

İleri Maternal Yaş Gebeliklerinde Amniosentez Sonuçları

Cüneyt E. TANER, Fatla H. ALTINBAŞOĞLU, F. Seda ÖZKİRİŞÇİ, Aytaç İMREN, Cem BÜYÜKTOSUN, Yiğit ÖZGENÇ, Gülsen DERİN
SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İZMİR

ÖZET

İLERİ MATERNAL YAŞ GEBELİKLERİNDE AMNİSENTEZ SONUÇLARI

Amaç: İleri maternal yaş gebeliklerinde amniosentez sonuçlarını incelemek.

Yöntem: Ocak 1997 ve Kasım 2001 tarihleri arasında ileri maternal yaş nedeniyle amniosentez uygulanan 359 olgunun karyotip sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 21 olguda kromozom anomalisi saptandı. Bu olgulardan 4'ünde Down sendromu, 1'er olguda triploidi, trizomi 18, Turner sendromu ve seks kromozom anomalisi tespit edildi. Diğer olgular normal varyant olarak yorumlandı. Ultrasonografik incelemelerde trizomi 18 olgusunda omfalosel ve yarık damak-dudak mevcuttu. Triploidi olgusunda holoprosensefali ve siklopi izlendi. Triple test yapılmış olan 22 olgunun 19'unda risk artışı vardı. Bu olguların karyotiplerinde patoloji tespit edilmedi.

Sonuç: Sonuç olarak 35 yaş ve sonrası gebeliklerde yapılan amniosentezler ile % 5.84 oranında kromozom anomalisi ve % 1.11 oranında Down sendromu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Amniosentez, Karyotip analizi, İleri maternal yaş

SUMMARY

AMNIOCENTESIS RESULTS IN ADVANCED AGE PREGNANCIES

Background and Objective: To examine amniocentesis results of advanced maternal age pregnancies.

Material and Methods: Karyotype results of 359 pregnancies who had amniocentesis because of advanced maternal age were evaluated retrospectively between the dates January 1997 and November 2001.

Results: We detected chromosomal abnormalities in 21 cases. In these cases, 4 of them were Down syndrome. One Triploidy, one Trisomy 18, one Turner syndrome and one sex chromosome abnormality were also found. Other cases were explained as normal variants. In ultrasonographic examinations the fetus with trisomy 18 had omphalocele, cleft lip and palate. In the triploidy case, we observed holoprosencephaly and cyclopia. In 22 cases with advanced age triple test was applied and in 19 cases there was increased risk. But any pathology in karyotyping was not confirmed in these cases.

Conclusion: With amniocentesis we detected 5.84 % of chromosomal abnormalities and 1.11 % of Down's syndrome in pregnant at the age of 35 or older.

Key words: Amniocentesis, Karyotype analysis, Advanced maternal age

Her ne kadar trizomi 21'li bebeklerin %80'i 35 yaştan daha genç gebelerde görülüyorsa da 35 yaştan sonra Down sendromu görülme oranında bir artış izlenmektedir (1). Bu nedenle, bazı kliniklerde sınır olarak kabul edilen 35 yaş sonrası gebeliklerde tarama testlerinden ziyade direkt amniosentez uygulanmaktadır (2).

En sık rastlanan kromozom anomalisi trizomi 21'dir. Yaklaşık her 800 gebelikte bir tespit edilir. 21. kromozomun uzun kolunda q 22.1'den q 22.3'e kadar olan kısmın ekstra kopyalanması ile mental retardasyon, hipotoni, konjenital kalp hastalıkları ve düz bir yüz görünümü oluşmaktadır (3). Trizomi 18 ise canlı doğanlarda yaklaşık 8000 gebelikte bir iz-

lenen şiddetli bir kromozom anomalisidir. Amniosentezde saptanan trizomi 18 olgularının yaklaşık üçte ikisi doğumdan önce spontan sonlanır. Tanı almamış vakalarda izlenen intrauterin büyüme geriliği ve diğer problemler nedeniyle yapılan sezeryan oranı %50'lere kadar ulaşır. Doğumdan sonra yaşam prognozu da 1 yıl için %10 civarındadır (4). Bu nedenlerle trizomi 21 ve 18 gebelikte tanı konması gereken en sık rastlanan ciddi kromozom anomalileridir.

