

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PROF. DR. CEMALETTİN AKYÜREK  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

141809

KLİNİĞİMİZDE RİSKLİ GEBELİKLERDE  
AMNİYOSENTEZ UYGULAMASI  
VE SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TC ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DR. OSMAN BALCI

141809

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ALİ ACAR

KONYA 2004

# İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KROMOZOMAL ANOMALİLER.....	5
2.1.1. SAYISAL KROMOZOM ANOMALİLERİ.....	6
2.1.1.1. DOWN SENDROMU.....	7
2.1.1.2. TRİZOMİ-13 (PATAU SENDROMU).....	10
2.1.1.3. TRİZOMİ-18 (EDWARD SENDROMU).....	11
2.1.1.4. TURNER SENDROMU.....	11
2.1.1.5. KLİNE FELTER SENDROMU.....	12
2.1.1.6. TRİPLE X SENDROMU.....	12
2.1.1.7. FRAJİL X SENDROMU.....	12
2.1.2. YAPISAL KROMOZOMAL ANOMALİLER.....	12
2.2. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ (NTD).....	14
2.3. PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ.....	16
2.3.1. PRENATAL TANI ENDİKASYONLARI.....	17
2.3.2. NON-İNVAZİV PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ.....	20
2.3.2.1. ULTRASONOGRAFİ.....	21
2.3.2.2. MATERNAL KANDA BAKILAN MARKERLAR.....	22
2.3.2.2.1. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ.....	23
2.3.2.2.2. İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ.....	26
2.3.3. İNVAZİV PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ.....	29
2.3.3.1. AMNİYOSENTEZ.....	29
2.3.3.2. KORDOSENTEZ.....	38
2.3.3.3. KORYON VİLLUS ÖRNEKLEMESİ (CVS).....	38
2.3.3.4. ÇÖLOSENTEZ.....	39
2.3.3.5. FETAL DOKU ÖRNEKLEMELERİ.....	39
3. MATERYAL ve METOD.....	40
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ.....	63
7. ÖZET.....	64
8. SUMMARY.....	65
9. KAYNAKLAR.....	66
10. TEŞEKKÜR.....	75

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sağlıklı bir gebeliği takiben sağlıklı bir bebeğe sahip olmak tüm ailelerin en büyük isteğidir. Bunu sağlamada en büyük görev Kadın-Doğum hekimlerine düşmektedir. Tıpta bu konudaki en ciddi gelişmeler ancak son asırda gerçekleşebilmiştir. Buradan yola çıkarak fetusun anne karnındaki sağlık durumunu değerlendirebilen bir çok yöntem geliştirilmiştir.

Anomalili bebekler aileler ve toplumlar için büyük sorun oluşturmaktadır. Prenatal tanı; fetal kromozomal anomalilerin, diğer fetal malformasyon ve hastalıkların intrauterin olarak saptanması anlamına gelmektedir. Genetik alanındaki gelişmeler, klinik genetik biliminin büyük bir hamle yapmasına neden olmuştur. DNA teknolojisi ve moleküler genetik yardımıyla çok sayıda kromozomal anomalili fetusun erken dönemde saptanabilmesi mümkün olmakta ve ailelere gebelikleri ile ilgili bilgi verilebilmektedir.

Kromozomal anomalili bebek doğurma riskine sahip olguların seçimi ve invaziv prenatal tanı yöntemlerinin önerilmesinde; anne yaşının ileri olması ve daha önceden kromozomal anomalili bebeğe sahip olma yanında son yıllarda ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemeler, üçlü tarama testi ve ilk trimester tarama testleri (Nuchal Translucency, HCG, PAPP-A) gibi prenatal tanıya yönelik tarama testlerinin kullanımının artması ile, daha fazla oranda fetal kromozomal anomalinin tanısı mümkün hale gelmiştir (1,2).

Fetal kromozomal anomali açısından risk taşıyan gebeliklerde kesin tanı konulabilmesi için ilk trimesterde koryon villus biyopsisi ve erken amniyosentez, ikinci trimesterde amniyosentez veya kordosentez gibi invaziv prenatal tanı yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerden koryon villus biyopsisinin yapılması için daha fazla deneyim gerekmesi, işleme bağlı fetal kayıp ve komplikasyon oranının yüksek olması (3), erken amniyosentezin ise güvenilirliği ile ilgili olan kontrollü çalışmaların azlığı, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda işleme bağlı fetal kayıp oranlarının yüksek olarak bildirilmesi ve fetuslarda bazı deformitelerin oluşabilmesi, kordosentezin ise yine daha fazla deneyim gerektirmesi ve fetal kayıp oranlarının yüksek olabilmesi (2) nedeni ile amniyosentez halen en sık kullanılan invaziv prenatal tanı yöntemidir. Son yıllarda gelişmiş ultrasonografi teknolojisinin ve üçlü tarama testinin kullanımının artmasına bağlı olarak, genetik amaçlı amniyosentez yapılma oranlarında belirgin bir artış gözlenmiştir.

Amniyotik hücrelerin incelenmesi esasına dayanan amniyosentez, 1966 yılında Steele ve Breg'in, fetusun amniyon sıvısına dökülen hücreleri başarı ile kültür etmesiyle başlamıştır (4). Bugün için prenatal tanı yöntemleri arasında girişimi en kolay, maternal morbidite ve fetal kayıp riski en az olan yöntem haline gelmiştir. Amniyosentez, 10. gebelik haftasından itibaren doğuma kadar her dönemde yapılabilir. Amniyosentez ile elde edilen amniyotik sıvı ve hücreler ile; kromozom anomalileri, fetal metabolik hastalıklar, genetik hastalıklar, fetal enfeksiyonlar ve malformasyonlar (konjenital ve teratojenik), Rh uygunsuzluğunda immunizasyon derecesinin saptanması ve fetal akciğer maturasyon testleri yapılabilir (5,6). Böylece bazı kalıtsal hastalıkların taşıyıcılarının saptanması, yeni doğanlarda tedavi edilebilecek konjenital anomalilerin doğumdan önce tespiti ve ciddi problemlere sahip fetusların selektif eliminasyonunun sağlanması amaçlanmaktadır. Bu dönemde fetal anomalilerin saptanması fetal prognozu, doğum şeklini ve doğum sonrasındaki yaklaşımı şüphesiz etkileyecektir. Karyotip amaçlı olarak amniyosentez 16-24. haftalar arasında, ideal olarak da 16-21. haftalar arasında yapılır (6).

Bu çalışmadaki amacımız, kromozom anomalisi riski taşıyan gebeliklerde, amniyotik hücre kültürü yöntemi ile fetal kromozomları incelemek, fetal kromozom anomalilerini doğum öncesi dönemde tanımlamak ve işlemin başarı oranı ile komplikasyonları değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Kalıtsal hastalıklar, tedavisi mümkün olmayan ancak toplumlar arasında farklılıklar gösteren bir hastalık grubudur. Çok az bir grup kalıtsal hastalıkta hastalığın fenotipe yansıma derecesine bağlı olarak son yıllarda enzim replasman ve gen tedavisi uygulanmaya başlanmıştır (7,8).

Canlı doğan her 100 bebekten ortalama 3'ünde bir anormallik bulunur, bu anormalliklerin çoğu zaman nedeni bilinmez. Canlı doğan bebeklerin yaklaşık %3'nün yaşamını etkileyen doğumsal yapı bozukluklarının daha çok kalıtsal hastalıklar sonucu oluştuğu bilinmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde kalıtsal hastalıkların, özellikle de kromozom anomalilerinin saptanması erken teşhis, genetik danışma ve gerekirse gebeliğin erken sonlandırılması için endikasyon oluşturmaktadır (8).

Kalıtsal (genetik) hastalıklar; multifaktöriyel hastalıklar, tek gen defektleri ve kromozomal hastalıklar olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Spontan düşük olgularının %50-60'ında kromozom anomalisi saptanmaktadır. Böylece major kromozom anomalilerinin genellikle fetusun canlı doğumuna izin vermediği sonucu ortaya çıkmaktadır. Canlı doğumların ise yaklaşık 1/160'ında kromozom anomalileri saptanmaktadır, doğumsal yapı bozukluklarının yaklaşık %6'sının nedeni kromozom anomalileridir (9).

### **Genel anlamda kalıtsal hastalıklar sınıflandırılırsa ;**

#### **A) MULTİFAKTÖRİYEL NEDENLİ OLANLAR**

Multifaktöriyel kalıtmıli hastalıklar, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan hastalıklardır. Mendeliyen kalıtım esaslarına uymazlar ve tekrarlama riskleri tek gen hastalıklarına göre düşük olmakla birlikte değişkenlik gösterir. Multifaktöriyel hastalık saptanmış çocuğa sahip ebeveynlerin yeni gebeliklerinde, hastalığın tekrarlama riski yaklaşık %5 olarak ifade edilir. İndeks olgunun 1. derecede akrabalarında hastalığın ortaya çıkma riski daha yüksektir. Hastalığın bir ailede görüldüğü kişi sayısı veya hastalığın şiddeti arttıkça tekrarlama riski de artmaktadır (10).

Multifaktöriyel durumlar canlı doğumlardaki malformasyonların yaklaşık %20'sinden sorumludur. 1000'de 7 ile en sık konjenital kalp hastalıkları görülür (11).

Bunlardan bazıları:

- Santral sinir sistemi defektleri (Hidrocefali, Nöral tüp defektleri, Meningoel, Meningomiyelose, Mikrocefali, Holoprosensefali, Korpus kallozum agenezisi, Lissensefali, Tümör ve kistler, Akrania... )
- Konjenital kalp hastalıkları (Atrial septal defekt, Ventriküler septal defekt, Patent duktus arteriosus, Fallot tetralojisi...)
- Gastrointestinal sistem defektleri (Diafragma hernisi, Omfalose, Gastroşizis, Özofagus atrezisi, Duodenal atrezi...)
- Pulmoner sistem defektleri (Konjenital bronşiektazi, Pulmoner ektazi...)
- Üriner sistem defektleri (Konjenital hidronefroz, Renal agenezi, Polikistik böbrek, Multikistik böbrek...)
- İskelet sistemi anomalileri (Fokomeli, Ameli, Akondrojenesis, Osteogenezis imperfekta, Polidaktili, Clubfoot...)
- Yüz ve boyun anomalileri (Kistik higroma, Yarık damak, Yarık dudak, Mikroftalmi...)

## B) TEK GEN DEFEKTLERİ

Günümüzde 5000'den fazla kuşaktan kuşağa aktarılabilen, ancak oldukça nadir görülen tek gen defekti vardır. Mendeliyen kurallara göre kalıtılırlar ve kromozomlar üzerinde yer alan tek bir defekten (mutasyon) kaynaklanırlar. Tek gen mutasyonuna bağlı hastalıklar otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı dominant ve X'e bağlı resesif olmak üzere başlıca dört kalıtım şekli gösterirler. Bu hastalıkların çoğuna günümüzde DNA analizleri ile kesin tanı koymak mümkündür (10).

Bunlardan bazıları:

- Santral sinir sistemi hastalıkları (Krabbe, Tay-Sachs hastalığı, Nieman pick...)
- Hematolojik hastalıklar (Talasemi, Orak hücreli anemi, Hemofili...)
- Metabolik geçiş gösteren hastalıklar (Aminoasit ve organik asit metabolizma bozuklukları, Karbonhidrat metabolizma bozuklukları, Lipid metabolizma bozuklukları, Organik asidemiler...)
- Kistik fibrozis, Kas distrofileri

## C) KROMOZOM ANOMALİLERİ

Geniş araştırma serilerinde yeni doğanlarda kromozom hastalığına sahip olma riski 1/150-160 olarak bildirilmektedir. Kromozomal anomalilerin 1/3'ü otozomal aneuploidi ve 2/3'ü ise seks-kromozomal aneuploididir. Bunların çoğunun dengeli translokasyon

taşıyıcılığı ve anne yaşı ile bağlantılı olması dışında aile içinde tekrarlama riski yoktur. Genetik danışma yönünden en önemli ve en sık görülen tipi Down sendromudur (10).

Bunlardan bazıları:

-Down sendromu, Trizomi-13, Trizomi-18, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Triple X sendromu, Frajil X sendromu.

## 2.1. KROMOZOMAL ANOMALİLER

Kromozom anomalileri doğumsal yapı bozukluklarının yaklaşık %6'sıdır ve genetik hastalıklar içinde doğum öncesi tanınması daha kolay olan hastalık grubunu oluşturmaktadır. Kromozom anomalilerinin yaklaşık %50-60'ı spontan düşükle sonuçlanmaktadır. Kromozomal anomalilerin çoğu yaşamla bağdaşmamakta ve intrauterin ya da yeni doğan döneminde kaybedilmektedir. Yaşamla bağdaşan durumlarda ise konjenital malformasyonlar, dismorfik görünüm ve mental retardasyon gibi sendromlarla karşımıza çıkmaktadır (9).

Bu bebeklerden bir kısmı ise yaşayabilmekte ve sonuçta topluma ve ailelerine bakımları yönünden büyük yük getirmektedirler. Pek çok vakada fetusta kromozomal anomaliler eğer viabilite sınırı olan 26. haftadan önce tespit edilirse, ailelerin büyük çoğunluğu gebeliğin terminasyonunu seçmektedirler.

Bir canlıya ait genetik bilgiler kromozomlar üzerinde taşınırlar. Bu bilgilerin taşınmasındaki esas yapı DNA'dır. Hücre bölünmesinin mitoz safhasında DNA replike olarak iki katına çıkar ve eşit olarak bölünen hücrelere taşınırlar. Bu nedenle insan kromozomları hücre bölünmesinin metafaz evresinde 23 ( $2n=46$ ) çifttir (12).

Denver klasifikasyonunda kromozomlar adlandırılarak A,B,C,D,E,F,G olarak 7 gruba ayrılır. Cinsiyet kromozomları hariç diğer kromozomlar en büyükten başlamak üzere 1 ile 22 sayıları arasında numaralandırılır. Kromozomların hangi gruba ait ve kaç numaralı kromozom olduklarını anlamak için, kromozomların uzunluğu, kollarına ait boy uzunluğu, sentromerin kromozom üzerindeki yeri, kromozomlarda ikinci bir darlığın bulunup bulunmaması ve eğer varsa konumu, kromozomların bant özellikleri, kromozomlara ait otoradyografik bulgular bilinmelidir. Kromozomlarda p kısa kolu, q ise uzun kolu temsil etmektedir. Kromozom anomalileri, sayısal ve yapısal anomaliler olarak 2'ye ayrılır (13).

## 2.1.1. SAYISAL KROMOZOM ANOMALİLERİ

Bu durum, gametogenez sırasında non-disjunction kusuruyla ya da döllenmeden sonra başlayan mitoz bölünmelerden birindeki kusurla oluşur (13).

Euploid: İnsanda normal olarak bulunan kromozom sayısı ( $2n=46$ ) dır. Sayısal kromozom bozuklukları, normal bir insandaki diploid (46) yapıdan farklı olarak haploid kromozom sayısının (23) katları şeklinde görülüyorsa bu durum euploidi olarak adlandırılır. Euploidler letal olup canlı doğumla bağdaşmaz. Tek bir kromozomdaki sayısal değişiklikler ise aneuploidi olarak tanımlanmaktadır. Sayısal kromozom anomalilerinde triploid, tetraploid, aneuploid, trizomi, monozomiye rastlanır. Aneuploidler; 13, 18, ve 21. kromozomların trizomisi ile cinsiyet kromozomlarına ait sayısal anomaliler (sadece 45,Y yaşarla bağdaşmaz) dışında ölümcül seyretmektedir. Trizomi ve monozomiler, non-disjunctiondan sonra daha çok görülür. Mitoz safhasının erken döneminde ise mitotik hasar oluştursa mozaik normal ve mozaik anormal hücreler oluşur. Sayısal kromozom anomalilerinin en önemlileri, Trizomi-21, Trizomi-18, Trizomi-13, Trizomi-16, Trizomi-14, Trizomi-9 ve Trizomi-8'dir. Diğer sayısal bozukluklar, genellikle gebeliğin erken dönemlerinde oluşurlar ve abortus ile sonuçlanırlar. Bunlar içinde en iyi bilineni ve en sık rastlanılanı Trizomi-21 olan Down sendromudur (13).

Bu anomalilerin genel popülasyondaki sıklıkları (13);

- Tüm anomaliler içerisinde kromozom anomalisi sıklığı %6.6'dır. Otozomal trizomiler %1.7, dengeli otozomal bozukluklar %1.9'unu oluşturur.
- Birinci trimester sonuna kadar olan düşüklerde kromozom anomalisi sıklığı %60, 15-20. haftalar arası olan düşüklerde ise kromozom anomalisi sıklığı %30'dur.
- Spontan abortuslarda ve ölü doğumlarda kromozom anomalisi sıklığı, trizomiler için %52, Turner sendromunda %18, triploidide %17, translokasyon anomalisinde %2-4'tür.

Sayısal kromozomal anomalilerin tekrarlama riskleri genellikle de novo oluşmaları nedeniyle düşüktür. Ancak buna rağmen çiftlerin yeni gebeliklerinde prenatal tanı yapılması önerilmelidir. Çünkü bazı kişiler bu tür bozuklukları somatik hücrelerinde çok düşük oranlarda da olsa taşıyabilirler ya da anne veya babadan birinin gamet hücrelerinde trizomik hücreler değişik oranlarda bulunabilir (14).

### 2.1.1.1. DOWN SENDROMU

Down sendromu 21 numaralı kromozomun trizomik olması sonucu oluşur. Bu hastalığın fenotipik bulguları ilk defa İngiliz Doktor John Langdon DOWN tarafından 1866'da tanımlanmıştır (15).

