 1987. *Prenat Diagn* 1989;9:575-88
- Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Jackson LG. Prenatal diagnosis in multiple pregnancy: a comparison between CVS and amniocentesis. Soc Perinat Obstet 9th Annual Meeting, New Orleans, Louisiana. *Am J Obstet Gynecol* 1989;146:159-62
- Watanabe M, Ito Y, Yamamoto M, et al: Origin of mitotic cells of the chorionic villi in direct chromosome analysis. *Hum Genet* 1978;44:191-3
- Williamson R, Eskdale J, Coleman DV et al. Direct gene analysis of chorionic villi: a possible technique for the first trimester diagnosis of hemoglobinopathies. *Lancet* 1981; ii:1125-7