Bu çalışmada ileri maternal yaş nedeniyle yapılan amniosentez sonuçlarında saptanan fetal kromozom anomalileri gözden geçirilmiştir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Ocak 1997 ve Kasım 2001 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran gebeler içinden 35 yaş ve

daha yaşlı gebelerden amniosentez yapılarak karyotip sonuçları elde edilen 359 olgu çalışma grubunu oluşturdu.

Otuzbeş yaş ve üzerindeki gebelere 16. ile 18. gebelik haftalarında amniosentez uygulanması öncesi gerekli bilgi verildi. Bu dönemde rutin obstetrik ultrasonografik incelemeleri yapıldı. Ultrasonografik incelemelerde erken haftalarda anomali saptanan ve sonlandırılan gebelikler çalışmaya alınmadı.

Amniosentez kararı hastanemizin üç hekiminden oluşan bir heyetçe onaylandıktan sonra gebelerin ve eşlerinin imzaları alınarak uygulamaya geçildi. Üçlü test sonucunda risk artışı nedeniyle amniosentez uygulanan 35 yaş altındaki gebeler çalışma grubuna alınmadı.

Amniosentez uygulamaları Toshiba 3.75 mHz konveks prob ile ultrasonografi altında cilt iki kez povidon iyotla silindikten sonra 22 gauge iğne ile yapıldı. 10'ar cc olarak iki ayrı steril enjektöre alınan amniotik sıvı örnekleri hastanemizin anlaşmalı olduğu Gentan ve CDF laboratuvarlarında kültüre edilerek incelendi. Karyotip sonuçları alınan 359 olgu değerlendirildi.

Tablo 1. Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	35-39 yaş	40-44 yaş	45-50 yaş
Olgu sayısı	272	80	7

BULGULAR

Karyotip analizi yapılan 35 yaş ve daha ileri maternal yaşlı 359 olgunun yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 1'de izlenmektedir.

Karyotip analizleri sonucunda 359 olgunun 21 inde (%5.84) çeşitli kromozom anomalileri saptandı. Bu anomaliler ve maternal yaşları Tablo 2'de izlenmektedir.

Tablo 2'de izlendiği gibi toplam 359 olguda yapılan amniosentez sonuçlarında 4 olguda (%1.11) Down sendromu, birer olguda, triploidi, trizomi 18, Turner sendromu ve seks kromozom anomalisi saptandı. Diğer olgular zararsız veya normal varyant olarak yorumlandı.

Tüm olgularda rutin ultrasonografi incelemesi yapıldı. Trizomi 18 tanısı konan olguda omfalosel ve yankı damak-dudak anomalisi izlendi. Down sendromlu 4 olguda ultrasonografik patoloji tespit edilmedi. Triploidi olgusunda holoprozensefali ve siklopi izlendi. 5 No'lu olguda ise amniotik bant tespit edildi.

Karyotip anomalisi tespit edilen tüm olgular perinatoloji konseyinde değerlendirildi. Turner sendromu ve normal varyant olarak tespit edilen olgular dışındaki kromozom bozukluğu saptanan 7 olgu (% 1.95) konsey kararı ile sonlandırıldı.