Down sendromu spontan düşüklerin %66-80'ini, mental retarde hastaların %15'ini oluşturur. Vakaların %85'i 1 yaşına kadar ulaşabilirler ve yaşayan Down sendromlu vakaların hayatta kalabilenleri arasında 50 yaşına ulaşanlar %50'dir. Mortaliteye neden olan sebeplerin başında konjenital kalp hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları ve malignansiler gelir. Ölümlerin %10'u lösemi ve diğer malignansilerdendir. Down sendromu 700 doğumda 1 görülmekle birlikte özellikle anne yaşı arttıkça görülme sıklığı artmaktadır. Trizomik sendromların ortak özelliği mayotik non-disjunctiondur, non-disjunctiondan yaş, radyasyon ve viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda Trizomi-21 için radyasyon ve viral ajanların bir risk faktörü olabilecekleri belirtilmektedir (15,16).

Tablo I'de, canlı doğan bebeklerde anne yaşı ile Down sendromu ve total kromozom anomali riski arasındaki ilişki belirtilmiştir (16,17).

**Tablo I: Anne yaşı ile Down sendromu ve total kromozom anomali riski arasındaki ilişki (16,17).**

Anne Yaşı	Down Sendromu Riski	Kromozom Anomali Total Riski
20	1/1667	1/526
25	1/1250	1/476
30	1/952	1/385
35	1/385	1/164
40	1/106	1/51
45	1/30	1/15

Tabloya bakıldığında anne yaşı ilerledikçe Down sendromlu bebek doğurma riskinin artmakta olduğu görülür, ancak toplumda dağılım bunun tersidir. Tüm Down sendromlu çocukların ortalama 1/3'ünde annelerin doğum yapma yaşları 35 ve üzerindedir. Yani 35 yaş üzerindeki gebelere genetik tanı testleri uygulanırsa doğacak tüm Down

sendromlu çocukların sadece 1/3'ünü saptayabilecek, 2/3'ünü belirleyemeyecektik.. Bunun tek nedeni kadınların büyük bir kısmının genç yaşlarda çocuk sahibi olmalarıdır (16,17).

#### DOWN SENDROMUNUN SİTOGENETİK TIPLERİ

**A- Regüler Tip Down Sendromu (Trizomi-21):** 47,XY+21 ve 47,XX+21 tüm hastaların % 94'ünü oluşturur. Mayotik bölünmede 21 no'lu kromozomun ayrılmasındaki başarısızlık (non-disjunction) olarak tanımlanır. Bu vakalarda 3 adet 21 no'lu kromozom mevcuttur (15,18).

**B- Translokasyon Tipi Down Sendromu:** Tüm hastaların %3.6'sını oluşturur. Fazla olan 21 no'lu kromozom sıklıkla D grubu (13-14-15), nadiren G grubu (21-22) kromozomlardan birisi ile translokasyon oluşturur, 46 XX,t(13q;21q) ve 46 XY,t(13q;21q) gibi (15,18).

**C- Mozaik Tip Down Sendromu:** Tüm hastaların %2.4'ünü oluşturur. Normal hücre dizileri yanında trizomik hücre dizileri vardır, 46 XX / 47 XX+21 ve 46 XX / 46 XX+13/21 gibi. Genel olarak Down sendromu sitogenetik tipleri ile mental retardasyon ağırlığı arasında kesin bir ilişki yoktur. Down sendromlu çocuklar geç öğrenip çabuk unutulurlar, zeka düzeyleri (IQ) 20-85 civarındadır. Ortalama boyları 140-160 cm'dir (15,18).

Prenatal tanı için başvuran ailelerde, daha önceki Down sendromlu çocuğun sitogenetik tipinin bilinmesi hem hastaya kesin tanı konulması hem de ailelere verilecek genetik danışma açısından önemlidir. Down sendromunun prenatal tanısı ancak karyotipleme ile kesinleşir. Prenatal dönemde fetal ultrasonografide ense kalınlığının artması, kısa humerus ve femur, çift duodenal çizgi görünümü, maternal kanda ise anormal üçlü test sonuçları tanıya yardımcı bulgulardır (18,19).

Down sendromunun prenatal tanısında dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır (15,20):

-Daha önceden Down sendromlu çocuğa sahip olan annelerde eğer çocuğun karyotipi 47,XX+21 veya 47,XY+21 (Regüler Tip Down sendromu) ise ve anne yaşı da 30'un altında ise doğacak çocuklarında Down sendromunun tekrarlama riski, aynı yaş grubunda Down sendromlu çocuğu olmayan anneye oranla %2'dir. Fakat aynı anne 33 yaşından

sonra tekrar gebe olursa yaşa bağımlı olarak risk artmaktadır. Bu nedenle 30 yaşın altında tekrar gebelik önerilmeli ve tarama testleri normal olsa da amniyosentez yapılmalıdır.

-Eğer daha önceki Down sendromlu çocuk 46,XX t(21,15) genetik yapıya sahip ve ebeveynlerinden birisi taşıyıcı ise pratikte risk %16, teorikte risk ise %33'tür. Eğer ebeveynlerden birinde D/G veya G/G translokasyon taşıyıcılığı var ve bir çocuğunda translokasyon varsa ikinci gebelikte 16. haftada amniyosentez yapılmalıdır. Bu translokasyonlar içinde en riskli olan t(21/21) taşıyıcılığıdır. 45,XY t(21,21) kromozoma sahip olan bir baba veya 45,XX t(21,21) kromozoma sahip bir anne eşlerinden ayrılıp başka eşle de evlenseler canlı veya sağlıklı çocuğa sahip olamazlar, tekrarlayan düşükleri veya Down sendromlu çocukları olur. Down sendromlu çocuğu olan anne ve babaya kromozom çalışması mutlaka yapılmalıdır (15,20).

-Down sendromlarının yaklaşık %4'ü translokasyon vakalarıdır. En sık görülen şekli t(14q;21q)'dır.

Down sendromlular genel olarak infertildirler. Konjenital kalp hastalığı görülme oranı %16-62 arasında değişir. Down sendromlu çocuklarda %42 oranında konjenital kalp hastalığı görülür. Her Down sendromlu çocuğa EKO yapılmalıdır. Sıklıkla endokardial yastık defektine rastlanmaktadır. VSD, Patent duktus arteriosus ve Fallot tetralojisi diğer sık görülen kalp hastalıklarıdır. Gastrointestinal anomalilerden duodenal atrezi ve Hirschprung hastalığı Down sendromlu vakaların %2-5'inde görülür. Ayrıca Down sendromlu çocuklarda, Alzheimer, testiküler karsinoma, retinoblastoma, beyin tümörlerine, akut non-lenfoblastik lösemiye, epilepsiye, gözde epikantus, strabismus, glokom, irisde beyaz lekeler ve katarakta da rastlanır. Bu hastalıklardan dolayı olguların yaşam süreleri 35 yaşını nadir olarak geçmektedir (15,20).

Down sendromlu yenidoğan bebeklerde Tablo II'de görülen Hall Kriterleri'nden 10 kardinal bulgudan 4 bulgu vakaların tümünde, 6 bulgu ise vakaların yaklaşık %89'unda saptanır. Bu fetuslarda prenatal ve postnatal dönemde büyüme gerilikleri de mevcuttur (15,18).

**Tablo II: Down sendromlu yenidoğanlarda görülen klinik bulgular ve sıklıkları (Hall Kriterleri).**

Zayıf moro refleksi.....%85	Eklemlerde hiperekstansibilite..%80
Hipotoni.....%80	Displazik pelvis.....%70
Basık yüz profili.....%90	Klinodaktili.....%60
Anormal kulak kepçesi.....%60	Palpebral fissür.....%80
Ensede fazla yumuşak doku.....%80	Simian çizgisi.....%45

**2.1.1.2. TRİZOMİ - 13 (PATAU SENDROMU)**

Trizomi-13, 1960 yılında Patau tarafından tarif edilmiştir. 5000 ile 20000 canlı doğumda 1 görülmektedir. Spontan abortusla sonuçlanan gebeliklerde bu oran 100 kat artmaktadır. Patau sendromlu vakaların %8'i spontan abortusla sonuçlanmaktadır. Anne yaşı arttıkça görülme sıklığı da artmaktadır. 35 yaşın üzerindeki annelerde sıklık 20 ile 50 kat artmaktadır. Anne veya babadan birinde taşıyıcı translokasyon mevcutsa t(13q,13q) fetüsün Trizomi-13 olma olasılığı %100'dür (15,21).

Trizomi-13'lü olguların çoğu intrauterin hayatta kaybedilirler. Canlı olanlar ise terme ulaşmadan doğarlar, sadece %18'i 1 yaşını tamamlar ve ağır mental retardasyon gösterirler (21).

Ultrasonografide beyin, yüz, kalp, böbrek ve ekstremitte bulguları saptanabilir. %60 vakada holoprosensefali görülür. Bundan başka; siklopi, sebosefali, holotelensefali, hidranensefali de fetal kraniumda görülebilir. Batın ve/veya göğüs kafesinde ödem, dekstroardi (%60 oranında), kısa boyun, boyunda kistik higroma (%70-80 oranında) mikrosefali, serebellar hipoplazi ve kafa derisinde ödem görülebilecek diğer bulgulardır (15,22).

Doğan Trizomi-13 olgularında yukarıdaki patolojik bulgulara ek olarak hipoplazik meme başı, yarık dudak, polidaktili, konjenital kalp hastalıklarının bazılarını (Fallot tetralojisi, PDA, ASD, VSD), omfalosel, kistik böbrek, aksesuar dalak, Meckel divertikülüne rastlanabilir. Olguların yarısından fazlasında probosis denilen alındaki, burun yerine boru şeklinde çıkıntının varlığı gözlenir (21,22).

### 2.1.1.3. TRIZOMİ - 18 (EDWARD SENDROMU)

Trizomi-18, 1960 yılında Edwards tarafından tarif edilmiştir. 18 no'lu kromozomun trizomik olduğu bu sendromun sıklığı 6000 ile 8000 doğumda 1'dir. Kızlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülür. İleri anne yaşı görülme sıklığını arttırmaktadır. Trizomi-18 vakalarının %50'si ilk yaşta exitus olmaktadır (15,23).

Olgularda sık görülen bulgular: Polihidramnios, gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, zayıf ağlama, mental gerilik, düşük veya malforme kulak, küçük ağız, üçgen yüz, ellerde fleksiyon kontraktürleri, klinodaktili, hipoplazik tırnak, ayakta "Rocker-bottom feet" anomalisi, kısa sternum (%100), holoprosensefali (%80), kalça çıkığı (%90), palpebral fissürlerin olmaması (%80), omfalosel, umbikal herni, mikrosefali, pulmoner stenoz, aort stenozu, atnalı böbrek, polikistik böbrek görülebilir (15,23).

Prenatal tanıları tüm invaziv yöntemlerle konulabilir. Trizomi-18 yaşamla bağdaşmaz. Trizomi-16, Trizomi-14, Trizomi-9 ve Trizomi-8 çok nadir görülür ve yaşamla bağdaşmazlar (23).

### 2.1.1.4. TURNER SENDROMU

Turner sendromu yaklaşık 5000 canlı kız doğumunda 1 görülmektedir. Turner sendromlu kadınlar sıklıkla doğumda veya puberteden önce belirgin fenotipik özellikleri ile tanınabilirler. Turner sendromunda, en sık kromozom yapısı 45,XO tipi olup, XO/XX mozaik tiplerine de rastlanır. Vakaların yaklaşık dörtte biri mozaik karyotipler içerirler. Kromozomal olarak anormal olan spontan abortuslarda %18 civarında saptanabilirler (24,25).

Turner sendromundaki tipik anomaliler: Kısa boy, infantilizm, gonadal disgenezis, karakteristik alınlı yüzler, yele boyun, düşük arka saç çizgisi, geniş aralıklı meme başlarının bulunduğu geniş göğüs kafesi, dördüncü metakarp kısalığı, hipoplastik tırnaklar, aort koarktasyonu, renal anomalilerdir. Doğumda bu sendromun bulunduğu infantlarda yararlı bir diagnostik belirti olan ayak sırtı ödemi sıklıkla bulunur. Bu hastalar genellikle infertilite ve kısa boydan dolayı kliniğe başvururlar. Olguların çoğunda zeka seviyesi normaldir (24,25).

### **2.1.1.5. KLİNEFELTER SENDROMU**

Klinefelter sendromu yaklaşık 1000 canlı erkek doğumda 1 görülür (2000 total doğumda 1) ve 300 spontan abortusda 1 saptanır. 47,XXY kromozom yapısına sahiptir ve yaklaşık yarısı intrauterin dönemde düşükle sonlanır. %10-15 vaka mozaik karyotipe sahiptir (25).

Bu hastalar uzun ve incedir, rölatif olarak uzun bacaklar bulunur. Testisler küçük kalır ve skonder seks karakterleri az gelişmiştir, azospermi olguların yaklaşık %10-14'ünde mevcuttur. Zeka skorları hafif derecede düşüktür. Özellikle okumayı öğrenmede güçlük çekerler ve psikososyal uyumları zayıftır. Jinekomasti genellikle mevcut değildir. Bebek doğumda normal görünümde olup bu durum puberteye kadar farkedilmez (25).

### **2.1.1.6. TRİPLE X SENDROMU**

Erkekteki Klinefelter sendromunun kadındaki karşılığıdır. Yaklaşık 1000 kız çocuğunda 1 görülür. Genotipi 47,XXX'dir. Fenotipi genellikle normal olmasına rağmen seksüel gelişme anomalileri, over disfonksiyonu, orta derecede mental retardasyon mevcuttur. Mental retardasyonun derecesi X kromozomunun sayısı arttıkça artar (24).

### **2.1.1.7. FRAJİL X SENDROMU**

Bu sendrom yaklaşık 1000 doğumda 1 görülür. X kromozomu ile geçişli kalıtımı bulunur. X kromozomu üzerinde Xq27.3'deki frajil bölge ile karakterizedir. Down sendromundan sonra en önemli mental retardasyon nedeni olan kromozom anomalisidir. Orta derecede mental retardasyon, makroorşidizm, büyük kulaklar, kalın dudaklar ve kısa boy ile karakterizedir (24,26).

## **2.1.2. YAPISAL KROMOZOMAL ANOMALİLER**

Yapısal kromozom anomalileri, kromozomların kırılmaları veya kopmaları sonucu oluşur. İyonizan ışınlar, bazı ilaçlar ve viral enfeksiyonlar buna sebep olabileceği gibi spontan olarak da oluşabilmektedir.

Bu değişiklikler şunlardır (26,27):

**-İzokromozomlar:** Birbirinin aynı olan kollara sahip kromozomlardır. Bu düzensizlik kromozom sentromerde uzunlamasına değil de enlemesine bölünürse ortaya çıkar. Uzun kollar bir tarafta, kısa kollar diğer tarafta kalır. Asentrik bir ürün ortaya çıkar ve bir sonraki bölünmede kaybolur. Böylece oluşan izokromozomda bir kol bütünüyle kopyalanır, diğer kol ise bütünüyle kaybolur. X uzun kolunun izokromozomu gonadal disgenезisin eşlik ettiği en yaygın görölen yapısal bozukluktur. Turner sendromunda %15 oranında izokromozomiye rastlanmaktadır.

**-Halka kromozomları:** Hücre bölünmesi sırasında iki merkez oluşmasıyla meydana gelir. Hem uzun hem de kısa koldaki bir kırığı takiben ortaya çıkar. Ring kromozomlar her bir mitotik döngüde replike olmak için açılmak zorunda olduğundan kalıtsal olarak stabil değildirler.

**-Delesyonlar:** Bir kromozomun terminal yada interstisyel parçasının kaybolmasını ifade eder. Otomezomal noksanlıklar, genellikle embriyonun ölümüne ya da malformasyona yol açmasına karşın bir seks kromozomundaki noksanlık her zaman zararlı değildir. İnterstisyel delesyonlar, retinoblastom gibi bazı tümörlerde görülür. Terminal delesyonlara en çok 4, 5, 13 ve 18. kromozomlarda rastlanır.

**-Duplikasyon:** Mayoz veya mitoz bölünme sırasında kromozomun bir segmentinin koparak diğer bir kolla birleşmesine denir. Sonuçta dengesiz homolog kromozomlar oluşur. Geniş kromozom bölgelerini etkileyen delesyon ve duplikasyonlar üremeyi durduracak şiddette fenotipik bozukluklara yol açabilir.

**-İnversiyon:** Bir kromozom içi yeniden yapılanma olup invert segmentteki gen dizilimi tersine dönmüştür. İki tipi vardır; perisentrik ve parasentrik. Perisentrik inversiyona sahip bireylerin kromozomal olarak dengesiz çocuk sahibi olma riskleri vardır.

**-Translokasyonlar:** Kromozom kırığını takiben kopan parça iki ya da daha fazla kromozom arasında yer değiştirirse translokasyon varlığından söz edilir. Translokasyon varlığında gen toplamı değişir, diziler farklılaşır ancak kromozom dengesini bozmez. Translokasyonlu bir bireyin normal fenotipe sahip olduğu durumda genetik materyalde eksikliğin olmadığı farz edilir, bu şekline dengeli translokasyon denir. Genetik materyalde eksilme ya da duplikasyon varsa bu yeniden yapılanma dengesiz translokasyondur.

Translokasyonlar ya Resiprokal ya da Robertsonyan'dır. Anne veya babadan birinde dengeli translokasyon varsa çocuklara geçecektir. Fetus veya çocuk normal ebeveyndeki gibi benzer translokasyonu taşıdığında, dengeli translokasyon düşünülür ve fetus sağlıklıdır. Mayoz bölünme sırasında ortaya dengesiz bir gamet çıkarsa konsepsiyon türünü ya abortusla sonuçlanır ya da ağır anomalili bir fetus doğabilir. Habituel abortuslu olgularda çiftlerden birinde dengeli translokasyonun olup olmadığının araştırılması gerekmektedir. 14, 15 ve 22 no'lu kromozomların homolog translokasyonları hemen her zaman abortusla sonuçlanır.

