

Manisa ili üçüncü basamak 2012 yılı amniyosentez sonuçları

Halil Gürsoy Pala¹, Burcu Artunç Ülkümen¹, Fatma Eskicioğlu¹, Safiye Uluçay²,
Sırrı Çam², Yeşim Bülbül Baytur¹, Faik Mümtaz Koyuncu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Manisa

Özet

Amaç: Bu çalışmada, 2012 yılında kliniğimizde karyotip tayini amaçlı yapılan girişimsel işlemlerden amniyosentezlere ait sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 2012 yılında ilk trimester tarama testinde yüksek risk ($\geq 1/270$), ikinci trimester tarama testinde yüksek risk ($\geq 1/270$), ultrasonografide anomali izlenmesi ve diğer sebeplerle uygulanan karyotip tayini amaçlı amniyosentez yapılan 83 olgunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gerçekleştirilen 83 amniyosentez girişiminden, 80'inde doku kültürü başarılı oldu. Amniyosentezde kültürde başarı oranı %96.4 olarak tespit edildi. Üreme tespit edilen olgularda %10 oranında kromozom anomali tespit edildi (8/80). Endikasyon olarak en büyük dilimi, ikinci trimester tarama testinde yüksek risk çıkan grup oluşturdu. İkinci trimester tarama testinde yüksek risk tespit edilen 30 (%36.1) olguya, karyotip tayini amaçlı amniyosentez uygulandı ve 2 (%6.6) olguda kromozom anomali izlendi. Bu endikasyonu; %34.9 ile ilk trimester tarama testinde artmış risk izledi (29/83). Bu olgularda da %13.8 oranında kromozom anomali izlendi (4/29). Diğer endikasyonlar ise %15.6 ultrasonografide anomali saptanması, %9.6 aile isteği, %2.4 artmış dörtlü test riski, %2.4 de daha önce kromozom anomalili bebek doğurma öyküsü idi. Amniyosentez sonrası 83 olgunun hiçbirinde komplikasyon yaşanmadı.

Sonuç: Amniyosentez, pratikte en sık uygulanan, komplikasyonu en az olan ve bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. Pratik olarak ilk trimester tarama testi sonrası, birincil tanı yöntemi koruyon villus örnekleme olmasına rağmen, hastanemiz gibi referans merkezlerine farklı nedenlerle gebeler 14. gebelik haftasından sonra gelebilmektedir. Bu nedenle ilk trimester tarama testi risk yüksekliliği, merkezimizde amniyosentez endikasyonu olarak yüksek oranda saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Amniyosentez, gebelik tarama testleri, karyotip analizi.

Amniocentesis results of Manisa tertiary care in 2012

Objective: The aim of this study was to evaluate the results of invasive amniocentesis procedures performed for karyotype analyzing in our clinic in 2012.

Methods: The data of 83 cases, to whom performed amniocentesis for karyotype analyzing by reason of first trimester screening test's increased risk ($\geq 1/270$), second trimester screening test's increased risk ($\geq 1/270$), determination of abnormality with ultrasound and other causes, was analyzed retrospectively in 2012.

Results: Eighty of 83 amniocentesis procedures performed were successful in tissue culture. Culture success rate in amniocentesis was determined as 96.4%. Chromosomal abnormality was determined as 10% of these cases (8/80). The most common indication of amniocentesis was second trimester screening test's increased risk. Amniocentesis was performed to 30 cases for second trimester screening test's increased risk and chromosomal abnormality was determined in two cases (6.6%). The second indication for amniocentesis was increased risk of first trimester screening test which was 34.9% (29/83). Chromosomal abnormality was found in 13.8% of these cases (4/29). The other indications were the determination of abnormality during ultrasonography as 15.6%, family request as 9.6%, increased quadruple screening test as 2.4%, and history of delivery with chromosomal abnormality as 2.4%. No complication was seen after amniocentesis in all 83 cases.

Conclusion: Amniocentesis is the most applicable, with the least complication and the oldest prenatal diagnosis procedure in practice. Although chorionic villus sampling is first diagnosis test after first trimester screening test practically, pregnant women could come to reference centers like our hospital for different reasons after 14 weeks of gestation. Therefore, increased risk of first trimester screening test is determined as a high rate indication for amniocentesis in our center.

Key words: Amniocentesis, karyotype analysis, screening test in pregnancy.