Kliniğimizde 35 yaş sonrası gebeliklerde amniosentez rutin olarak yapıldığı için çalışma grubundaki sadece 22 olguda triple test uygulanmıştı. Test sonuçlarına göre 19 olguda Down sendromu riski 1/270'den büyük, 12 olguda ise risk 1/120'den bu-

Tablo 2. Maternal Yaş ve Fetal Kromozom Anomalileri

No.	Yaş	Kromozom anomalisi	Yorum
1	35	46 XY inv (9) (p11;q13)	Normal varyant
2	35	65 metafazda 46 XY 5 metafazda 46 XY + (7;8) (q22;p23) 69 XXX	Dangeli translokasyon (Hücre kültüründen) Triploidi
3	35	47 XX + 21	Down sendromu
4	36	46 XX inv (9) (p11;q13)	Normal varyant
5	36	46 XY + (2;5) (p25;q23)	Dangeli translokasyon
6	36	46 XY 1qh+, 15ph+, 15ph+	Normal varyant
7	36	47 XX + 21	Down sendromu
8	36	47 XYY	Seks kromozom anomalisi
9	37	45 XY + (13;14)	Dangeli translokasyon
10	37	20 metafazda 46XY 6XY(17)/46XY + (2;5) (q12;p11) (4)	Dangeli translokasyon (Hücre kültüründen)
11	37	47 XX + 18	Trizomi 18
12	37	46 XY inv (p11;q22) inv 9 (p13;q13)	Normal varyant
13	37	47 XX + 21	Down sendromu
14	38	46 XY inv (9) (p11;q13)	Normal varyant
15	39	46 XX 16qh+	Normal varyant
16	39	46 XX 21ph+	Normal varyant
17	39	47 XX + 21	Down sendromu
18	40	45 XY + (14;21)	Dangeli translokasyon
19	42	46XY(23)/46XY(11;17)(q13;p22)(5)	Dangeli translokasyon
20	43	46 XY 17qh+ (5)	(Hücre kültüründen)
21	43	45 XO	Tumer sendromu

yük bulunmuştu. Trizomi 18 riski ise 3 olguda 1/120'den büyük idi. Triple testlerde risk artışı bildirilen 19 olgunun hiçbirinde kromozom anomalisi saptanmadı.

Retrospektif çalışmamızda önceki yıllara ait amniosenteze bağlı morbidite oranı yakın takip yapılamadığı veya tüm olgulara ulaşmak mümkün olmadığı için verilemedi. Kromozom bozukluğu olan ailelerin öyküsünde tekrarlayan anomalilere rastlanmadı.

TARTIŞMA

İleri maternal yaş gebeliklerinde dramatik bir şekilde Down sendromu riski artmaktadır. Gebelik sırasındaki prevalans doğumda görülme oranından daha yüksektir. 35 yaşında 12 haftalık bir gebede trizomi 21 riski 210'da bir iken, bu oran 20. haftada 274'de bir, miadında ise 356'da bir düşmektedir. 40 yaşındaki miadındaki bir gebelikte ise bu risk 97'de bir oranındadır (5).

İleri maternal yaş bir çok ülkede amniosentez endikasyonu için sınır kabul edilmektedir. Örneğin 1970'li yıllarda, ABD'de 35 yaşın doğrudan amniosentez nedeni olarak kabul edilmesinin nedeni trizomi 21'li bir bebeğe sahip olma riskinin amniosenteze bağlı gebelik kaybı riskini dengelemesidir (6). İngiltere'de ise amniosentez için daha ileri yaşlar örneğin 37 - 40 yaşlardaki gebeler tercih edilmektedir (7).

Ötüzbeş yaştan büyük gebelerde prenatal karyotipleme yapıldığında trizomi 21'li olguların %25 ila %40'ına tanı konabildiği bildirilmiştir (8). Triple test uygulaması ile tanı oranı %50 ila %70'e ulaşmaktadır (9). Dommergues ve arkadaşları bir çalışmalarında 38-47 yaşlardaki gebelere 10-14'üncü haftalarda nukkal kalınlık (NT) ölçümü, 15-17. haftalarda alfa fetoprotein ve hCG ölçümleri, 21-23. haftalarda ultrasonografik değerlendirme uygulamışlardır. 359 olgunun 19'unda (%5) NT 3 mm ve üzerinde saptanmıştır (10). Down sendromu tanısı alan 7 olgunun hepsinde nukkal kalınlık yüksektir. 219 olguda maternal serum tarama riski 1/250'nin altında, NT 3mm'in altında ve normal ultrasonografik bulgular saptanmıştır. Yazarlar bu nedenlerle noninvaziv testlerle incelendikten sonra amniosentezin 38 yaş üzerindeki selektif olarak yapılmasını önemişlerdir.