**-Polimorfizm:** Minör yapısal değişikliklerdir. Normal popülasyonda %1-5 oranında görülür. Belirgin fenotipik neticeleri olmasa da insan kromozomlarında mevcuttur.

**-Mozaisizm:** Aynı hücre kültüründen elde edilmiş kromozom preparatlarında, farklı kromozom yapılarının gözlenmesine denir. Çoğunlukla sayısal, daha az olarak da yapısal anomaliler gözlenir. Mozaisizmin oluşmasına en sık mitoz bölünmede non-disjunction oluşması sebep olmaktadır (26,27).

## 2. 2. NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ (NTD)

Nöral tüp defektleri, bebeklerin merkezi sinir sistemini (beyin, omurilik) ilgilendiren ve genetik komponentinin bulunmasına rağmen kalıtım şekli tam olarak bilinmeyen düzensizliklerdir. Nöral tüp defektlerinin kalıtım şekli birtakım genlerin yanı sıra çeşitli dış etkenlerin de birlikte rol oynadıkları multifaktöriyel kalıtım şekline uymaktadır. Yapılan çalışmalar gebelikte annenin çeşitli vitamin eksikliklerinin, bebekte nöral tüp defektine neden olabileceği şeklindedir ama bu konu hala tartışmalıdır. Coğrafik bölgelere ve etnik kökene göre sıklığı değişmektedir. Kuzey İrlanda'da 120 doğumda 1, ABD'de 500 doğumda 1, Japonya'da ise 1000 doğumda 1'den daha az görülmektedir.

Bir çiftin önceden nöral tüp defektli bebekleri varsa sonraki gebelikte tekrarlama riski yaklaşık 1/30 kadardır. Nöral tüp defektlerinin sıklığının anne yaşının ileri olması ile herhangi bir ilişkisi yoktur (28).

### NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNİN OLUŞUMU VE TİPLERİ

Nöral kanal konsepsiyondan yaklaşık 22 gün sonra başla spinanın birleşim yerinden kapanmaya başlar. Bu kapanma rostral ve kaudal yönde oluşur. Gebeliğin 24-26. günleri

arasında bu kapanma olmazsa, kraniyumda gelişme olmaz ve anomali ortaya çıkar. Eğer kraniyal defekt büyükse forebrain kısmen gelişir ve akabinde dejenere olur sonuçta akrani, eksensefali, anensefali meydana gelebilir. Eğer defekt küçükse değişik derecelerde sefalosel ortaya çıkar (29).

**EKSENSEFALİ (AKRANİ):** Eksensefalik fetusların amniyotik sıvılarından elde edilen hücrelerde yapılan çalışmalarda ve yapılan ultrasonografik takiplerde elde edilen bulgulara göre, bu durum anensefalinin önceki formu olarak kabul edilmektedir. Eksensefalide kraniyal yapıların hiçbiri yoktur (29).

**ANENSEFALİ:** Nöral tüp defektleri içinde en sık anensefali görülür. Sıklığı yaklaşık 1000 doğumda 1'dir. Beyin dokusu tamamen veya kısmen yoktur ve kalvariyum gelişmemiştir. Bu anomali yaşamla bağdaşmaz ve %80'i ölü doğar, kalanı ise doğduktan kısa bir süre sonra ölür. Olguların %50'sinde 2-3. trimesterde ağır polihidramniyos görülür. Ultrasonografide kalvariyum görülmez, beyin dokusu hiç yoktur veya çok azdır, yüz normaldir. Anensefalik fetusların %10 kadarında açık spina bifida vardır. Anensefalili bebeklerin 2/3'ü kızdır (29).

**İNİENSEFALİ:** Gebeliğin 3. haftasında embriyoda gelişimin durmasına bağlı nadir görülen ölümcül bir anomalidir. Servikal veya üst torakal spinada açıklık vardır. Ultrasonografide tipik olarak fetal başın retrofleksiyonu, kısa boyun ve gövde ile servikal veya torakal alanda açık spina bifida görülür. Olguların %84'üne diğer anomalilerde eşlik eder (29).

**SEFALOSEL:** Bu anomalide kraniyumda bir defekt vardır ve beyin ve meninksler buradan fitiklaşır. Bu defekt oksipital, parietal, orbital, nazal veya nazofarengial alanda olabilir. Sıklığı 3500 ile 5000 canlı doğumda 1 dir. Ultrasonografide kraniyumda defekt ve buradan sarkan içi sıvı veya beyin dokusu dolu meninks görülür (29).

**SPİNA BİFİDA:** Bu anomalide spinada kemik dokuda defekt vardır ve nöral doku açıktadır. 10000 canlı doğumda 2-4 oranında görülmektedir. Gebeliğin 4. haftasında kapanması gereken spinal kanalın posterior kısmının açık kalması sonucu myelosele ve meningomyelosele oluşur. Myeloselede nöral dokunun orta hat plağı açıktır ve üstünde cilt dokusu yoktur. Meningomyeloselede ise nöral doku ve meninksler dışarıya doğru fitiklaşmıştır. Spina bifidaların %10-15'i kapalı defekt tarzındadır, %80'i lomber,

torakolomber ve lumbosakral lokalizasyonlu, %20'si ise servikal ve sakral lokalizasyonludur (29).

Antenatal dönemde ultrasonografide kemik yapıda düzensizlik veya U şeklinde açıklık, fetal ciltte doku hasarı veya dışarıya doğru fitikleşme ve birbirine paralel giden spinal kemiklerin açıklık olan yerde bu paralelliklerini kaybettikleri görülür. Lezyonun yerinin ve büyüklüğünün saptanması önemlidir, lezyon büyüdükçe nörolojik bozukluk artar. Spina bifidalı fetuslarda ultrasonografide hidrosefali, limon ve muz bulgusu da saptanabilir. Bu bulguların en erken 14. haftadan itibaren görüldüğü bildirilmiştir. Bu yüzden 2. trimesterde detaylı bir ultrasonografi yapılmalıdır (29).

### **2. 3. PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ**

Prenatal tanının başlangıcı 1966'da Steele ve Breg'in bir fetusun kromozom yapısının, amniyotik sıvıdan alınan kültür yapılmış hücrelerin analizi ile belirlenebileceğini göstermesiyle başlamıştır. Genetik hastalıkların önlenmesi ise 1970'lerden itibaren gündeme gelmiştir (4).

Prenatal tanıda temel amaç; yaşam süresi kısıtlı, tedavisi olanaksız, ağır bedensel ve zihinsel defektlere yol açan hastalıklar için yüksek risk taşıyan eşlere sağlıklı bir bebek için güvence vermektir. Ayrıca tedavisi mümkün olmayan fetal sağlık problemlerini gebeliğin erken dönemlerinde belirleyip gereğini yapmaktır (6,30).

Prenatal tanıda anne çevreyi oluşturmaktadır, fetus ise hastamızdır. Fetal tıbbın en önemli özelliği doktorun hasta ile doğrudan temas edememesidir. Bu nedenle özel görüntüleme tekniklerine ihtiyaç vardır. Diğer önemli bir husus ise fetusa yapılacak müdahalelerin anne üzerinden yapılması gerekliliğidir, çünkü fetusa başka bir erişim şekli yoktur. Anne üzerinden yapılacak müdahaleler veya yaklaşımlar anneyi doğrudan etkileyecektir. Prenatal tanıda kullanılacak yöntemin olabildiğince non-invaziv olması tercih edilmelidir. Birçok tarama testi ve prenatal tanı programlarında non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Ultrasonografi ve anne kanı ile yapılan incelemeler non-invaziv olarak kabul edilmektedir (30).

Malformasyonlarla veya somatik değişikliklerle seyreden kromozom anomalileri ile gen bozukluklarında görüntüleme teknikleri bir ölçüde önemini korumaktadır. Ancak,

sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinin büyük bir çoğunluğunda ve yapısal bozukluk nedeni olmayan bir çok Mendeliyen bozuklukta invaziv yöntemlere gereksinim vardır. Bu gibi durumlarda sitogenetik çalışmaların yapılabilmesi için fetus kökenli biyolojik materyallere ihtiyaç vardır. Bu noktada fetal hücre elde edilmesinde invaziv yöntemler kullanılmaktadır (31).

Prenatal tanı merkezlerine gelen hastalara fetal tıbbi yaklaşımda uygulanan invaziv ve non-invaziv yöntemler şunlardır.

#### NON-İNVAZİV YÖNTEMLER

- 1) Fetal ultrasonografi
- 2) Maternal kanda bakılabilen markerlar
- 3) Preimplantasyon genetiği

#### İNVAZİV YÖTEMLER

- 1) Amniyosentez
- 2) Fetal kan örnekleme (Kordosentez)
- 3) Koryon villus örnekleme (CVS)
- 4) Çölosentez
- 5) Fetal vücut doku örnekleme

Ultrasonografi, amniyosentez ve CVS en yaygın uygulanan doğum öncesi tanı yöntemleridir.

### 2. 3. 1. PRENATAL TANI ENDİKASYONLARI

Prenatal tanı endikasyonu gerektiren risk grubundaki hastalar şöyle sıralanabilir:

**a) İleri anne yaşı:** Anne yaşının ileri olduğu (35 yaş ve üstü) hastalara genetik amniyosentez veya koryon villus örnekleme yapılması önerilmelidir (32).

Prenatal tanıda hastalar başlıca Down sendromu riski yönünden değerlendirilmektedir. Ancak tanı yöntemi, maternal yaş artımı ile sıklığı artan tüm kromozomal anomalilerin riskinin değerlendirilmesini içerecek şekilde olmalıdır. İleri maternal yaş saptanan kadınların gebeliklerinde, kromozomal düzensizlik riski artmakta ve en sık olarak da Down sendromu görülmektedir. Bununla birlikte hücre bölünmesi

sırasında kromozomların ayrılmaması sonucu oluşan triploidi gibi kromozomal anomali dışındaki diğer anomalilerin görülme sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır (2,15).

**b) Anomalili bebek doğurma öyküsü:** Daha önceden kromozomal anomalili bebeğe sahip olan hastalarda, ikinci bebeğin kromozomal anomali riskinin değerlendirilmesi amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Anne veya babada dengeli translokasyon varlığında, kromozomal anomalili bebeğe sahip olma riski %10-15'lere kadar çıkabilmektedir. Anne ve babanın her ikisinin de normal kromozomal yapıya sahip olduğu durumda ise, bir sonraki gebelikte kromozomal anomalili bebeğe sahip olma insidansı %1 olmaktadır (33).

Daha önceden Down sendromlu bebeği olan annelerde eğer bebeğin karyotipi 47,XX+21 veya 47,XY+21 ve anne yaşı 25'in altında ise Down sendromunun tekrarlama riski %1-2'dir. Fakat aynı anne 33 yaşından sonra tekrar gebe olursa yaşa bağımlı olarak risk artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı daha önceden anomalili bir çocuk doğurmuş gebelere anne yaşına bakılmaksızın, invaziv prenatal tanı işlemleri yapılmalıdır (20).

**c) Tekrarlayan abortus öyküsü:** Gebeliklerin yaklaşık %15-20'sinin düşükle sonuçlandığı düşünülmektedir, ancak kadınların çoğunlukla erken dönemdeki düşüklere fark edememeleri nedeniyle bu oranın dahada yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, tekrarlayan fetal kayıp hikayesi olan gebelerde kromozomal anomalili bebeğe sahip olma riskinin arttığı vurgulanmıştır (34,35).

Luteal faz yetmezliği gibi özel bir nedene bağlanamayan 2 veya daha fazla sayıda spontan abortus hikayesi olan gebelerde kromozomal anomalili fetusa sahip olma riski artmıştır. Bazı merkezler tarafından benimsenen bir görüş olmamakla birlikte bu hastalara amniyosentez ya da koryon villus örnekleme önerilmelidir. Ayrıca anne ve baba gebelik öncesi dönemde genetik açıdan incelenmelidir (35).

**d) Nöral tüp defektli (NTD) bebek öyküsü:** Nöral tüp defektlerinin kalıtımı, birtakım genlerin yanı sıra çeşitli dış etkenlerin de birlikte rol oynadıkları multifaktöriyel kalıtım şekline uymaktadır. Nöral tüp defektli anomalilerinin insidansı çeşitli etnik gruplardaki hastalarda farklı olabilmektedir. Bir çiftin önceden nöral tüp defektli bebekleri varsa sonraki gebelikte tekrarlama riski yaklaşık 1/30 kadardır. Nöral tüp defektlerinin sıklığının anne yaşının ileri olması ile ilişkisi yoktur (28).

Kesin tanı konulabilmesi için amniyosentez ile amniyon sıvısında alfafetoprotein (AFP) ve asetilkolinesteraz düzeyini belirlemek gerekebilmektedir. Bununla birlikte, nöral tüp defektli bebeklerin %95'i herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan annelerden doğmaktadır (36).

Nöral tüp defekti riskine sahip olan hastaların tespit edilebilmesi için tüm toplumun taranması gerekebilmektedir. Ancak tüm hastalara tanı amacı ile amniyosentez yapmak mümkün değildir. Hastalarda tarama amacı ile maternal kanda AFP seviyelerinin saptanması uygulanmaktadır. Nöral tüp defekti riskini belirlemek amacı ile taranan hastaların yaklaşık %3'ünde çok yüksek AFP (>4.5 Multiple of Median-MoM) ya da orta derecede yüksek AFP (>2.5 MoM) saptanmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında ise ultrasonografinin kullanımı ile yüksekliğin nedeni saptanabilmektedir (ikiz gebelik, anensefali, ağır NTD, gebelik yaşının hatalı olarak belirlenmesi gibi). AFP yüksekliği olan hastaların geriye kalan %1.5'lük kısmına ise amniyosentez önerilmektedir. Çok merkezli yapılan çalışmalar sonucunda amniyosentez yapılan hastalarda NTD anomali insidansı %5 olarak bildirilmektedir (32).

Aynı zamanda belirtilmesi gereken önemli bir husus ise, en iyi özelliklere sahip ultrasonografi ile değerlendirmede bile bu anomalilerin yaklaşık %10-15'lik kısmının saptanamamasıdır (37). Bu sonuçlar, yüksek AFP düzeyi saptanan hastalara ultrasonografi değerlendirmesi yapılması, inceleme normal bile olsa amniyosentez yapılarak amniyotik sıvı AFP ve asetilkolinesteraz düzeyinin belirlenmesi ile karyotip çalışması yapılması NTD defektlerinin tespiti için en duyarlı testler olarak görünmektedir (36,37).

**d) Düşük maternal AFP düzeyi:** Yapılan çalışmalarda Down sendromlu gebeliklerde 2. trimesterde maternal serum AFP düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (37).

Kromozomal anomalili olarak doğan bebeklerin çoğu daha önceden herhangi bir risk faktörü olmayan annelerden doğmaktadırlar. Düşük maternal serum AFP seviyelerinin kromozomal anomaliler ile ilişkili olabileceğinin saptanması, bu hastalarda kromozomal anomali riskinin olabileceğinin değerlendirilmesine yol açmış ve maternal serum AFP seviyesi düşük olan hastalara kesin tanı amacı ile invaziv tanı yöntemlerinin uygulanmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Böylece farklı yaşlara göre farklı AFP sınır değerleri belirlenerek fetal kromozomal anomali riski değerlendirilmektedir (37).

e) **Birden fazla serum belirteci kullanımında risk yüksekliği:** Sadece 35 yaş kriter alınarak yapılan prenatal tanı yöntemleri yardımıyla kromozom anomalilerinin ancak %20 kadarı tespit edilebilmektedir. Bu oranı arttırabilmek için çeşitli serum belirteçlerinin kullanımı uygulamaya girmiştir. Bu serum belirteçlerinden bugün en sıklıkla kullanılanı; AFP, Human Chorionic Gonadotropin (HCG) ve serbest estriol düzeylerinin kombinasyonudur. Bu kombinasyonun kullanımı ile Down sendromu olgularının yaklaşık %60'ı tespit edilebilmektedir (1).

Çeşitli çalışmalar sonucunda bunlardan HCG'nin en iyi belirleyici özelliğe sahip olduğu bulunmuştur. Üçlü tarama testinin (Triple test) sensitivitesi özellikle 35 yaş üzeri hastalarda %80'e kadar çıkabilmektedir (36).

Diğer serum belirteçlerinden İnhibin ve Nötrofil Alkalen Fosfataz (NAP) da duyarlı bir test olarak görünmektedir. Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) ilk trimesterde kullanılabilen iyi bir belirteçtir, ikinci trimesterde ise kullanımı yetersizdir (1).

Ultrasonografi ile 9-13. gebelik haftaları arasında nukal kalınlık (Nuchal Translucency) ölçümü yapılabilmektedir. Nukal kalınlık ve ilk trimester belirteçlerinden olan HCG ile PAPP-A'nın beraber kullanımı ile kromozomal anomaliye sahip olan fetusların daha erken haftalarda saptanması mümkün hale gelmektedir (32).

## **2. 3. 2. NON-İNVAZİV PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ**

Prenatal tanıda kullanılacak yöntemlerin mümkün olduğunca non-invaziv olması tercih edilmelidir. Bir çok tarama testi ve prenatal tanı programlarında non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Non-invaziv prenatal tanı yöntemleri içinde en sık kullanılanları ultrasonografi ve anne kanından yapılan tarama testleridir (30).

Tarama programlarının amacı, fetal sağlık problemlerini doğrudan belirlemek veya riskli gebelikleri tanımlayarak prenatal tanı programlarına sevk etmektir. Ayrıca diğer bir neden de invaziv prenatal tanı yöntemlerinin belli bir komplikasyon hızına sahip olmalarıdır (30).