Giriş

Doğum öncesi tanı için kullanılan invaziv işlemler sayesinde, fetal karyotip hakkında bilgi sahibi olmak mümkün olmuştur. Amniyosentez ilk olarak cinsiyet hücrelerinin tayini amaçlı 1950'li yıllarda yapılmıştır.^[1] 1966 yılında ise fetusun cilt ve gastrointestinal sisteminde amniyon sıvısına dökülen hücrelerin kültürü yapılmasıyla gerçek anlamda karyotip analizi başlamıştır.^[2] Günümüzde özellikle ikinci trimesterde yapılırsa doğum öncesi invaziv tanı yöntemleri arasında en kolay uygulanabilen, maternal ve fetal morbidite riski en az olan yöntem olarak kabul edilmektedir.^[3]

Son 35 yılda amniyosentez için en sık endikasyon, ileri anne yaşı için fetusun karyotip analizi nedeniyle olmuştur. Bunun haricinde amniyosentez, DNA analizine (hemoglobin ile ilişkili hematolojik hastalıklar vb) bağlı hastalıkların tanısında, metabolik hastalıklara bağlı enzim analizi tayininde ve PCR (*polymerase chain reaction*) ile konjenital enfeksiyonların tespitinde kullanılmaktadır.

Son yıllarda tarama testlerinin yaygın olarak kullanılması ve kromozom anomalilerinin tanısı için ultrasonografi ile değerlendirmenin yaygınlaşması, amniyosenteze olan talebin artışına neden olmuştur. Karyotip amaçlı olarak yapılan amniyosentez, tecrübeli merkezlerde 10. gebelik haftasından itibaren yapılabilir, ancak erken olan bu dönemlerde kayıp oranı ikinci trimesterde yapılan amniyosenteze göre daha yüksektir. Gebeliğin 20. haftasından sonra ise sonuç verme zamanı kültürde üremenin daha zor olması nedeniyle uzar. Bu nedenlerle genetik amaçlı amniyosentez genellikle 16.-20. gebelik haftaları arasında uygulanır.^[4]

Bu çalışmayı yaparken amaçlarımız; Manisa ilinde tek üçüncü basamak olarak hizmet veren birim olan üniversitemizde son bir yılda uygulanan karyotip amaçlı amniyosentez girişimleri sonrasında kültür elde etmedeki başarımızı, amniyosentez endikasyonlarımızın dağılımını ve fetomaternal komplikasyonları değerlendirmektir.

Yöntem

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı'nda, 2012 yılında prenatal tanı amaçlı amniyosentez ile karyotip tayini yapılan 83 gebe retrospektif olarak; girişim endikasyonları, fetal prognoz, hücre kültürü başarısı ve genetik sonuçlar yönünden değerlendirilmeye alındı. Standart prosedür olarak; tüm olgulara ve eşlerine amniyosentez öncesi, işlemin tekniği ve olası komplikasyonları hakkında önce sözlü bilgi verildi. Giri-

şimi kabul eden çiftlerden, uygulamaya geçmeden önce yazılı onam formu alındı. Bütün gebeler işlem öncesi Rh uyumsuzluğu yönünden değerlendirildi. Girişimlerde Voluson 730 Model (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) 3.5 MHz transabdominal prob kullanıldı. Sistematik, detaylı ultrasonografi değerlendirmesi ve plasenta lokalizasyonunu takiben, 16-20. gebelik haftalarında, 20 G iğneyle, klasik amniyosentez kurallarına uyularak önce 1-2 ml amniyon sıvısı ayrı bir enjektöre alınıp atıldı daha sonra gebelik haftası başına 1 ml amniyon sıvısı alınarak inceleme için genetik laboratuvara gönderildi.^[5] Rh uyumsuzluğu olan gebelere işlem sonrası 300 mikrogram anti-D ampul intramüsküler tek doz olarak yapıldı. Girişimi takip eden iki hafta içinde meydana gelen fetal kayıp, işleme ait komplikasyon olarak değerlendirildi.

İlk trimester tarama testi (ikili test) değerlendirmesi; 11-14. gebelik haftasında maternal kanda PAPP-A ve serbest beta insan koryonik gonadotropin (hCG) bakılması ve ultrasonografide fetusun ense kalınlığı ile burun kemiği varlığı ile birlikte risk hesaplanması ile yapıldı. Fetusun gebelik haftasının değerlendirilmesi için başpopo mesafesi kullanıldı. Down sendromu bebek doğurma riski 1/270'den yüksek olan gebelere, gebelik haftasına bağlı olarak karyotip tayini amaçlı girişimsel işlem önerildi. Koryon villus örnekleme için uygun gebelik haftasında olan ve plasentanın lokalizasyonu olan gebelere öncelikli olarak koryon villus örnekleme yapıldı. Plasenta lokalizasyonu uygun olmayan ve ileri gebelik haftasında tarafımıza refere edilen hastalara amniyosentez yapıldı.