Koreli 458 kadında yapılan bir çalışmada 35 yaş ve daha yaşlı gebelerde 15. ila 20'inci gebelik haftalarında triple test uygulanmıştır. 1/200 risk değeri cut-off olarak alındığında Down sendromlu olguların %85.7'sinde diğer aneuploidilerin ise %20 sinde taniya ulaşılabilmiştir. Yazarlar triple testin yaşlı gebelerde fetal Down sendromu taraması için efektif olduğunun fakat Down sendromu haricindeki kromozom anomalileri için aynı başarıyı gös-

termediğini vurgulamışlardır (11). Bizim çalışmamızda ileri maternal yaşlı gebelere rutin amniosentez uygulandığı için sadece 22 olguda triple test yapılmıştır. Bu olgulardan 19'unda Down sendromu riski 1/270'den büyük idi. Risk 1/120'nin üstü alındığında 12 olgu mevcuttu. Trizomi 18 riski ise 3 olguda 1/120'den yüksekti. Bu olguların karyotiplerinin hiçbirinde patoloji saptanmadı. Tüm olgular yalancı pozitif kabul edildi.

İleri maternal yaş veya triple test risk artışı olan 1556 gebeyi kapsayan bir araştırmada yazarlar trizomi 21 tanısı için sensitiviteyi triple testle ultrasonografi bulguları kombine edildiğinde %87, sadece triple test kullanıldığında %91 bulmuşlardır. Ultrasonografik bulguların aneuploidi riskini değerlendirmede kullanılabileceğini vurgulamışlardır (12).

Kellner ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 886'sı 35 yaş veya daha yaşlı olan toplam 10.605 gebeyi incelemişlerdir (13). İleri maternal yaşlı gebelerden 160'ına amniosentez uygulanmış ve 4 (%2.5) olguda Down sendromu tespit edilmiştir. 886 olgunun hepsinde yapılan triple test sonuçları %21 oranında yanlış pozitif çıkmıştır. Test sonuçlarında 1/190 cut off değeri kullanımı ile yanlış pozitif oranının %15.5 ve tanı oranının %60.0 olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar tarama testlerinde başarı arttıkça sadece yaş endikasyonu ile amniosentez endikasyonu konmasının tekrar değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Down sendromlu 4 olgudan 2'sinde ultrasonografide kardiak anomaliler, omfalosel, renal agenezi ve oligohidramnios gibi patolojiler izlemişlerdir. Bizim serimizdeki 4 Down sendromu olgusunda ultrasonografik patoloji tespit edilememiştir. Trizomi 18 olgusunda omfalosel, yarık damak-dudak anomalisi tespit edilmiştir. Nuberg ve arkadaşları bir çalışmalarında 142 Down sendromlu olgunun ultrasonografik incelemesinde %68.3'ünde bir veya daha fazla anomali saptamışlardır (14).

Ülkemizde bu alanda yapılan yayın sayısı yetersizdir. Bir çalışmada 109 amniosentezin 46'sının ileri maternal yaş, 19'unun ise ileri maternal yaş ve üçlü testte risk artışı nedeniyle yapıldığı bildirilmiştir (15). Yazarlar ileri yaş gebeliklerinde Down sendromu riskini %3 olarak bildirmişlerdir. Bu oran bizim serimizde %1,11 olarak saptanmıştır. Kromozom bozukluğu nedeniyle sonlandırılan olgu oranımız ise %1,95 tir. Yayla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ileri maternal yaş, önceki gebelikte fetal-perinatal kayıp ve anomali bebek öyküsü olan 165 olguda yapılan amniosentez sonuçları bildirilmiştir (16). Kromozom anomalisi saptanan 6 olgudan birinde Klinefelter sendromu, birinde poliploidi, 4'ünde ise dengeli translokasyon saptandığı bildirilmiştir. Yazarlar amniosenteze bağlı kayıp oranını % 1.8 olarak bildirmişlerdir.