### 2.3.2.1 ULTRASONOGRAFİ

Neredeyse tıbbın her alanında kullanılan ultrasonografi obstetrikte en fazla kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bu güne kadar bilinen bir zararının gösterilememesi nedeniyle prenatal tanı yöntemleri içinde, fetal risk ve annenin rahatlığı açısından en uygun olarak kullanılan yöntemdir. Ultrases dalgalarını kullanan bir alet yardımıyla fetusun incelenmesi ve varsa anomalilerin saptanması esasına dayanır. Rezolüsyonu iyi, yüksek frekanslı “transducer” lerin yapılması ve bunların doppler teknolojisi ile donatılarak fetal damarlarda kan akım hızlarının ölçülmesinde kullanılması fetal tıba yeni boyutlar kazandırmıştır. Günümüzde fetal anatominin incelenmesi ve malformasyonların ayırt edilmesi ultrasonografinin en önemli kullanım alanları arasındadır. Ancak ultrasonografinin tanısal değerinin en deneyimli ellerde bile %100’e ulaşmadığı bilinmelidir ( 38,39).

Ultrasonografi incelemesi abdominal ve/veya vajinal yoldan yapılabilir. Prenatal tanı amacıyla en sık 15 ile 24. haftalar arası tercih edilmektedir. 24. haftadan sonraki incelemeler perinatal ultrasonografi başlığı altında toplanır. Herhangi bir şekilde artmış bir riski olmayan hastalarda rutin ultrasonografik taramanın optimal zamanı ise 18-20. haftalardır, çünkü bu haftalarda maternal serum tarama sonuçları elde edilmiş, erken gebelik problemleri açığa kavuşmuş, organogenezis tamamlanmış, maternal medikal problemlerin çoğu saptanmış, fetal hareketler başlamış ve fetusun neredeyse tamamı ekranda net olarak görülebilmektedir. Bu haftalarda anomalilerin belirlenmesi kolaydır ve ayrıca problem saptandığında gebeliğin sonlandırılması mümkündür (39,40).

Ultrasonografik incelemede sırasıyla önce uterus incelenmeli sonra plasenta lokalizasyonu ve patolojileri, göbek kordonu incelenip fetometrik ölçümler yapılmalıdır. Amnyon sıvısı ve fetusun dış konturları, ekstremiteleri, genel yapısı incelendikten sonra fetal organlar ayrıntılı olarak incelenmeye alınır. Fetal görüntüleme mutlaka fetusun hareketlerinin gözlenmesi ve organ bazında kinetik değerlendirmeler yapılarak tamamlanmalıdır. Doppler incelemesi yapılmadığı takdirde incelemeler eksik kalacaktır (30).

Ultrasonografi ile fetusun kafasına ait şekil bozuklukları (hidrosefali, holoprosensefali, mikrosefali...), nöral tüp defektleri, ekstremitte anomalileri, bağırsak, böbrek, kalp ve iç organ anomalileri, fetusa ait tümörler saptanabilir. Ultrasonografiden,

amniyosentez ve koryon villus örnekleme yöntemlerinin uygulanmasında da faydalanılır. Trizomiler içinde en sık Trizomi-21, Trizomi-13 ve Trizomi-18'de ultrasonografik değişikliklere rastlanmaktadır. Down sendromlu fetusların ultrasonografisinde, ense derisinde kalınlaşma tespit edilmesi önemli bir bulgudur. Beraberinde kromozom anomalisi görülme sıklığı fazla olan bazı fetal anomaliler mikrosefali, holoprosensefali, ventrikülomegali, koroid pleksus kisti, posterior fossa kisti, mikrognatia ve makroglosia, kistik higroma, hidrops fetalis, duodenal-özofagial atrezi, omfalosel, renal defektler, anormal ekstremitelerdir (39,40).

Ayrıntılı sonografik incelemelerle major anomalilerden hidrosefali, anensefali gibi anomalilerin tanılarının kolaylıkla konulabilmesine karşın, fasial anomaliler, kalp anomalileri, iskelet anomalileri, nöral tüp defektleri ve diafragmatik herni gibi anomalilerin tanısının zor konulabileceği ve sıklıkla da gözden kaçabileceği unutulmamalıdır (41).

### **2.3.2.2 MATERNAL KANDA BAKILAN MARKERLAR**

Anomaliler açısından yüksek risk bulunan gebelikleri belirlemek için yapılan tarama testleri, genetik ve doğum hekimlerinin her zaman ilgisini çekmiştir. Maternal kanda bakılan tarama testleri 1. trimesterde serbest  $\beta$ -HCG ve PAPP-A, 2. trimesterde üçlü tarama testi (AFP, serbest  $\beta$ -HCG ve uE3) ve maternal serum AFP'dir. Bunlar arasında ilklerden sayılan maternal serum AFP (Alfafetoprotein) 1970'lerin sonlarında 2. trimester tarama testi olarak açık nöral tüp defektlerini saptamak için kullanılmaya başlanmıştır. AFP'nin 1980'li yılların başlarında 35 yaşının altındaki gebelerde Down sendromlu gebelikleri taramada değerli bir marker olduğu görülmüştür. Daha sonra gelişmelere paralel olarak, tarama zamanlaması ile ilgili birçok değişiklikler olmuş ve tarama testlerinin 1. trimestere kaydırılması eğilimi olmuştur. Kromozomal anomalilerin tespiti için, ilk trimesterde tarama yapmanın bir çok avantajları vardır. Birinci trimester taramaları, malformasyonların daha erken tanınıp gebelik terminasyonu gereken durumlarda daha az invaziv girişimleri mümkün kılması yanında, özellikle 2. trimester için riskli grubun ortaya çıkarılmasında da önemlidir (42).

Gebe kadınların ileri gebelik haftalarında yapılan terminasyon işleminin psikolojik açıdan bir yıkım oluşturması, bunun yanında ileri haftalarda terminasyonun teknik, ahlaki, dini, toplumsal ve tıbbi etik açısından ciddi problemler yaratması dışında müdahaleye bağlı

yüksek komplikasyon oranları göz önüne alındığında erken gebelik dönemlerinde taramanın önemi daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (42).

16. gebelik haftasında normal fetusa sahip annelerin serumundaki AFP, uE3 (unkonjuge estriol), HCG (Human Chorionic Gonadotropin) konsantrasyonlarının medyan değerinin, Down sendromlu fetus taşıyan gebelerdeki medyan değerlerden farklı olduğunun anlaşılmasıyla bu hormonların riskli grubu taramada kullanılabilceği düşünülerek üçlü test (triple test) olarak kullanılması önerilmiştir. Üçlü tarama testi ile Down sendromlu fetusların %60'ı saptanabilmektedir. Buna karşılık, ilk trimester tarama testleriyle günümüzde daha yüksek tespit oranlarının elde edilmesi, 1. trimester taramalarını ön plana çıkarmıştır (42).

### **2.3.2.2.1. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ**

İlk kez 1997 yılında Royal Collage of Obstetrics and Gynecology (RCOG) çalışma grubu 15-22. gebelik haftalarında Down sendromu taramasında kullanılan spesifik serum markerları kadar etkin olabilecek, ilk trimester serum markerlarından söz etmişlerdir. İlk trimesterde kullanılan spesifik serum markerlarından en iyi bilinenleri PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) ve serbest  $\beta$ -HCG'dir. PAPP-A ve serbest  $\beta$ -HCG'nin 9-11. gebelik haftalarında Down sendromu yakalama oranı %5 yanlış pozitiflikle %60'dır. Bu oran yaklaşık olarak 2. trimester ikili tarama testiyle aynı düzeydedir (42,43).

Cuckle'nin yaptığı meta-analizde  $\beta$ -HCG ve AFP kullanılarak 2. trimesterde Down sendromu yakalama oranı %62 olarak bildirilmektedir. Bu iki parametreye E3 eklendiğinde oran %65, İnhibin-A eklendiğinde ise oranın %72 düzeylerine ulaştığı bildirilmektedir. 9-13. gebelik haftalarında taramada kullanılan PAPP-A ve serbest  $\beta$ -HCG gibi serum markerlarına nukal kalınlık da (NT) eklendiğinde en az üçlü test kadar değerli olduğu bildirilmektedir (42,43).

Trizomi-21'li fetusların maternal serum serbest  $\beta$ -HCG seviyeleri ilk trimesterde kromozomları normal olan fetüslara oranla daha yüksek, PAPP-A seviyesi ise daha düşüktür. Sadece anne yaşı kullanıldığında Down sendromu yakalama oranı %30 iken, anne yaşı, NT, PAPP-A ve serbest  $\beta$ -HCG kombinasyonu ile yapılan 1. trimester taramasında kromozomal anomaliyi saptama hassasiyeti %90'a ulaşmaktadır. NT taramasının Trizomi-13, Trizomi-18, Turner sendromu ve diğer seks kromozomu

anomalilerinin saptanmasında da etkin olduğu bildirilmiştir. Anne yaşı ve NT ile tarama yapıldığında, %5 yanlış pozitiflikle Trizomi-21'li fetusların %80'ni saptanabilmektedir (42,43).

#### PAPP-A (PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEİN-A)

Gebelikte trofoblast hücrelerinden salgılanan ve maternal serumda tespit edilebilen büyük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Fonksiyonu kesin olarak bilinmemekle birlikte gebeliğin ilk yarısında kan düzeyi sürekli artmaktadır. 14. gebelik haftasına kadar amniyotik sıvıda saptanamamaktadır (42).

Trizomi-21'li gebelerde PAPP-A sağlıklı gebeliklere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir. İlk kez 1992'de Wald, ilk trimesterde PAPP-A'nın Down sendromlu gebeliklerde normalden düşük olduğunu ileri sürmesiyle çalışmalar başlamıştır. Normal populasyon ortalaması 1 MoM olarak alındığında Down sendromlu gebeliklerde 0.35-0.44 MoM arasında değerlerin bulunduğu bildirilmektedir. Trizomi-18'de de PAPP-A normal değerinden düşüktür (0.32 MoM) (42).

PAPP-A tek başına kullanıldığında Trizomi-21 saptama oranı %40, anne yaşıyla birlikte kullanıldığında bu oran %50'dir. PAPP-A düzeylerinin 14. gebelik haftasından sonra Down sendromlu gebelikler ile normal gebelikler arasında fark olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle PAPP-A'nın taramada kullanımı 1. trimester ile sınırlı kalmaktadır (42).

#### SERBEST BETA HCG ( $\beta$ -HCG)

Hemen tüm insan dokuları tarafından yapılan, karbonhidrat yan zincirleri taşıyan bir glikoprotein hormondur. Plasenta tarafından bu protein glikozillenerek yarı ömrü uzamaktadır. HCG'nin alfa ve beta subünitleri bulunmaktadır. Alfa subüniti FSH, LH ve TSH'nin alfa subünitleriyle aynıdır.  $\beta$ -HCG sitotrofoblastlardan salgılanmaktadır (42).

HCG'nin gebelikte bilinen en önemli fonksiyonu luteo-plasental shift olana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli hormonal uyarıyı sağlamasıdır. Gebelik varlığında beklenen adet tarihinde anne kanında 100 IU/L seviyesinde bulunurken 8-10. gebelik haftalarında 100000 IU/L olan maksimum seviyede bulunur. 18-20. gebelik haftalarında seviyesi 10000-20000 IU/L'ye düşmektedir. İkinci

trimesterde seviyesinin düşme sebebi bilinmemektedir.  $\beta$ -HCG'nin %1'den azı serbest formda bulunmaktadır (42).

Down sendromlu etkilenmiş gebeliklerde, 1. ve 2. trimesterde serbest  $\beta$ -HCG seviyesi kromozomal olarak normal fetus taşıyan gebeliklere oranla yüksektir. Trizomi-21 bulunmayan gebelikte değer 1 MoM alındığında, Trizomi-21'li gebeliklerde ortalama olarak 1.9 MoM değeri saptanmaktadır. Total  $\beta$ -HCG'de bu fark izlenmemektedir. Trizomi-18'de ise serbest  $\beta$ -HCG belirgin olarak düşmektedir (0.18 MoM). Serbest  $\beta$ -HCG Trizomi-21 ve Trizomi-18 için en spesifik ve en sensitif markerlardır, ayrıca 1. ve 2. trimester taramalarında kullanılabilen en iyi tek markerdır (42).

#### PAPP-A VE SERBEST $\beta$ -HCG KOMBİNASYONU

PAPP-A'nın tek başına Down sendromu yakalama oranı %52.2 iken, serbest  $\beta$ -HCG'nin yakalama oranı %41.8 düzeyindedir. Bu iki parametre birlikte kullanıldığında ise Down sendromu yakalama oranı %64'e çıkmaktadır. Bu iki serum markerına E3 ve AFP'nin eklenmesinin Down sendromu saptama oranına katkısı sadece %6 oranındadır (42).

#### PAPP-A, SERBEST $\beta$ -HCG VE FETAL ENSE KALINLIĞI KOMBİNASYONU

Ense kalınlığı, fetal ensede subkutan bağ dokusunun ödeme bağlı kalınlaşması ile oluşur. Etyolojide lenfatik sistemde bir patoloji düşünülmektedir. İkinci trimesterde aksiyel planda talamustan geçen bir kesitte ense derisinin kalınlığı ölçülebilir. Birinci trimesterde talamustan geçen kesiti bulmak zor olduğu için sagittal kesitte servikal vertebranın dışı ile ense derisinin dışı arasındaki mesafe ölçülmektedir. 10. ve 14. gebelik haftaları arasında ölçülen subkutan bağ dokusunun kalınlığının 3 mm ve daha fazla olması yaşa bağlı kromozom anomali riskini 10 kat arttırmaktadır. 1. trimesterde görülen ense ödemi %30-50 oranında kromozom anomalileri ile birlikte görülmektedir. Ense ödemi özellikle Down sendromlu fetuslarda sık görülmektedir (44).

Normal ve Trizomi-21'li gebelerde ense kalınlığı ile anne serum serbest  $\beta$ -HCG ve PAPP-A seviyeleri arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır. Anne serum serbest  $\beta$ -HCG ve PAPP-A seviyesi, fetal ense kalınlığı ölçümü ile birlikte kullanıldığında Trizomi-21 saptama oranı, %5 yanlış pozitiflik oranı ile yaklaşık %90 civarına ulaşmaktadır (42,43).

Birinci trimester tarama testleri için optimal zamanlamada, serbest  $\beta$ -HCG ve PAPP-A ile biyokimyasal taramanın 9. hafta ile 13 hafta 6 gün arası, ense kalınlığı taramasının 11. hafta ile 13 hafta 6 günler arasında yapılması önerilmektedir. Maternal serum AFP ve serbest  $\beta$ -HCG kombinasyonu ile taramanın ise 13 hafta 4 gün ile 22 hafta 3 gün arasında yapılması önerilmektedir (42).

### **2.3.2.2.2. İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ**

Tüm Down sendromlu fetusların yalnızca %25-35'i 35 yaş üzeri gebeliklerde görülürken, %70-80'ni daha genç yaş grubundaki gebelerde görülmektedir. İnvaziv girişim yapılma sınırı 40 yaş ve üzeri kabul edilecek olursa Down sendromu yakalama oranı %16 (%84 hasta yakalanamayabilir) iken yanlış pozitiflik yani gereksiz invaziv girişim oranı %1.1'dir. 35 yaş sınır olarak alındığında ise bu oranlar sırasıyla %35 ve %7.4 olmaktadır. Dolayısıyla günümüzde tüm yaş gruplarını içine alan tarama testlerine ihtiyaç vardır. 1980-1990'lı yıllar arasında maternal serumda AFP, HCG ve uE3'ün ölçümüne dayanan üçlü tarama testi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Üçlü tarama testi ile %5 yanlış pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %60 civarındadır. Yaygın olarak kullanılan bir diğer tarama testi de 16-18. haftalar arasında nöral tüp defekti (NTD) tanısı için maternal serum AFP ölçümüdür (45,46).

İkinci trimester (16-20. haftalar arası) üçlü tarama testinde Down sendromu haricinde aneuploidi, Trizomi-18, Triploidi ve seks kromozom anomalilerini de tespit etmek mümkündür. Tarama testlerinde kullanılan markerların düzeyi normal popülasyondaki ortanca değerinin katları olarak ifade edilmektedir (MoM; Multiple of Median). Her gebelik haftası için normal gebelerden ortalama alınarak elde edilen serum düzeyi 1.0 MoM olarak kabul edilmektedir (45,46).

#### **ALFAFETOPROTEİN (AFP)**

AFP, 590 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. İntrauterin dönemde ilk olarak yolk sak hücrelerinde yapılır, sonra da fetal karaciğer tarafından sentez edilir. 5 ve 12. haftalar arasında anne serumundaki AFP kaynağı karaciğer, amniyon sıvısındaki AFP kaynağı yolk saktır. Bunun dışında gastrointestinal sistem, böbrek ve plasentadan da salgılandığı ileri sürülmektedir. AFP'nin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir, fetus kanında steroid hormon taşıyıcısı olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Fetal serum AFP düzeyi 1. trimester sonunda en yüksek seviyeye ulaşır ve sonra yavaş yavaş düşmeye

başlar. Bu düşüş, fetal serumun artışına ve karaciğerden yapımın azalmasına bağlanmaktadır. Amniyotik sıvıda AFP'nin esas kaynağı fetal idrardır. 12-14. haftalarda en yüksek seviyesine çıkar ve ondan sonra her hafta %12 oranında azalır (47).

Maternal serum AFP düzeyi ise 32. haftaya kadar yavaş yükselir, sonradan düşer ancak gebelik boyunca fetal seruma oranla çok düşük düzeydedir. Fetal serum AFP düzeyi, amniyotik sıvı AFP'nin yaklaşık 150-200, maternal serum AFP'nin ise 50000-100000 katıdır (46,47).

Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi %75-96 transplasental diffüzyon, %6-10 membran diffüzyonu ile olmaktadır. Maternal serum AFP düzeyinde 12. haftadan sonra 32. haftaya kadar haftada %15'lik artış olduğu için test yapılırken gebelik haftasında yapılacak bir hata yanlış sonuç çıkmasına sebep olur. Anne ağırlığı ile AFP arasında negatif korelasyon vardır (48).