İkinci trimester tarama testi (üçlü test) değerlendirilmesi; 15-20. gebelik haftalarında maternal kanda alfa fetoprotein (AFP), hCG, östriol düzeylerinin ölçülmesiyle yapıldı. Fetusun gebelik haftasının değerlendirilmesi için biparietal çap ölçümü yapıldı. Down sendromu bebek doğurma riski 1/270'den yüksek olan gebelere, gebelik haftasına bağlı olarak karyotip tayini amaçlı girişimsel işlem önerildi. Yirminci gebelik haftasına kadar olan gebelere amniyosentez yapılırken daha ileri haftadakilere kordosentez önerildi.

Amniyon sıvısı en az 2 farklı kültür medyumunu kullanarak flask yöntemi ile uzun süreli kültüre edildi. Ortalama 10. günde mitoz durdurma ve harvest işlemleri sonrasında elde edilen metafaz alanlarından en az 2 farklı kültürden olmak şartıyla 20 metafaz alanı görüntülü analiz sistemi kullanılarak sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler açısından analiz edildi. Sonuçlar ISCN

(*International System for human Cytogenetic Nomenclature*) nomenklatürüne uygun şekilde raporlandırıldı.

Bulgular

Amniyosentez yapılan toplam 83 gebenin ortanca olarak 30 yaşında (dağılım: 18-42 yaş) olduğu tespit edildi. Ortanca gebelik haftasının ise 17 (dağılım: 16-20) olduğu bulundu. Gerçekleştirilen 83 amniyosentez girişiminden, 80'inde doku kültürü başarılı oldu. Amniyosentezde kültürde başarı oranı %96.4 olarak tespit edildi. Üreme tespit edilen olgularda %10 oranında kromozom anomalisi tespit edildi (8/80).

Endikasyon olarak en büyük dilimi, ikinci trimester tarama testinde yüksek risk çıkan grup oluşturdu. İkinci trimester tarama testinde yüksek risk tespit edilen 30 (%36.1) olguya, karyotip tayini amaçlı amniyosentez uygulandı ve 2 (%6.6) olguda kromozom anomalisi izlendi. Bu endikasyonu; %34.9 ile ilk trimester tarama testinde artmış risk izledi (29/83). Bu olgularda da %13.8 oranında kromozom anomalisi izlendi (4/29). Amniyosentez endikasyonları **Tablo 1**'de özetlendi.

Yapılan karyotipleme sonucu 5 amniyonda trizomi 21, 2 amniyonda trizomi 21 mozaizmi (46 XY+47XY [+21] ve 46 XX+47XX[+21]), 1 amniyonda Turner mozaizmi (45 XO+46 XY) tespit edildi. Otuz bir amniyon materyalinde 46XY, 40'ında ise 46XX karyotipi tespit edilirken; 1 örnekte 46XX inversiyon 9 tespit edildi. Karyotip analizi sonuçları **Tablo 2**'de özetlendi.

Amniyosentez sonrası 83 olgunun hiçbirinde maternal ve fetal komplikasyon yaşanmadı.

Tartışma

Amniyosentez, pratikte en sık uygulanan, komplikasyonu en az olan ve bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. Karyotipleme amacıyla yapılan amniyosentez genellikle 16-20. gebelik haftalarında yapılmaktadır. Bu dönemde uygulanan amniyosentez ile girişime bağlı fetal kayıp oranının, amniyosentez yapılmayan gruba göre %1 oranında fazla risk getirdiği gösterilmiştir.^[3] Amniyosentez sonrası yaklaşık %0.1 amniyonit, %1-2 arasında da amniyotik sıvı görülür. Ancak amniyotik kaçak mutlak yatak istirahati ile genellikle 48-72 saat içerisinde kendiliğinden durur. Persistan amniyotik sıvı kaçağı nadir olarak asendan enfeksiyon ve oligohidramniyosa yol açabilir.^[6] Bu durumda girişim sonrası hasta yakın takibe alınır ve hidrasyonu artırılır. Vajinal kanama veya amniyotik sızması olan olgularda abortus oranının %18, fetal

Tablo 1. Manisa ili üçüncü basamak 2012 yılı amniyosentez endikasyonları.