Bir başka çalışmada Bal ve arkadaşları kromozomal hastalıklar açısından risk taşıyan 30 olguda yaptıkları amniotik hücre kültürü sonuçlarını değerlendirmişlerdir (17). Dört olguda Down sendromu, bir olguda trizomi 18, bir olguda da 12. kromozomda duplikasyon saptamışlardır. Çalışma gruplarındaki kromozom anomali oranını %12.9 olarak bildiren yazarlar ileri anne yaşının kromozom anomalisinin oluşumunda önemli risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

SONUÇ

Sonuç olarak 35 yaş ve sonrası gebeliklerde yapılan amniosentezler ile % 5.84 oranında kromozom anomali ve % 1.11 oranında Down sendromu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Youings S, Gregson N, Jacobs P. The efficiency of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. *Prenat. Diagn* 1991;11: 419-25
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal diagnosis of genetic disorders. ACOG technical bulletin no: 108. Washington, DC: 1997
3. Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1994; pp: 2121-2.
4. Yankowitz J, Fulton A, Williamson R, Brant SS, Budelier WT. Prospective evaluation of prenatal maternal serum screening for trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 446-50
5. Snijders RJM and et al. Maternal age and gestational age specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356
6. National Institute for Child Health and Development. National Registry for Amniocentesis Study Grup. Mid-trimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. *J Am Med Asso* 1975; 236: 1471
7. Yankowitz J, Williamson RA. Abnormalities of alpha fetoprotein and other biochemical tests. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B(eds). High Risk Pregnancy management options. China, WB Saunders,1999, pp:153-70
8. Yagel S, Anteby EY, Hochner-Celnikier D, Ariel I, Chaap T, Neria ZB. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the triple test and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: A retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 40-5
9. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkkinen A, Canick JA. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Eng J Med* 1992; 327: 588-93
10. Dommergues M, Audibert F, Benattar C, Champagne C, Gomet V, Frydman R. Is routine amniocentesis for advanced maternal age still indicated? *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 327-7
11. Kim SK, Bai SW, Chung JE, Jung YN, Park KH, Cho DJ, Kim JW, Yang YH, Song CH. Triple marker screening for fetal chromosomal abnormalities in Korean women of advanced maternal age. *Yonsei Med J* 2001; 42:199-205
12. Pinette MG, Garret J, Salvo A, Blackstone J, Pinette SG, Boutin N, Carlin A. Normal midtrimester (17-20 weeks) genetic sonogram decreases amniocentesis rate in a high risk population. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 639-44
13. Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, Never M, Martin GM, Schulman H, Lipper S. The advantages of using triple marker screening for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 831-6
14. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 8-14
15. Cengizoglu B, Karageyim AY, Kars B, Alhundağ M, Turan C, Unal O. Perinatoloji polikliniğimizin 3 yıllık amniosentez takip ve sonuçları(özet). *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji kongre özel sayısı*. 2002; 6(1-2): 52
16. Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N, Fidanboy M, Görmüş H, Budak T, Erden AC. Yüksek riskli gebeliklerde 2 trimester genetik amniosentez : 165 olgunun klinik değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 40-6
17. Bal F, Oğur G, Yıldız A, Şahin İ, Menevşe A. Kromozomal anomali riski taşıyan gebeliklerde amniotik hücre kültürü ile fetal kromozomların incelenmesi. *T Klin Jinekoloj Obst* 1995; 5:249-56