Açık NTD, omfalosel, gastroşizis, Meckel-Gruber sendromu, renal agenezi, duodenal atrezi, diyafram hernisi, teratom, konjenital nefroz gibi durumların yanında amniyosentez, kordosentez, koryon villus örnekleme, missed abortus, abortus imminens, fetal ölüm, preeklampsi, oligohidramniyos, ikiz gebelik gibi durumlarda da maternal serum AFP artmaktadır (49).

Maternal serum AFP bir tarama testidir. Tarama testi için en uygun zaman 16. ve 18. haftalardır. Çünkü bu haftalarda normal gebelerle NTD olan gebeler arasındaki fark en fazladır. Ancak 15-22. haftalar arasında da taramada kullanılabilir. NTD taramasında günümüzde kabul gören maternal serum AFP sınır değeri 2-2.5 MoM'dur.

AFP ile kapalı NTD tanısı koymak mümkün değildir. Maternal serum AFP ile anensefallerin %90'nına, spina bifidaların %75-85'ine, amniyotik sıvı AFP ile anensefallerin %99'una, spina bifidaların %97'sine tanı konulmaktadır. Gebelik yaşı küçük ve maternal serum AFP tarama testinde hafif yüksek ise testi tekrarlamak gerekir. İkinci testte sonuç normal çıktıysa normal bir gebelik olarak kabul edilir. Eğer 2. testte yüksek çıkarsa detaylı bir ultrasonografi incelemesi gerekmektedir. USG taraması normal ise amniyon sıvısı AFP, amniyon sıvısı asetilkolinesteraz ve karyotip tayini için amniyosenteze karar verilmelidir (46).

Down sendromlu gebeliklerde 2. trimesterde maternal serum AFP deęeri normalden daha dūřuktur. Wald ve Cuckle AFP'nin normal populasyon ortalaması 1 MoM kabul edilirse Down sendromlu gebeliklerde bu deęerin 0.75 MoM olduęunu gōstermiřlerdir (50).

Down sendromlu fetuslarda AFP dūřuklūęu fetal karacięerden yetersiz senteze baęlanmaktadır. Tarama testi olarak yař ile birlikte maternal serum AFP kullanılırsa %6.8 yanlıř pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %40'dır. Bunlara HCG ve uE3 eklenmesi ile yapılan ūçlū tarama testi daha yūksek yakalama oranlarına sahiptir. Down sendromu riskinin yūksek olduęu durumlarda, maternal serum AFP ve uE3 dūzeyi ortalamadan dūřuk, HCG dūzeyi ise yūksek bulunmaktadır. Her 3 parametrenin yařla korelasyonu sonucu Down sendromu saptama oranı %60-65'lere çıkmaktadır (46,51).

Trizomi-18 varlıęında ise maternal serum AFP, HCG ve uE3 deęerleri normalden dūřuktur. Tarama testi ile Trizomi-18 yakalama oranı %0.4 yanlıř pozitiflikle %60'dır. Trizomi-18'lilerde yūksek oranda ultrasonografik anormal bulgular mevcuttur. Ultrasonografi muayenesi ile Trizomi-18 riski %80 azalmaktadır (46).

Ūçlū tarama testi, ideal olarak 16-20. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır. Tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal parametrelerin serum dūzeyleri toplumlar ve ırklar arasında farklılık gōsterebildięinden testlerin uygulanması sırasında uygun populasyon kontrollerinin sağlanması gereklidir. Yapılan maternal serum tarama testi sonucunda artmış risk ile karşılaşıldığında, testin tekrarı yapılmamalıdır. ūnkū gebelik haftası ilerledikçe etkilenmiş gebelerdeki biyokimyasal markerlar normal populasyona yaklaşmakta ve testin tekrarı Down sendromu yakalama oranını azaltmaktadır (46,52).

#### UNKONJUGE ESTRİOL (uE3)

Gebelikte, estron ve estradiol dūzeyleri çok geniř spektrumdadır, ayrıca maternal kaynaklarında serum dūzeylerine etki etmesi nedeniyle klinik kullanımları pek mūmkūn olmamaktadır. Estriol ise 9. haftada fetal adrenal gland kōkenli 16-DHEA-S'ın (16 dehidroepiandrosterone sūlfat) androjene dōnūřtūrūlūp sonradan aromatize edilmesiyle elde edilir. Down sendromundan etkilenmiř gebeliklerde uE3 dūzeyi normal gebeliklere gōre dūřuktur ve uE3 Down sendromu taramasında en az etkili markerdır (46).

### 2.3.3. İNVAZİV PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

Prenatal tanı çalışmaları, ultrasonografinin gelişmesi ve özellikle fetal kan örneklemesinin yaygınlaşması ile fetal tıp boyutuna girmiştir. İnvaziv yöntem, fetus veya eklerine doğrudan müdahale demektir. Fetusa müdahale anne içinde bir cerrahi girişimdir. Annenin sedasyonu, metabolizmasının düzeni ve enfeksiyonlardan korunması çok önemlidir. İşlemler genellikle ultrasonografi eşliğinde yapılmaktadır (31).

İnvaziv teknikler içinde ilk uygulamaya giren ve en sık uygulanan yöntem amniyosentezdir. Prenatal tanıda amniyosentez, kültür çalışmalarının gelişmesi ve kimyasal analiz yöntemlerinin yeterli bir seviyeye gelmesi ile gerçek yerini bulmuştur (31).

#### 2.3.3.1. AMNİYOSENTEZ

Amniyosentez, invaziv prenatal tanı yöntemleri arasında en sık kullanılan yöntemdir. Amniyon sıvısındaki fetal deri, gastrointestinal ve solunum sistemlerinden dökülen hücrelerin kültür edilmesinden sonra karyotiplemenin yapılması esasına dayanmaktadır. Ultrasonografinin gelişmesiyle güvenilirliği belirgin bir şekilde artmıştır. Önceleri körlemesine uygulanan bu yöntem günümüzde ultrasonografi eşliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 15-17. gebelik haftalarında amniyotik sıvı volümü yaklaşık 150-200 ml olduğundan 15 ml kadar amniyon sıvısı alınması fetusa herhangi bir etki yapmamaktadır. İşleme bağlı fetal kayıp oranı geniş serili çalışmalarda %0.2-2.1 olarak bildirilmektedir (53).

#### AMNİYOSENTEZİN TARİHÇESİ

Amniyosentez, polihidramniyoslu hastaların semptomatik tedavisinde dekompresyon için yaklaşık bir asır önce kullanılmaya başlanmıştır. Bu işlem ilerleyen yıllarda Rh izoimmunizasyonunda bilirubin tayini, gebelik terminasyonunda hipertonic sıvı enjeksiyonu ve plasentanın lokalize edilmesi gibi değişik amaçlarla kullanılmıştır. 1956 yılında, fetal cinsiyetin amniyon sıvısındaki hücrelerin kültürü ile hücrelerde Barr cisimlerinin mevcut olup olmaması ile saptanabileceği gösterilmiştir (5,6)

Fetal kromozom analizi için gerekli materyalin elde edilmesi, 1966'da amniyotik sıvı hücre kültürünün yapılmasıyla başlamıştır (4). 1968'de Kajii ve arkadaşları ilk Trizomi-21 olgusunu sunmuşlardır (54). Daha sonraki yıllarda, amniyosentezin genetik

hastalıklar bakımından riskli gebeliklerin prenatal tanısında uygun bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur. Bundan sonraki dönemlerde teknik, güvenilirlik ve doğruluk bakımından yöntem ile ilgili ortaya çıkan problemleri aydınlatmak için araştırmalar yapılmıştır (5,6).

1970'den itibaren yayınlanan çeşitli yayınlarda, amniyosentezin gebeliğin 16 ile 18. haftaları arasında yapılması tavsiye edilmiştir. Golbus ve arkadaşları yaptıkları 3000 amniyosentezden sonra elde ettikleri tecrübeleri sonucunda, 16. gebelik haftası ve sonrasında amniyosentez yapıldığı takdirde daha erken haftalara göre başarısızlığın %6'dan %0.7'ye düştüğünü göstermişlerdir (55). Kanada'da Medikal Araştırma Merkezi (MRC), amniyosentezin 15. haftada veya daha önce yapıldığı takdirde, işlemin başarısızlığının daha yüksek olduğunu ve amniyosentezden 72 saat sonra olan komplikasyonların daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir (56).

Mevcut ultrasonografi ile, 8. hafta kadar erken gebelik haftasında işlem esnasında amniyosentez iğnesinin yerinin değerlendirilebilmesi mümkündür. Tecrübeli merkezler, 1. trimesterin sonu ile 2. trimesterin başında amniyon sıvısı alabildiklerini ve prenatal tanıda kullandıklarını göstermişlerdir, ancak erken amniyosentezin güvenilirliği ile ilgili bilgilerin yetersizliği, erken amniyosentezin mid-trimester amniyosenteze alternatif olarak düşünülmesini engellemektedir (34).

## AMNİYON SIVISININ ÖZELLİKLERİ

Fertilizasyonun 12. gününden sonra embriyonel yapının hemen yanında primitif amniyon ile çevrili bir yarık gelişir. Bu yarıktan amniyon kesesi gelişmeye başlar ve kese içinde amniyon sıvısı birikir. Erken dönemde amniyon sıvısının kaynağı anne doku sıvısı, amniyokoryonik membrandan ve intervillöz mesafedeki kandan diffüzyonla amniyotik keseye ulaşan sıvıdır. Anne ile fetüs arasındaki sıvı alışverişini, osmotik permeabilite, hidrostatik basınç ve kimyasal gradientler düzenler (57).

Amniyon kesesi hızlı bir gelişim gösterir. 12. gebelik haftasında amniyotik sıvı yaklaşık 100 ml'dir. 16-20. gebelik haftaları arasında ise bu miktar  $300 \pm 100$  ml'ye ulaşır. 36-38. gebelik haftalarında ortalama 1 litreye ulaşan amniyotik sıvı termde biraz azalmaktadır. Amniyon sıvısı berrak açık sarı renkli ve PH'sı alkalin bir sıvıdır (58).

Amniyon sıvısının hacmi, amniyon boşluğuna giren ve çıkan sıvıların farkına eşittir. Amniyon sıvı miktarını etkileyen faktörler: Maternal plazmadan sıvı geçişi, fetal idrar, fetal yutma, fetal akciğer sıvısı, fetal deri ve fetal membranlardan gelen sıvılardır (59).

Maternal plazmadan geçen sıvı, amniyon sıvı hacminin %1'ini etkileyen bir faktördür. Annenin sıvı dinamiğinde bir bozukluk olması durumunda amniyotik sıvı hacminde 10 günde 1 litre kadar artma veya azalma olabilir. Amniyotik mesafede her gün önemli miktarda sıvı sirkulasyonu vardır. İkinci trimesterde total amniyon sıvı sirkulasyonu 3 saatte tamamlanır (59,60).

Fetal idrarın amniyon sıvısına katkısı gebeliğin daha geç dönemlerinde olmaktadır. İdrar üretiminin yetersiz olduğu veya hiç olmadığı durumlarda oligohidramniyos meydana gelir. Bunun sonucunda da fetal pulmoner hipoplazi görülebilir. Bu tablo Potter sendromuna yol açar (59).

Fetusta yutma hareketi 8-11. haftalar arasında başlar. Terme ulaşıldığında anne ile fetüs arasındaki sıvı değişimi saatte yaklaşık 500 ml kadardır. Fetal yutmayı engelleyen durumlarda ( özofagial atrezi gibi) polihidramniyos meydana gelir (60).

Fetal alveolar membranın sıvı salgılama ve amniyotik sıvıdan besin maddelerini absorbe etme özelliği, amniyon sıvısının osmoregölasyonunda önemlidir. Fetal akciğer sıvısında tip-II pnömositler, fosfolipidler ve sürfaktan bulunmaktadır. Amniyotik sıvıda ölçülen fosfolipidler akciğer kaynaklıdır. Fetus akciğerinden salgılanan sıvının önemli bir kısmı amniyotik mesafeye girmektedir (59).

Gebeliğin ilk yarısında amniyon sıvısının önemli bir kısmı, fetüsün geçirgen derisinden su transportuyla sağlanır. 24-26. haftalarda deri keratinize olmaktadır. Bundan sonraki dönemde deriden su transferi iyice azalmaktadır (61).

Amniyon ve koryon zarları hem su hem de suda eriyen maddelerin geçişi için büyük bir yüzey alanı sağlarlar. Amniyon sıvının dengelenmesinde çok önemli fonksiyonları vardır (59).

Amniyon sıvısının biyokimyasal içeriği gebelik boyunca değişmektedir. Erken gebelik döneminde özelliklerinin maternal plazmaya benzediği ancak daha az protein içerdiği bilinmektedir. Fetal, maternal ve plasental yapılar arasındaki denge amniyon

sıvısına yansımaktadır. Amniyon sıvısı içinde bulunan fosfolipidler fetal pulmoner maturite tespitinde oldukça önemlidir. 35. gebelik haftasından itibaren gittikçe artan lesitin, lesitin/sfingomyelin oranını yükselterek akciğer maturasyonunu artırır. Ayrıca amniyon sıvısında aminoasitler, enzimler ve hormonlar da bulunmaktadır (62).

Amniyon sıvısının rengi genelde açık sarıdır. Kahverengi veya yeşil amniyon sıvısı, kötü gebelik prognozu işareti olarak kabul edilmektedir. Kahverengi amniyon sıvı saptandığında 4 kat daha fazla patolojik karyotip saptanmaktadır (63).

Gebelik haftasının ilerlemesi ile amniyon sıvısının hücresel içeriği artmaktadır, fakat bu hücrelerin çoğu canlı değildir. Amniyon sıvısından elde edilen hücreler fetal membranlar, trofoblastlar, fetal cilt, mesane, epitel hücreleri, damar fibroblastları ve fibroblastik hücrelerden köken almaktadır. Amniyon sıvısında sitogenetik analizde gerekli olan mitoz bölünme gösteren hücreler nadiren bulunmaktadır, bu nedenle bu hücrelerin elde edilebilmesi için hücre kültürü yapılmalıdır. Bu hücrelerden fibroblastlar en fazla bölünüp çoğalabilme özelliğine sahiptirler (33).

#### AMNİYOSENTEZ ENDİKASYONLARI

Amniyosentezlerin çoğu prenatal tanı amacıyla yapılmaktadır ve bunların büyük kısmı sitogenetik çalışmaları kapsar. Ayrıca fetal durum tayini ve fetal tedavi amacıyla da uygulanmaktadır (6).

##### **A) Kromozom analizi gereken durumlar (6)**

- Maternal yaşın 35 veya daha fazla olması
- Habituel abortus
- Daha önce kromozom anomalisi bulunan abortus veya doğum hikayesi
- Kromozom anomalili çocuk öyküsü
- Anne ve/veya babada anormal karyotip bulunması
- Daha önce kromozom analizi yapılmamış malformasyonlu infant doğumu öyküsü
- Anormal üçlü tarama testi sonucu olması
- Anormal ultrasonografi bulguları
- Birinci trimester tarama testinde risk olması
- Otosomal ya da X'e bağlı resesif veya dominant geçen hastalık öyküsü
- Anne veya baba taşıyıcı ise (Orak hücreli anemi, Talasemi, Tay-Sachs hastalığı)
- Anksiyete nedeniyle

## **B) Fetal akciğer maturasyon tayini**

Amniyotik sıvıda lesitin/sfingomyelin oranını saptamak, fosfatidilgliserol düzeyini ölçmek, lameller cisim sayısını araştırmak gibi çeşitli maturasyon tayin yöntemleri vardır. Fakat test sonuçlarının değerlendirilmesi bölgesel farklılıklar göstermektedir. Ultrasonografi ile gebelik yaşının doğru hesaplanması bu endikasyonla amniosentez yapma sayısını azalmaktadır (64).

## **C) Rh izoimmunizasyonu**

Amniyotik sıvının spektrofotometrik incelenmesi, fetal hemoliz sonrası oluşan bilirubini indirekt olarak ölçmeye yarar. Ancak günümüzde kordosentezin yaygınlaşması ve bu yöntemle direk olarak anemi düzeyinin tespiti bu endikasyonla amniosentez sayısını azaltmıştır (65).

## **D) Bazı biyokimyasal parametrelerin ve enfeksiyöz etkenlerin tespitinde**

Amniosentez yaparak intra-amniyotik enfeksiyonu klinik belirti vermeden saptamak ve etkili ajanı belirlemek mümkündür. Amniyon sıvısında glukoz tayini, lökosit sayımı, gram boyama, kültür antibiyogram ile amniyotik enfeksiyon tayini yapılmaktadır (66).

## **E) Tedavi amaçlı amniosentez**

Polihidramniosisde dekompresyon, oligohidramniosisde amniyoinfüzyon, çoğul gebeliklerde fetosid, fetal hipotiroidizmde tiroksin tedavisi, gestasyonel diabette tedavi planı için insülin düzeyi saptama, ikiz-ikiz transfüzyon sendromunda tedavi amaçlı kullanımı vardır.

## **AMNİYOSENTEZİN KONTRENDİKASYONLARI**

Amniosentezin kesin kontrendikasyonu, bağırsakların uterus üzerinde lokalize olduğu durumdur. Relatif kontrendikasyonlar ise annenin HIV virüsü ya da kanla bulaşabilen Hepatit B gibi virüslerle enfekte olması, maternal koagülopati ve maternal yüksek ateştir. Anne HIV taşıyorsa amniosentez sonrası bebeklerin yüksek oranda enfekte olabileceği bulunmuştur, fakat riskin oranı tam olarak bilinmemektedir. Hbe Ag (+) olan

gebelerde amniyosentez yapıldığında, bebeğin enfekte olma oranı yaklaşık %22 civarında bulunmuştur (2).