Endikasyon	Sayı	%
İkinci trimester tarama testinde artmış risk	30	36.1
İlk trimester tarama testinde artmış risk	29	34.9
Ultrasonografide anomali saptanması	13	15.6
Aile isteği	8	9.6
Artmış dörtlü test riski	2	2.4
Kromozom anomalili bebek öyküsü	2	2.4
Toplam	83	100

kayıp oranının ise %40'a kadar çıkabileceği görülmüştür.^[7] Bir sene içinde toplam 83 amniyosentez için placentaya girişime bakılmaksızın yapılan işlemlerimizde herhangi bir fetal kayıp ve maternal komplikasyon izlenmemiştir.

Tüm amniyosentez olgularımız değerlendirildiğinde 83 olgudan 80'inde kültür sonuç alınabildi. Amniyosentezde kültürde başarı oranı %96.4 olarak tespit edildi. Elde ettiğimiz başarı oranı Güven ve ark.'nın elde ettiği %98 ve Cengizoglu ve ark.'nın elde ettiği %99 başarı oranı ile uyumludur.^[8,9] Düşük kültür başarısının sebebinin ise laboratuvar hatalarından kaynaklandığı tespit edildi. Bu hastalara durumla ilgili bilgi verilip, ileri gebelik haftaları nedeniyle kordosentez önerilmiştir. Mevcut olan 3 hasta da kordosentezi kabul etmiştir ve sonuçları normal karyotip olarak gelmiştir.

Tüm amniyosentez karyotip sonuçları değerlendirildiğinde sonuçlarımızda %10 oranında kromozom anomalisi olduğu tespit edildi. Bu sonuç genel olarak yapılan çalışmalara göre daha yüksek orandaydı. Yayla ve ark. %3.68; Güven ve ark. %3.2 oranında kromozom anomalisi tespit etmişlerdi.^[8,10] Kromozom anomalisi tespitindeki bu yüksek oran artmış ilk trimester tarama testi riski nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Çünkü ikinci

Tablo 2. Manisa ili üçüncü basamak 2012 yılı karyotip analizi sonuçları.

Karyotip analizi sonucu	Sayı	%
46XX	40	50
46XY	31	38.8
Trizomi 21	5	6.3
Trizomi 21 mozaizmi	2	2.5
Turner mozaizmi	1	1.2
Inversiyon 9 (46XX)	1	1.2
Toplam	80	100

trimester tarama testindeki yüksekliği nedeniyle yapılan amniyosentezlerde kromozom anomalisi oranı %6.6 iken; ilk trimester tarama testinde bu oran %13.8 idi.

Çalışmamızda amniyosentez endikasyonu olarak en sık ikinci trimester tarama testi (üçlü test) yüksekliği tespit edildi. Bu test gebeliğin 15-20. haftaları arasında maternal serumda bulunan ve anne-fetus ünitesi tarafından salgılanan bazı biyokimyasal belirteçlere dayanılarak yapılan bir test olup, Down sendromu için %5'lik hata payı ile %60 duyarlılıktadır.^[11] Bu duyarlılık oranı ilk trimester tarama testine (ikili test) oranla oldukça düşüktür. Tüm dünyada ikili test en değerli tarama yöntemi olarak kabul edilmesine karşın, merkezimizde amniyosentez endikasyonu olarak ikinci sırada yer almaktadır. Duyarlılığı daha yüksek olan bu tarama yönteminin gelecek yıllarda bölgemizde çalışan kadın hastalıkları ve doğum doktorlarına yönelik eğitim ve pratik programlarla yaygınlaştırılması amaçlanmalıdır. Bununla birlikte pratik olarak ilk trimester tarama testi sonrası, birincil tanı yöntemi koryon villus örnekleme olmasına rağmen, hastanemiz gibi referans merkezlerine farklı nedenlerle gebeler 14. gebelik haftasından sonra gelebilmektedir. Bu nedenle ilk trimester tarama testi risk yüksekliği, merkezimizde amniyosentez endikasyonu olarak yüksek oranda saptanmıştır. Bunun yanında daha önceki %50-60 civarında amniyosentez endikasyonu olarak görülen ileri anne yaşı,^[12-14] artık bir amniyosentez endikasyonu kabul edilmemesine rağmen yaklaşık %10 gebede amniyosentez endikasyonu ailenin istemi olmuştur. Bu gebelerin isteminin nedeni sorulduğunda hepsi 35 yaş üzerindeki gebelik nedeniyle bu işlemi istediği belirtmişlerdir. Hastanemiz üçüncü basamak referans bir merkez olması sebebiyle bu hastalar ileri anne yaşı endikasyonu ile tarafımıza referans edilmektedir. Genellikle anksiyetesi olan bu hastalara tarafımızca bilgi verilmektedir. Konuyla ilgili detaylı bilgi verildiği halde hastaların hepsinde amniyosentez isteği devam etmiştir. Bu olguların hiçbirinde amniyosentezde kromozom anomalisi saptanmamıştır. Bu konuda mutlaka detaylı bilgi verilmeli ve hastaları yaşı ne olursa olsun tarama testine yönlendirmelidir.^[15]