## AMNİYOSENTEZ YAPILMA ZAMANI VE TEKNİĞİ

Standart amniyosentez genellikle transabdominal yoldan 15-17. gebelik haftalarında yapılmakla birlikte 22. haftaya kadar da yapılabilmektedir (67).

Erken amniyosentez 10-14. gebelik haftalarında yapılan amniyosentez işlemidir. Erken amniyosentezde işleme bağlı fetal kayıp oranı 2. trimester amniyosentezinden daha yüksek bildirilmektedir (%3-6). Bu dönemde alınabilecek amniyon sıvı miktarı ve içerdiği fetal hücre sayısı daha azdır. Ancak bu hücrelerin daha geç dönemdekilerden daha viabl oldukları ifade edilmiştir. Bununla birlikte, fetal kayıp oranlarının yüksekliği ve koryon villus örneklemesinin bu dönemde daha güvenilir olarak uygulanması nedeniyle erken amniyosentez çok destek bulmamıştır (53).

Geç amniyosentez, 24. gebelik haftasından sonra yapılan amniyosentezdir. Eskiden Rh izoimmunizasyonu yönetimi ve akciğer maturasyon tayininde daha çok kullanılmaktaydı. Günümüzde koryoamniyonit ile diğer bazı hastalıkların tanısı ve fetal tedavi amaçlı kullanılmaktadır (65,66,67).

Amniyosentez işlemi aileye bir bilgi verme toplantısıyla başlar. Amniyosentezin riski genelde %1 olarak verilmekle birlikte deneyimli merkezlerde bu risk %0.3'lere kadar düşmektedir. Ayrıca işlemin yapıldığı gebelik haftası göz önüne alınarak spontan abortus olasılığı, işlemin riski ve işlemde beklentiler hastaya anlatılmalıdır. Amniyosentez için gerekli izin belgeleri aileye mutlaka imzalatılmalıdır (67).

Amniyosentez işleminde ilk olarak fetusun viabilitesi, gestasyonel yaşı, fetal anomali, çoğul gebelik olup olmadığı, amniyotik sıvı miktarı ve plasentanın lokalizasyonunu belirlemek amacıyla ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Bu sırada iğne girişi için fetal kısım ve umbilikal kordon içermeyen en uygun yer seçilmelidir. İşlem öncesi annenin hazırlanması çok önemlidir, gerekirse maternal sedasyon yapılmalıdır. Anestezi uygulaması tartışmalıdır, lokal anestezi amacıyla jel ya da pomad uygulanabilir. Tecrübeli ellerde tek bir iğne batırılması ile işlem yapılabileceğinden lokal anestezi uygulaması önerilmez (67).

Hastanın batını antiseptik bir solüsyonla silinerek steril örtülerle örtülür. Günümüzde ultrasonografi eşliğinde amniyosentez yapımı tercih edilmektedir. İşlem ya transduser rehberliğinde ya da serbest el tekniği ile yapılır. Transduser rehberliğinde yapılan amniyosentezde transduser takılmış iğne rehberi ile işlem yapılmaktadır. Serbest el tekniğinde ise operatör ultrason transduserini bir eliyle tutmakta diğer elinde ise iğne bulunmaktadır (67).

Amniyosentezin fetus ve umbilikal korddan uzak, plasentanın olmadığı bir yerden yapılması tavsiye edilmektedir. Placenta perforasyonunun fetal kayıp üzerine bir etkisi bulunmamaktadır fakat kanlı amniyon sıvısı elde edilebileceğinden kaçınılması tavsiye edilmektedir. Eğer plasentadan geçilecekse kordonun plasentaya girdiği yerden uzak durulmalıdır (68).

Amniyosentez sırasında 20-22 G (Gauge) iğneler tercih edilmektedir. Daha kalın iğneler ve uterusu giriş sayısı fetal kayıp üzerinde etkilidir. Hangi teknikle olursa olsun cilt, cilt altı ve fasya darbeleri ve hızlı bir şekilde geçilir ve uterus duvarına girilir. Uterusa girildikten sonra enjektör iğneye takılır ve hafif bir negatif basınçla aspirasyon yapılır. Alınan ilk 1-2 ml'lik sıvı maternal kontaminasyonu önlemek için atılmalıdır. Daha sonra yaklaşık 20 ml sıvı alınarak steril bir biçimde kültür ve diğer laboratuvar çalışmalarının yapılacağı ortama gönderilir. Eğer işlem başarısızsa bir günde en fazla iki defa uterusu iğne ile girilmelidir. Fetal kardiyak aktivite işlemin bitiminde gösterilmelidir (67,69).

Çoğul gebeliklerde amniyosentez uygulamaları ile ilgili değişik yaklaşımlar vardır. İlk girilen keseden amniyon sıvısı alındıktan sonra kaviteye indigo karmin (1.5 ml) gibi boyalı maddeler verilir, ikinci ponksiyonda boya yoksa bunun diamaniyotik ikiz gebelik olduğu tespit edilmiş olur. Böylece iki ayrı keseden amniyon sıvısı alınmış olur. Bu yöntem günümüzde real-time ultrasonografinin iyi gözlem sağlayarak ayrı ayrı keselere giriş imkanı vermesi nedeniyle uygulanmamaktadır (64).

## AMNİYOSENTEZ KOMPLİKASYONLARI

### **Maternal komplikasyonlar:**

Ağrı, kanama ve amniyotik sıvı sızıntısı işlemden sonra akut dönemde oluşabilen komplikasyonlardır. Yapılan kontrollü çalışmalarda ağrı %12.1 oranında iken, ultrasonografi ile yapılan işlemlerde %5.8 olarak bulunmuştur (70).

Vajinal kanama ile ilgili yapılan çalışmalarda standart amniyosentezde %0.2 oranında kanama gözlenmiştir. Erken amniyosentezde bu oran %1.9 olarak saptanmıştır. Amniyotik sıvı sızıntısı erken amniyosentez olgularında daha çok görülmektedir. Yapılan çalışmalarda erken amniyosentezde bu oran %2.9-3.5 oranında iken, standart amniyosentezde %0.2-1.7 olarak bildirilmektedir (71).

### **Enfeksiyon:**

Amniyosentez uygun koşullarda yapıldığında intra-amniyotik enfeksiyon gelişme oranı çok düşüktür. Bir çalışmada 239 olguda enfeksiyon oranı %0.42 olarak bildirilmiştir (72).

### **İzoimmunizasyon:**

Amniyosentez sonrası immunizasyon oranı literatürde %1.4-3.4 olarak bildirilmektedir (73). Normal bir gebelikte ise bu oran %1.1-2.2 dir. Ayrıca amniyosentez esnasında 6 kadından birinde fetomaternal hemoraji olabilmektedir. ABO izoimmunizasyon riskini azaltmak için transplasental girişimden kaçınılması ve Rh uygunsuzluğu riski bulunan gebelere intramusküler 100-300 mikrogram anti-D immunglobulin yapılması önerilmektedir (74).

### **Fetal kayıp:**

Amniyosentezin önemli komplikasyonlarından biridir. Genel olarak kabul edilen amniyosentezin fetal kayıp oranını %1 arttırdığıdır. Spontan abortus oranı ortalama %1.5 olarak kabul edilirse, amniyosentez bu oranı ortalama %2.4'e çıkarmaktadır (74).

Bir çalışmada 2924 olgu erken ve standart amniyosentez gruplarına ayrılarak incelenmiş, erken amniyosentezde %1, standart amniyosentezde %1.2 oranında fetal kayıp bildirilmiştir. İşlemden bir hafta sonra toplam fetal kayıp oranı %0.03 bulunmuş, 5 hafta sonra ise %1.1'e ulaştığı bildirilmiştir (75).

Kanada'da yapılan bir çalışmada 3691 olgu erken ve standart amniyosentez sonrası 20. haftaya kadar takip edilmiş. Erken amniyosentez grubunda fetal kayıp oranı %2.7, standart amniyosentezde bu oran %0.5 olarak saptanmıştır. Fetal kayıpta etkili faktörlerde, amniyotik sıvı sızıntısı, vajinal kanama, operatörün olguyu zor olarak nitelendirmesi,

maternal hipertansiyon, artmış vücut kitle indeksi ve graviditenin 3'ten fazla olmasıyla fetal kaybın korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (76).

10-12 haftalık gebelerde yapılan transvajinal amniyosentez, standart amniyosentez ve koryon villus örneklemesini karşılaştıran bir çalışmada, tüm gebelik boyunca takip yapılmış ve fetal kayıp oranları sırasıyla %3.2, %0.9 ve %2.9 olarak bildirilmiştir (77).

### **Diğer komplikasyonlar:**

Amniyosentez yapılan olgularda doğum sonrası Neonetal Respiratuar Distress Sendromu (RDS) gelişebilmektedir. 695 gebede yapılan bir çalışmada standart amniyosentez sonrası %1.6, erken amniyosentez sonrası %2.1 RDS görüldüğü bildirilmiştir (78). Amniyotik sıvı volümündeki değişiklik veya kronik amniyotik sıvı sızıntısı pulmoner gelişimi bozarak solunum problemleri oluşturabilir.

Talipes ekinovarus ve kalça çıkığının amniyosentez yapılan olgularda oluşabileceğine dair yayınlar vardır. Bu olguların erken amniyosentezde daha fazla (ortalama %1.5) görüldüğü bildirilmektedir (75,76).

Günümüzde ultrasonografi eşliğinde yapılan amniyosentezler sayesinde iğne yaralanmaları çok nadir görülmektedir. Ciltte skar oluşturan lezyonlar bildirilmiştir (79).

Amniyosentez sonrası doğan bebekler okul çağına kadar gelişimleri yönünden incelenmiş mental, motor gelişim ve diğer sağlık parametrelerinde önemli bir sorun saptanmamıştır (80).

### **LABORATUVAR BAŞARISI VE DOĞRULUĞU**

Amniyotik sıvıdaki hücrelerin kültürlerinin uzun zaman alması ve pahalı olması nedeniyle sitogenetik analizler için alternatif yöntem arayışları sürmektedir. Bu alternatiflerden biri PCR metoduyla DNA analizidir. Bu yöntemle bir günde Down sendromunun tanınabileceği öne sürülmüştür (81).

Kültür başarısızlığı 2. trimesterde gelişmiş laboratuvarlarda %1 civarında verilmektedir. Gebelik haftası azaldıkça başarı oranı düşmektedir. 8-9. haftada başarısızlık oranı %30 civarındadır (82).

Yanlış tanıya neden olabilecek durumlardan olan maternal kontaminasyon %0.1 ile %0.3 oranında görülmektedir. Aspire edilen amniyotik sıvının ilk 2 ml'sini ayrı bir enjektöre çekmekle maternal hücre kontaminasyon şansı azaltılabilir. Plasental perforasyon, multiple iğne girişi, kanlı amniyon sıvısı ve zor elde edilen amniyotik sıvı maternal kontaminasyon şansını artırır (83).

Kromozom analizlerinde önemli bir sorun olan mozaisizm %0.1 oranında görülmektedir. Böyle bir durumda yeni bir amniyosentez yerine kordosentez önerilmektedir (74).

### **2.3.3.2. KORDOSENTEZ**

Umbilikal korddan fetal kan örneğinin alınmasıdır. İşlem amniyosenteze benzer bir teknikle yapılır. Fakat burada hedef fetal damarlara ulaşmak olduğundan daha zor bir girişim olarak değerlendirilir. Teknik zorluğun yanında bildirilen fetal kayıp oranları amniyosenteze göre daha yüksektir (%0.8-7.2) (53).

Kordosentez işlemi ile alınan materyal direkt fetal hücreleri içerdiğinden tanı değeri diğer yöntemlerden daha fazladır. Ayrıca alınan materyalden hücre kültürü yapılmaksızın direkt kromozom analizi yapılabilen ve, ve karyotipleme işlemi çok daha kısa sürede tamamlanabilmektedir. Oysa amniyosentezde karyotipleme 3-5 hafta kadar sürebilmektedir. Özellikle 19. gebelik haftasından sonra prenatal tanı kısa sürede sonuç alınabildiği için amniyosentez yerine kordosentez düşünülebilir. Kordosentez uygulaması prenatal tanı dışında bazı durumlarda fetal tedavide de kullanılabilir. Rh izoimmunizasyonunda aneminin kan transfüzyonu ile tedavisi buna örnektir (53).

### **2.3.3.3. KORYON VİLLUS ÖRNEKLEMESİ (CVS)**

CVS, bir iğne ya da katater yardımıyla plasental dokudan örnek alınması işlemidir. Fetusa direkt müdahale edilmemesi, fetal zarlara zarar verilmemesi ve DNA çalışmaları için fazla miktarda materyal elde edilebilmesi açısından tercih edilmektedir. Yöntemin dezavantajları ise, amniyosenteze göre teknik olarak daha zor olması, elde edilen hücrelerin direkt fetal hücreler olmaması ve sitogenetik incelemede yalancı mozaisizm gibi durumların daha sık görülmesidir (53).

Başlangıçta görüntüleme eksikliği nedeniyle transvajinal yolla uygulanan CVS görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile daha çok transabdominal olarak uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde işlem sırasında hangi yol kullanılırsa kullanılsın devamlı olarak ultrasonografik görüntüleme rutin olarak yapılmaktadır. CVS'nin transservikal ve transabdominal uygulamalarındaki fetal kayıp oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda çok farklı rakamlar bildirilmesine rağmen genel değerlendirmede iki yöntemin fetal kayıplar açısından pek farklı olmadığı söylenebilir (53).

10. gebelik haftasından önce yapılan koryon villus biyopsisi uygulamalarından sonra fetal ekstremitte anomalilerinin 10-20 kat daha sıklıkta görülmesi yönetime karşı endişe doğmasına neden olmuştur. Bu anomalilerin oluşumunda muhtemel mekanizmalar ekstremitelerde perfüzyon azalması, vazoaaktif bazı maddelerin salgılanması, emboli oluşumu ve direkt travmatik etki düşünülebilir. Daha sonra yapılan çalışmalarda 11. ve daha sonraki haftalarda yapılan CVS sonucu görülen eksteremite defektlerinin oranının beklenen düzeylerde olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle koryon villus biyopsisinin 11. gebelik haftasından sonra ve deneyimli obstetrisyenler tarafından yapılmasının uygun olacağı söylenebilir (53).

#### **2.3.3.4. ÇÖLOSENTEZ**

Çölosentez ekzoçöломik (koryonik) boşluktan sıvı örneği alınmasıdır. En iyi olarak 6-10. gebelik haftalarında genetik materyal alınabilir. Çölosentez ile erken amniyosentez arasında tercih yapmak oldukça zordur. Ancak çölosentezle abortus riski %5-6'ya kadar tırmanmaktadır (84).

#### **2.3.3.5. FETAL DOKU ÖRNEKLEMELERİ**

Prenatal tanı amaçlı başta deri, karaciğer, kas, beyin, böbrek ve akciğer olmak üzere tüm dokulardan gereksinim olduğu takdirde örnekleme yapılabilir. Deri biyopsilerinin özellikle 22. haftadan sonra yapılması önerilmektedir (67).

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, Ocak 2002 ile Mart 2004 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve çeşitli endikasyonlar nedeniyle amniyosentez işlemi yapılan 447 olgu dahil edilmiştir. Çalışma grubunda bulunan olgulardan 12 olguda amniyotik hücrelerin üretilmemesi nedeniyle bu hastalara yeni amniyosentez veya kordosentez önerilmiştir. Olgulardan hiçbiri yeni amniyosentezi kabul etmemiş, kordosentez işlemini kabul eden 1 hastaya ise kordosentez yapılmıştır.

Amniyosentez endikasyonları olarak, anne yaşı 35 ve üzerinde olanlar, ultrasonografide fetal anomali tespit edilenler, 15-22. gebelik haftalarında yapılan üçlü tarama testinde Down sendromu riski 1/250 ve üzerinde olanlar ile yine üçlü tarama testinde Trizomi-18 ve NTD riski olanlar, önceki gebeliklerinde kromozom anomalisi ve/veya açıklanamayan ölü doğum, fetal anomali öyküsü olanlar ile ileri derecede maternal anksiyetesi olan gebeler çalışma kapsamına alınmıştır. Kliniğimizde ikiz gebeliği saptanan ve amniyosentez yapılan 6 olgu çalışmaya dahil edilmemiştir. Amniyosentez işlemi yapılan gebelerin hiçbirisinde gebelik sonuçlarını komplike edebilecek daha önceden bilinen kronik bir hastalık tespit edilmemiştir.

Üçlü tarama testi yapılacak olgulara test ile ilgili bilgi verildi. 15 ile 22. gebelik haftasındaki gebelerden 10 ml kan alınarak, aynı gün ultrasonografide BPD (Biparietal Diameter) ölçümü yapılarak Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına gönderildi. Serumları ayrıştırıldıktan sonra AFP,  $\beta$ -HCG, uE3 seviyelerini belirlemek için İmmulite 2000 kiti kullanılmıştır. Üç serum markerının konsantrasyonları Prisca adlı bilgisayar programına yüklenmiş ve bu değerler aynı gebelik haftasındaki hastalar için uygun MoM (Multiple of Median) değerlerine dönüştürülmüştür. Bilgisayar programı bu 3 hormon değerinin yanında hastanın yaşı, gebelik haftası, kilosu, önceki gebeliklerinde nöral tüp defekti öyküsü, ikiz gebelik durumu, diabetes mellitus ve sigara içip içmeme durumunu değerlendirerek bir risk oranı vermiştir. Sonuçta Down sendromu için 1/250, Trizomi-18 için 1/500, NTD için 1/200 cut off değeri ve daha üzerindeki oranlar üçlü tarama testinde pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Amniyosentez yapılmadan önce aile ile detaylı bir görüşme yapıldı. Gebelerin meslek durumu, eğitim seviyeleri, sosyo-ekonomik düzeyleri belirlendi. Akrabalık öyküsü,

ailelerde kromozomal anomalili kişi veya doğumlar ya da gebelik terminasyonu, ölü doğum, motor ve mental retardasyonu olan kişiler olup olmadığı sorgulandı. Aileye işlemin neden gerekli olduğu, işlem ile ilgili olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve işlemin riskleri ayrıntılı olarak anlatıldı. Gebelere işleme bağılı olarak oluşabilen %0.5-1 oranında abortus riskinin olduğu belirtildi ve iki eşin işleme izin verdiğiine dair imzaları alındı. Gebelere, işlem esnasında amniyon sıvısı almada başarısızlık, alınan amniyon sıvısının kültürde ürememe gibi nedenlerden dolayı her zaman kesin sonuç elde edilemeyebileceğı konusunda da bilgi verildi.

Amniyosentez komplikasyonlarını öğrenerek uygulamayı kabul eden 447 olguya gebeliklerinin 16 ile 24. haftaları arasında amniyosentez uygulandı. Girişim öncesi her fetus ultrasonografide detaylı olarak incelendi ve saptanan anomali tipleri değerlendirildi. Plasentanın yeri, amniyon sıvısı miktarı, girişimin yapılacağı nokta, fetusun girişim noktasına uzaklığı ve pozisyonu önceden değerlendirildi. Amniyosentez işlemine başlamadan önce steril setler hazırlandı. Bu setler içinde steril gazlı bez, iki adet 10 ml'lik steril enjektör, 20 Gauge 15 cm'lik spinal iğne ve steril örtü bulunmaktaydı. İşlemin yapılacağı karın bölgesi povidon iyot ile yıkandıktan sonra ultrasonografi eşliğinde, serbest el tekniğı ile, steril şartlarda, spinal iğne kullanılarak, mümkün olduğunca plasentadan geçilmemeye dikkat edilerek transabdominal olarak amniyosentez yapıldı. İki adet 10 ml'lik enjektör ile sitogenetik analiz için gebelik haftasına 1 ml olacak miktarda amniyon sıvısı alındı. İşlem sonrasında ultrasonografi ile fetal kalp hareketi kontrol edildi. Rh uygunsuzluğu riski bulunan gebelere 300 mikrogram anti-Rh IgG yapıldı.

Amniyosentez işleminin sonrası elde edilen amniyon sıvılarından, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı'na bağılı Genetik Laboratuvarında standart yöntemlerle uzun süreli hücre kültürleri kuruldu. Amniyon sıvılarının santrifüj edilmesinden sonra elde edilen hücre kümeleri Chang ve Bio AMF-II besiyerleri kullanılarak kültür kaplarına aktarılmış ve 37°C de inkübasyona bırakılmıştır. Kùltürler yeterli hücre çoğalması ve mitotik aktivite gösterdiklerinde, colcemid solüsyonu eklenerek hücreler metafaz safhasında durdurulmuştur. Mekanik ve enzimatik yöntemlerle kültür kabından alınan hücrelerden standart yöntemlerle kromozom preparatları hazırlanmıştır. Preparatlar Seabright'ın modifiye GTG-bantlama tekniğı kullanılarak bantlanmıştır. X1000 büyütmede incelenen preparatlarda gözlenen sayısal ve yapısal kromozom düzensizlikleri ISCN 1995'e göre değerlendirilmiştir. Karyotip sonuçları 15 ile 21 gün arasında alınmıştır.

Sonuçları normal olan gebeler doğuma kadar rutin kontrollere çağırıldı. Patolojik karyotip sonucu olan, yaşamla bağdaşmayacak kromozom anomalisi ve ultrasonografide multiple anomali saptanan gebelikler ailenin isteği ve Kadın Doğum Kliniğimizin konseyi kararıyla sonlandırılmıştır.

Elde edilen sonuçlar Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Amniyosentez yapılan olgular anne yaşı yönünden değerlendirildiğinde; girişim yapılan gebelerin en küçüğü 17, en büyüğü 45 yaşında idi (ortalama  $32.74 \pm 6.66$ ). Amniyosentez yapılan olguların 75'ini (%16.77) nulliparlar oluşturuyordu. Amniyosentezlerin %89.70'i 16 ile 22. gebelik haftalarında uygulandı (ortalama  $18.65 \pm 2.10$ ). Tablo III'te amniyosentez yapılan olguların yaş gruplarına göre dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo III: Amniyosentez yapılan olguların (n: 447) yaş gruplarına göre dağılımı.**

Yaş Grubu	n:447	%
15-19	15	3.35
20-24	56	12.52
25-29	68	15.21
30-34	79	17.67
35-39	169	37.80
40 ve üzeri	60	13.42

Amniyosentez yapılan olgularımızın 229'u (%51.23) 35 yaş ve üzerinde idi. 35 yaşının altında ise toplam 218 (%48.76) olgu bulunmaktaydı.

Tablo IV'te amniyosentezlerin yapıldığı gebelik haftaları ve olgu sayıları görülmektedir. Amniyosentez yapılan olgularımızın 401'i (%89.70) 16 ile 22. gebelik haftası arasında bulunmaktaydı.

**Tablo IV: Amniyosentez yapılan olguların (n:447) gebelik haftalarına göre dağılımı.**

Gebelik Haftası	n:447	%
16-17	143	31.99
18-19	172	38.47
20-21	86	19.23
22-23	46	10.29

Amniyosentez yapılan olgularda endikasyonların dağılımı Tablo V'te gösterilmiştir. Bu endikasyonlar içinde en büyük grubu ileri anne yaşı oluşturmuştur. Kromozom anomalisi tespit edilen 29 olgudan 10'u (%34.48) 35 yaş ve üzerinde, 19'u (%65.51) ise 35 yaşının altında idi.

**Tablo V: Amniyosentez uygulanan olgularda (n:447) endikasyonların dağılımı.**

<u>Endikasyon</u>	<u>n:447</u>	<u>%</u>
İleri anne yaşı	229	51.23
TT'de Down sendromu riski	107	23.93
TT'de NTD riski	11	2.46
TT'de Trizomi-18 riski	9	2.01
USG'de fetal anomali tespiti	30	6.71
Down sendromlu çocuk öyküsü	14	3.13
NTD saptanan çocuk öyküsü	6	1.34
Trizomi-18 saptanan çocuk öyküsü	3	0.67
Fetal anomalili çocuk öyküsü	14	3.13
Habituel abortus öyküsü	3	0.67
İleri maternal anksiyete	21	4.69

TT: Triple test (üçlü tarama testi)

NTD: Nöral Tüp Defekti

USG: Ultrasonografi

Bu endikasyonlar içinde 35 yaş ve üzerinde olan 229 olgudan 64'ünde (%27.94) başka bir risk faktörü bulunmamaktaydı. İleri yaşa eşlik eden, üçlü tarama testinde risk saptanan olgular dahil diğer risk faktörleri bulunan ileri yaş olgu sayısı ise 165 (%72.05) idi. Üçlü tarama testinde Down sendromu, Trizomi-18 ve NTD riski olan 35 yaşının altındaki olgu sayısı ise 127 (28.41) idi.

İleri anne yaşı endikasyonu nedeni ile amniyosentez yapılan olgulara eşlik eden diğer risk faktörleri Tablo VI'da gösterilmiştir.

**Tablo VI: İleri anne yaşı endikasyonu olan olgulara eşlik eden diğer risk faktörlerinin dağılımı.**

<u>Eşlik eden risk faktörü</u>	<u>n:165</u>	<u>%</u>
TT'de Down sendromu riski	139	84.24
TT'de NTD riski	8	4.84
TT'de Trizomi-18 riski	4	2.42
Down sendromlu çocuk öyküsü	4	2.42
Anomalili çocuk öyküsü	6	3.63
USG'de fetal anomali tespiti	3	1.81
Habituel abortus	1	0.60

35 yaş ve üzerinde olan 229 olgudan 169 (%73.79) olguya üçlü tarama testi yapılmıştır. Bu olgulardan 151'inde (169 olgunun %89.34'ü) üçlü tarama testinde risk saptanırken, 18'inde (169 olgunun %10.65'i) üçlü tarama testinde risk saptanmamıştır. Üçlü tarama testinde risk saptanan 151 ileri yaş olgumuzun 8'inde (%5.29) kromozom anomalisi saptanmıştır.

Olgularımızın toplam 18'inde (%4.02) Down sendromlu çocuk öyküsü mevcuttu. Bunlardan 17'sinde fetal karyotip belirlenmiş ve 2 (%11.76) olguda kromozom anomalisi saptanmıştır. Bunlardan biri 46XY/47XYY (mozaik), diğeri ise 46XY inv(8)(q13;q24) idi. Olgulardan 1'inde ise amnion kültüründe üreme olmamıştır. Bu olgumuz yeni amniyosentez veya kordosentezi kabul etmemiştir. Üreme olmayan 1 olgu kliniğimizde miadında doğum yapmış ve bebekte anomali saptanmamıştır.

Amniyosentez yapılan olgularda saptanan anormal ultrasonografi bulguları Tablo VII'de gösterilmiştir.

**Tablo VII: Amniyosentez yapılan olgularda saptanan anormal USG bulguları.**

<u>USG Bulgusu</u>	<u>Olgu sayısı (n:33)</u>	<u>Karyotip Sonucu</u>
Koroid pleksus kisti	8	Karyotip normal
Koroid pleksus kisti+Hidrocefali	1	47XX,+18
Fetal toraksta kist	1	Karyotip normal
Pes ekinovarus+Polihidramniyos	1	47XY,+18
Omfalosele	2	Karyotip normal
Omfalosele+Kistik higroma+Diyafragma hernisi	1	Karyotip normal
Duodenal atrezi+Polihidramniyos	1	47XY,+21
Polihidramniyos	4	1 Olgu 47XX,+18
Mikrocefali	1	Karyotip normal
Hidrops fetalis	5	Karyotip normal
FL Kısalığı	4	Karyotip normal
İUGG	1	Karyotip normal
Perikardiyal effüzyon	1	Üreme olmadı
Multiple fetal anomali	2	Karyotip normal

FL: Femur uzunluğu

İUGG: İntrauterin gelişme geriliği

Olgularımızın 33'ünde (%7.38) ultrasonografide anomali saptanmıştır. Bu olguların 4'ünde (12.12) kromozom anomalisi tespit edilmiştir.

Ultrasonografide koroid pleksus kisti saptanan olguların hepsinde karyotip normal olarak bulunmuştur. Olgulardan biri amniyosentezden 2 gün sonra erken membran rüptürü gelişerek buna bağlı abort yapmıştır. Diğer 7 olgu ise ultrasonografi kontrollerine çağrılmıştır. Bunlardan 5'i ultrasonografi kontrollerine gelmiş ve koroid pleksus kistinin kaybolduğu gözlenmiştir. 2 olgu ise kontrollere gelmemiştir. Kontrollere gelmeyen olguların sağlıklı bebek doğurdukları öğrenilmiştir.

Koroid pleksus kisti ve hidrosefali saptanan 1 olgunun amnion kültüründe üreme olmadığı tespit edilmiştir. Yeni amniyosentez veya kordosentez önerilen hasta kordosentezi kabul etmiş ve karyotip sonucu 47XX,+18 olarak gelmiştir. Bu olgunun gebeliği 24. haftada ailenin onayı ile balon traksiyonu ve oksitosin indüksiyonu uygulanarak sonlandırılmıştır.

Fetal toraksta kist saptanan 1 olgunun karyotip sonucu normal olarak gelmiştir. Sağ hemitoraksta yaklaşık 4 cm'lik kist saptanan bu olgu ultrasonografi kontrollerine çağırılmıştır. Kontrollere gelmeyen olgunun amniyosentezden 1 hafta sonra 24. haftada abort yaptığı öğrenilmiştir.

Pes ekinovarus ve polihidramniyos saptanan 1 olgunun karyotip sonucu 47XY,+18 olarak gelmiştir. Bu olgunun gebeliği 23. haftada ailenin onayı ile balon traksiyonu ve oksitosin indüksiyonu uygulanarak sonlandırılmıştır.

Omfalosele saptanan 2 olgunun karyotip sonuçları normal olarak gelmiştir. Gebeliklerinin devamını isteyen bu 2 olguda kontrollere çağırılmıştır. 1 olgunun 28 haftada inutero ex olduğu saptanarak doğumu yaptırılmıştır. Diğer 1 olgunun ise 38. haftada sezaryen ile doğumu gerçekleştirilmiş ve Çocuk Cerrahisi Kliniğine yatırılmıştır. Postpartum her 2 olguda da omfalosele doğrulanmıştır. Çocuk cerrahisi tarafından opere edilen yenidoğanın operasyondan 2 gün sonra ex olduğu öğrenilmiştir.

Omfalosele, kistik higroma ve diyafragma hernisi saptanan 1 olguda karyotip normal olarak gelmiştir. Gebeliğinin devamını isteyen bu olgu 27. haftada erken membran rüptürü nedeniyle başvurmuştur. Oksitosin indüksiyonu uygulanan bu olguda fetus travay esnasında ex olmuştur. 800 gr erkek çocuğu olarak doğan bu fetusta doğum sonrası omfalosele ve kistik higroma doğrulanmıştır. Aileye otopsi önerilmiş fakat aile otopsiyi kabul etmemiştir.

Duodenal atrezi ve polihidramniyos saptanan 1 olgunun karyotip sonucu 47XY,+21 olarak gelmiştir. Amniyosentez işlemi 24. haftada yapılan olgunun sonucu 27. haftada çıkmıştır. Gebeliğinin devamını isteyen hasta 33. haftada erken doğum eylemi nedeniyle kliniğimize başvurmuş ve aynı haftada 2300 gr olarak doğumu gerçekleştirmiştir. Doğum sonrası yenidoğan servisinde takip edilen bebeğin fizik muayenesinin Down sendromu ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Bebeğin doğumdan sonra kalp ve bağırsak operasyonu

geçirdiği ve 1 ay sonra ex olduğu öğrenilmiştir. Doğumdan sonra bebeğin periferik kanından yapılan karyotip sonucuda 47XY,+21 olarak gelmiştir.

Polihidramniyos saptanan 4 olgunun 3'ünde karyotip normal, 1 olguda ise karyotip 47XX,+18 olarak gelmiştir. Bu olgunun gebeliği 24. haftada ailenin isteği ile balon traksiyonu ve oksitosin indüksiyonu uygulanarak sonlandırılmıştır. Diğer 3 olgudan 1'inde amniyon sızıntısı olmuş ve 21. haftada abort yapmıştır. 2 olgu ise ultrasonografi kontrollerine çağırılmıştır. Kontrollere gelen 1 olguda 30. haftada erken doğum tehdidi gelişmiştir. Amniyon dekompresyonu yapılan bu olgu 32. haftada 1900 gr erkek çocuğu doğurmuştur. Yenidoğan takibine alınan bebekte fetal anomali saptanmamıştır. Kontrollere gelmeyen 1 olgunun ise başka bir merkezde erken doğum eylemi gelişerek 30. haftada doğurduğu öğrenilmiştir. Aileden alınan bilgiye göre bebekte fetal anomali saptanmamıştır.

Mikrosefali saptanan bir olguda karyotip sonucu normal olarak gelmiştir. Etyolojide herhangi bir faktör saptanamayan olgu kontrollere çağırılmıştır. Kontrollere gelmeyen hastanın 39. haftada sağlıklı bir bebek doğurduğu öğrenilmiştir.

Hidrops fetalis saptanan 5 olguda da karyotip normal olarak gelmiştir. Bir olguda etyolojide etkilenmiş Rh uygunsuzluğu tespit edilmiştir. 28. haftada kordosentez ile kan transfüzyonu yapılan bu olgu kordosentezden 1 hafta sonra inutero ex olmuştur. Diğer 4 olguda da etyolojide herhangi bir faktör saptanamamıştır. Bunların 4'ünün de ilerleyen haftalarda inutero ex olduğu tespit edilmiştir.

FL kısalığı saptanan 4 olguda da karyotip normal olarak gelmiştir. Kontrollere çağırılan olgulardan 1'i kliniğimizde 38. haftada sağlıklı bir bebek doğurmuş ve fetal anomali saptanmamıştır. Kontrollere gelmeyen hastalardan 2'sinin ise 38. ve 39. haftada başka merkezlerde sağlıklı bebek doğurdukları öğrenilmiştir. Diğer 1 olgu aranmış fakat ulaşılamamıştır.

İUGG saptanan 1 olguda karyotip normal olarak gelmiştir. Kontrollere çağırılan olgu amniyosentezden 4 hafta sonra bebek hareketlerinde azalma nedeniyle başvurmuştur. Yapılan incelemede fetusun inutero ex olduğu saptanmıştır.

Perikardiyal effüzyon saptanan 1 olguda amniyon kültüründe üreme olmadığı saptanmıştır. Yeni amniyosentez veya kordosentez önerilen hasta bunu kabul etmemiş ve

kontrollere gelmemiştir. Amniyosentezden 4 hafta sonra başka bir merkezde inutero ex fetus olduğu saptanan olgunun gebeliğinin sonlandığı öğrenilmiştir.

Multiple fetal anomali saptanan 2 olguda da karyotip normal olarak gelmiştir. Değişik derecelerde anomaliler olan bu fetuslarda hidrops fetalis, IUGG, plevral ve perikardiyal effüzyon, diyafragma hernisi, hidrosefali mevcuttu. Her 2 olgunun da gebeliği ailenin isteği ile amniyosentez sonuçları çıktıktan sonra balon traksiyonu ve oksitosin indüksiyonu uygulanarak sonlandırılmıştır.

Tablo VIII ve IX'da amniyosentez ile saptanan kromozom anomalileri, olgu yaşı, amniyosentez haftası ve endikasyonların dağılımı görülmektedir.