Son olarak tarama testlerinin normal olduğu 1 olguda 19. gebelik haftasında ultrasonografi ile Down sendromu için belirteçlerin pozitif olması (artmış ense ödemi=7.1 mm) nedeniyle amniyosentezde kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Bu da gebeliğin ilerleyen haftalarında yapılan detaylı ultrasonografinin önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir. Bu yüzden ultrasonog-

rafide artmış ense ödemi, ventriküler septal defekt, kistik higroma, ventriküllomegali, hidrops fetalis, duodenal atrezi gibi anomali izlenen tüm gebelere prenatal tanı gebelik haftasına göre uygulanmalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak ilk trimester tarama testi duyarlılığı yüksek olup gebeler 11-14. gebelik haftasında mutlaka yapılmalıdır. Bu haftalarda pozitif tarama testinde ilk seçenek koryon villus örnekleme olmalıdır. Bu konuda tecrübe eksikliği, referans merkez olmaması veya plasenta lokalizasyonunun zor ulaşılabilir olması gibi nedenlerle ikinci seçenek 16. gebelik haftası beklenip amniyosentez yapılmasıdır. Eğer ilk trimester tarama testi için yeterli tecrübe ve referans merkez yoksa veya hasta 14. gebelik haftasından sonra ilk kez görülüyorsa bu sefer hastaya mümkünse dördü tarama testi yapılmalıdır.^[16] Dördü tarama testinin yaygınlığı ikinci trimester tarama testi (üçlü test) kadar olamadığından şu an için ülkemiz ve bölgemiz koşullarına uygun olan bu gebelik haftalarında üçlü test olabilir. Özellikle ikinci trimester tarama testi (üçlü test) sonucunda düşük risk saptanan hastalara, ilerleyen haftalarda detaylı ultrasonografi yapılmalı ve kromozom anomalisi belirteçleri aranmalıdır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Drugan A, Johnson MP, Evans MI. Amniocentesis. In: Evans MI, editor. Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis. Norwalk, CT: Appleton&Lange; 1992. p. 191-200.
2. Steele WW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. Lancet 1966;1(7434):383-5.
3. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Petersen B. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986;1(8493):1287-93.
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. Şen C. Amniyosentez ve koryon villus örnekleme. Perinatoloji Dergisi 2002;2:55-8.
6. Crane JP, Rohland BM. Clinical significance of persistent amniotic fluid leakage after genetic amniocentesis. Prenat Diagn 1986;6:6-25.
7. Şener T. Complications of amniocentesis. Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji 1998;2:11.
8. Güven MA, Ceylaner S. Amniyosentez ve kordosentez ile prenatal tanı: 181 olgunun değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi 2005;13:25-30.

9. Cengizoğlu B, Karageyim Y, Kars B, Altundağ M, Turan C, Unal O. Üç yıllık dönemdeki amniyosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2002;10:14-7.
10. Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N, Fidanboy M, Görmüş H, et al. Yüksek riskli gebelerde 2. trimester genetik amniyosentez: 165 olgunun klinik değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1999;7:40-6.
11. Wenstrom KD. Evaluation of Down syndrome screening strategies. *Semin Perinatol* 2005;29:219-24.
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;9:263-73.
13. Lindemann CH, Theile U. Prenatal karyotyping in second trimester pregnancies. *Prenat Diagn* 1989;9:594-8.
14. 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.
15. Chang YW, Chang CM, Sung PL, Yang MJ, Li WH, Li HY, et al. An overview of a 30-year experience with amniocentesis in a single tertiary medical center in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51:206-11.
16. Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;83:CD003252.