Amniyosentezle elde edilen sayısal kromozom anomali sonuçları Tablo VIII'de gösterilmiştir.

**Tablo VIII: Amniyosentez yapılan olgularda saptanan sayısal kromozom anomali sonuçları.**

<u>Anne yaşı</u>	<u>AS haftası</u>	<u>AS endikasyonu</u>	<u>Karyotip sonucu</u>
43	16	İleri anne yaşı	47XY,+21
41	21	İleri anne yaşı	47XX,+21
43	18	İleri anne yaşı	47XX,+21
45	23	İleri anne yaşı	47XX,+21
28	19	TT'de Down sendromu riski	47XY,+21
29	20	TT'de Down sendromu riski	47XX,+21
20	23	USG'de duodenal atrezi+Polihidramniyos	47XY,+21
23	23	USG'de polihidramniyos	47XX,+18
25	23	USG'de pes ekinovarus+Polihidramniyos	47XY,+18
42	16	İleri anne yaşı	47XX,+13
20	20	TT'de Trizomi-18 riski	69XXX
17	18	TT'de Trizomi-18 riski	69XXX
25	18	TT'de Trizomi-18 riski	69XXX
26	18	Down sendromlu çocuk öyküsü	46XY/47XYY(Mozaik)

AS: Amniyosentez

Amniyosentezle elde edilen yapısal kromozom anomali sonuçları Tablo IX'da gösterilmiştir.

**TabloIX: Amniyosentez yapılan olgularda saptanan yapısal kromozom anomali sonuçları.**

Anne yaşı	AS haftası	AS endikasyonu	Karyotip sonucu
40	19	İleri anne yaşı	46XY t(1p;9p)
23	19	TT'de Down sendromu riski	46XX t(2;4)(q31;q35)
21	18	NTD'li çocuk öyküsü	46XY t(5;9)(q35;q22)
34	18	TT'de Down sendromu riski	46XX t(5;7)(q35;p15)
19	19	TT'de Down sendromu riski	45XX t(13q;14q)
26	21	TT'de NTD riski	46XX inv(9qh)
21	24	TT'de Down sendromu riski	46XY inv(9qh)
19	18	TT'de Down sendromu riski	46XX inv(9qh)
35	18	İleri anne yaşı+TT'de NTD riski	46XY inv(9qh)
41	19	İleri anne yaşı	46XY inv(9qh)
37	18	İleri anne yaşı	46XX inv(9qh)
27	20	TT'de Down sendromu riski	46XX per inv18
23	16	Down sendromlu çocuk öyküsü	46XY inv(8)(q13;q24)
31	22	Maternal anksiyete	46XY per inv(Y)

t: Translokasyon

inv: İnversiyon

Amniyosentez yapılan 447 olgudan 12'sinde (%2.68) amniyon kültüründe üreme elde edilememiştir. Bu olgulara yeni amniyosentez veya kordosentez önerilmiş, sadece 1 olgu kordosentezi kabul etmiş, 11 olgu ise yeni girişimi kabul etmemiştir. Ailenin onayı alınarak, ileri anne yaşı, ultrasonografide koroid pleksus kisti ve hidrosefali endikasyonu ile kordosentez yapılan bu olgunun karyotip sonucu, 47XX,+18 olarak saptanmıştır. Böylece 447 olgunun prenatal dönemde 436'sının (%97.53) karyotip sonucu belirlenmiştir. Karyotip sonucu belirlenen 436 olguda prenatal dönemde toplam 29 kromozom anomalisi tespit edilmiştir (%6.65). Bunlardan 15'i sayısal kromozom anomalisi (karyotip sonucu belirlenen olguların %3.44'ü), 14'ü ise yapısal kromozom anomalisi (karyotip sonucu

belirlenen olguların %3.21'i) idi. Yapısal kromozom anomalilerinin 5'i translokasyon, 9'u ise inversiyon şeklinde idi.

Amniyosentez yapılan ve karyotip sonucu belirlenen 436 olguda 7 tane (%1.60) Down sendromu, 3 tane (%0.68) Trizmi-18, 1 tane (%0.22) Trizomi-13, 3 tane (%0.68) triploidi, 1 tane (%0.22) mozaik, 5 tane (%1.14) translokasyon, 9 tane de (%2.06) inversiyon tipi kromozom anomalisi saptandı.

Sayısal kromozom anomalisi olan ve aynı zamanda USG'de anomali saptanan 4 olgudan 3'ünün gebeliği ailenin onayı ile daha önce de bahsettiğimiz gibi, sonlandırıldı. Diğer 1 olgu ise (karyotip sonucu 47XY,+21) yine daha önce bahsettiğimiz gibi gebeliğinin sonlandırılmasını istemeyip 33. haftada erken doğum işlemi nedeniyle başvurmuş ve doğurmuştur.

İleri anne yaşı nedeniyle amniyosentez yapılan ve karyotip sonucu 47XY,+21 (Down sendromu) olarak saptanan 1 olgu gebeliğinin sonlandırılmasını istememiştir. Kliniğimize kontrole gelmeyen olgunun 39. haftada inutero ex fetus olduğu ve başka bir merkezde doğurduğu öğrenildi. Down sendromlu çocuk öyküsü nedeniyle amniosentez yapılan ve karyotip sonucu 46XY/47XYY (mozaik) saptanan olgunun 40. haftada başka bir merkezde doğurduğu ve bebeğin sağlıklı olduğu öğrenildi.

Sayısal kromozom anomalisi saptanan diğer olguların hepsi (9 olgu) ailelerin onayı alınarak 18 ile 25. haftalar arasında, gebelikleri balon traksiyonu ve oksitosin indüksiyonu uygulanarak sonlandırılmıştır.

Yapısal kromozom anomalisi saptanan 14 olgudan 10'u kliniğimizde miadında doğum yaptılar ve bebeklerde herhangi bir anomali saptanmadı. Diğer 4 olgunun ise başka merkezlerde doğum yaptığı ve bebeklerin sağlıklı olduğu öğrenildi. Translokasyonlardan 3'ünün paternal kaynaklı olduğu, 1'inin ise maternal kaynaklı olduğu tespit edildi. Diğer translokasyon olgusunda ise anne ve babada kromozom anomalisi saptanmayarak de novo oluştuğu düşünüldü. Translokasyonların tamamı dengeli translokasyon şeklindeydi.

Olgularımızdan 35 yaşının altında olan toplam 218 olgudan 8'inde amniyon kültüründe üreme elde edilemedi. Bunlardan hiçbiri yeni girişimi kabul etmedi. Böylece 210 olguda prenatal dönemde karyotip saptandı. Bunlardan 19'unda (karyotip sonucu belirlenen 210 olgunun %9.04'ü) kromozom anomalisi saptanmıştır.

Amniyosentez yapılan olgularda, 35 yaşının altında olan ve üçlü tarama testi yapılarak risk saptanan olgu sayısı 127 (%28.41) idi. Bunlardan 107 (%84.25) olguda Down sendromu riski, 11 (%8.66) olguda NTD riski ve 9 (%7.08) olguda ise Trizomi-18 riski saptandı. Üçlü tarama testinde risk saptanan bu 127 olgudan 122 olgunun prenatal dönemde karyotip sonucu belirlendi, toplam 12 tane (%9.83) anormal karyotip tespit edildi. Bunlardan 5 tanesi (karyotip sonucu belirlenen 122 olgunun %4.09'u) sayısal kromozom anomalisi, 7 tanesi (karyotip sonucu belirlenen 122 olgunun %5.73'ü) yapısal kromozom anomalisi idi. Üçlü tarama testinde Down sendromu riski saptanan 107 olgunun 102'sinde karyotip sonucu belirlendi, bunlardan 2'sinde (karyotip sonucu belirlenen 102 olgunun %1.96'sı) kromozom analizi sonucunda Down sendromu tespit edildi, 6 olguda ise (karyotip sonucu belirlenen 102 olgunun %5.88'i) yapısal kromozom anomalisi mevcuttu. Üçlü tarama testinde Trizomi-18 riski saptanan 9 olgunun tamamında karyotip sonucu belirlendi bunların 3'ünde karyotip sonucu 69XXX olarak saptandı. NTD riski saptanan 11 olgunun ise yine tamamında karyotip sonucu belirlendi bunların birinde kromozom anomalisi saptandı, bu olgunun da karyotipi 46XX, inv(9qh) idi.

35 yaş ve üzerinde olan toplam 229 olgudan 4'ünde amniyon kültüründe üreme elde edilemedi. Bunlardan 1 olguya kordosentez yapıldı, diğer 3 olgu ise yeni girişimi kabul etmedi. Böylece 226 olguda prenatal dönemde karyotip saptandı. Bunlardan 10'unda (karyotip sonucu belirlenen 226 olgunun %4.42'si) kromozom anomalisi saptanmıştır. Down sendromu saptanan olgu sayısı 4 (%1.76), Trizomi-13 saptanan olgu sayısı 1 (0.44), Trizomi-18 saptanan olgu sayısı 1 (%0.44), yapısal kromozom anomalisi saptanan olgu sayısı ise 4 (%1.76) idi.

Maternal anksiyete nedeniyle amniyosentez yapılan 21 (%4.69) olgunun tamamında prenatal dönemde karyotip belirlendi, 1 olguda kromozom anomalisi saptandı, bu olgunun da karyotip sonucu yapısal kromozom anomalisi [46XY per inv (Y)] idi. Maternal anksiyetesi olan olguların 15'i (%71.42) yüksek okul, 4'ü (%19.04) lise, 2'si (%9.52) ise ilkokul mezunu idi. Bu olguların hiç birinde kromozom anomalisi açısından risk faktörü yoktu.

Olgularımıza (n:447) 447 amniyosentez ve 1 kordosentez işlemi uygulandı. Olgularımızda girişim tekniği ve hücre kültürü başarısı ile elde edilen sonuçlar Tablo X'da gösterilmiştir.

**TabloX: Amniyosentez olgularında elde edilen sonuçlar.**

	n	Başarılı		Başarısız	
		n	%	n	%
Olgu	447	443	99.10	4	0.89
Yeterli amniyon sıvısı	447	441	98.65	6	1.34
Hücre kültürü	447	435	97.31	12	2.68
Transamniyotik girişim	390	387	99.23	3	0.76
Transplental girişim	57	53	92.98	4	7.01
Kordosentez	1	1	100	0	0

Girişim yapılan 443 olgudan yeterli amniyon sıvısı alınırken, 4 olguda oligohidramniyos nedeniyle alınan amniyon sıvısı yetersiz bulunmuş ve bunların 4'ünde de hücre kültürü elde edilememiştir. Bu olgular yeni girişimi kabul etmemiştir. Yetersiz amniyon sıvısı alınan 2 olguda ise amniyon kültüründe üreme elde edilmiştir.

Amniyosentez yapılan 447 olgudan 12'sinde (%2.68) kültürde üreme elde edilememiştir. Bunlardan birine kordosentez yapılmış ve karyotip sonucu 47XX,+18 olarak gelmiştir, 11 olgu ise yeni girişimi kabul etmemiştir. Kültürde ürememe nedeni, laboratuvar tarafından 4 (%33.33) olguda yetersiz amniyon sıvısı, 5 (%41.66) olguda renkli amniyon sıvısı ve 3 (%25) olguda ise kontaminasyon olarak bildirilmiştir.

Olguların %94.63'ünde (n:423) amniyon sıvısı berrak alınırken, %5.36'sında (n:24) renkli amniyon sıvısı elde edilmiştir. Bunlardan 16'sı kanlı, 8'i kahverengi renkte idi. Kanlı olanların 2'sinde ve kahverengi olanların 6'sında ultrasonografide fetal anomali mevcut idi. Ayrıca kromozom anomalisi saptanan olgulardan 2'sinde amniyon sıvısı kahverengi renkte idi. Renkli amniyon sıvılarında %8.33 oranında kromozom anomalisi saptadık.

Olgularımızın 390'ına (%87.24) transamniyotik, 57'sine (%12.75) ise anterior plasenta yerleşimi nedeniyle transplental girişim yapılmıştır. Transplental girişimde plasentanın periferik kısmından geçmeye özen gösterilmiştir. Transamniyotik girişim yapılan 3 olguda ve transplental girişim yapılan 4 olguda ilk girişimde başarısız olunmuş, tekrar yapılan ikinci girişimde başarılı olunmuştur. Tüm olgularımızda işleme bağlı oluşan toplam 5 abortun 4'ü (390 olgunun %1.02'si) transamniyotik girişimde

oluşurken, 1'i (57 olgunun %1.75'i) transplasental girişimde oluşmuştur. Her iki girişim şekli arasında fetal morbidite ve fetal kayıp açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Amniyosentez yapılan olgular gelişebilecek komplikasyonlar açısından en az 21 gün boyunca takibe alındı. Amniyosentez sonrası gelişen komplikasyonlar Tablo XI'de gösterilmiştir.

**Tablo XI: Amniyosentez yapılan olgularda gelişen komplikasyonlar.**

<u>Komplikasyon</u>	<u>Olgu sayısı (n:34)</u>	<u>% (n:447)</u>
Kramp	10	2.23
Vajinal kanama	2	0.44
Amniyon sıvı sızıntısı	4	0.89
Ağrı	12	2.68
Erken membran rüptürü	1	0.22
Abort	5	1.11

Olgularımızda işleme bağlı oluşan toplam fetal kayıp sayısı 5 (%1.11) idi. Bunlardan 3 tanesi aynı zamanda ultrasonografide fetal anomali saptanan fakat karyotip sonucu normal olan olgulardı. Bu 3 olgudan 1'i amniyon sıvı sızıntısı, 1'i erken membran rüptürü nedeniyle diğeri ise spontan olarak abort olmuştur. Abort olan diğeri 2 olgunun da karyotip sonucu normal idi. Bunlardan 1'i amniyotik sıvı sızıntısı sonrası, 1'i de kramp ve vajinal kanama sonrası abort olmuştur.

Amniyosentez sonrası ağrı tarifleyen toplam 12 olgumuzda herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Çalışmamızda, amniyosentez yaptığımız olguların daha çok yüksek okul eğitimi görmüş anne adayları olduğunu tespit ettik. Anne adaylarının 172'si (%38.47) üniversite mezunu, 159'u (%35.57) lise ve ortaokul mezunu, 116'sı (%25.95) ilkokul mezunu idi.

Çalışmamızda amniyosentezi kabul eden olguların %75'i yapılan işlemin acı vereceği, fetüse zarar verileceği ve düşüğe neden olabileceği gibi nedenlerden dolayı endişe duyduklarını belirtmişlerdir. Çalışmaya katılan anne adaylarının patolojik sonuç

çıkıldığı taktirde %92'si medikal abortus yapmak istediklerini, %6'sı kararsız olduğunu ve %2'si gebeliğinin devamını istediklerini belirtmişlerdir.

Amniyosentez yapılan olgularımızdan 8'i (%1.78) işlemden sonra pişmanlık duyduklarını belirttiler. Bunların tamamı amniyosentez sonrası değişik komplikasyonlar gelişen olgulardı.



## 5. TARTIŞMA

Günümüzde yeni teknolojilerin kullanıma girmesi ile prenatal tanı yöntemlerinde belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle anne olma yaşının ileri yaşlara kayması sonucu kromozomal bozuklukların sıklığı artmış, bu olgulara tanı konulması amacıyla amniyosentez daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Ancak kromozom anomalili bebeklerin, özellikle de Down sendromlu bebeklerin %20'si 35 yaş üzerindeki annelerden doğmakta, %80'i ise 35 yaş altı annelerden doğmaktadır (1). Çünkü genç yaş popülasyonunda doğurganlık oranı daha fazladır. Dolayısı ile sadece yaş kriter olarak alınırsa kromozomal anomaliye sahip fetusların büyük kısmı tespit edilememektedir. Bu nedenle genç popülasyondaki gebelerde kromozomal anomaliye sahip fetusları saptayabilmek için üçlü tarama testi gibi çeşitli tarama yöntemleri geliştirilmiştir. Ayrıca ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler de bazı kromozomal anomalilerin belirteci olan fetal anomalilerin erken dönemde saptanmasını olanaklı kılmaktadır. Üçlü tarama testinde risk, ultrasonografide fetal anomali, ileri anne yaşı, kromozomal anomalili çocuk hikayesi gibi durumlarda kesin tanı konulması için fetal invaziv girişimler yapılmalıdır. Bunların sonucu olarak son yıllarda amniyosentez yapılan gebe sayısında oldukça fazla artış kaydedilmiştir.

Çalışmamızda, karyotip sonucu belirlenen 436 riskli gebelikte amniyosentez ile elde edilen kromozom anomali oranı 29 olgu ile %6.65 olarak bulunmuştur. Başaran ve arkadaşları, 301 olguluk çalışmalarında kromozom anomali oranını 11 olgu ile %3.5 olarak bulmuşlardır (85). Sjögren ve ark. 211 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada bu oranı %2.5 olarak tespit etmişlerdir (86). Chaabouni ve arkadaşlarının Tunus popülasyonunda 3110 olgu ile yaptığı çalışmada bu oran 130 olgu ile %4.18 olarak verilmiştir, ayrıca olgularının %65.05'inin 35 yaşının üstünde olduğunu belirtmişlerdir (87). Evans ve ark. bu oranı normal popülasyonda %1.2, yüksek risk grubu olarak tanımlanan ileri yaş ve daha önceden kromozomal anomalili bebek öyküsü bulunan olgularda %2.4 olarak bildirmiştir (88). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz %6.65 değeri hayli yüksek bir değerdir. Bu yüksekliğin nedeninin; çalışma grubumuzda fazla sayıda ileri yaş, beraberinde birden fazla yüksek riske sahip gebenin bulunması ve başka merkezlerden riskli olan hastaların kliniğimize sevk edilmesi olduğunu düşünmekteyiz. Kromozomal anomali yönünden yüksek risk taşıyan olgulardan oluşan çalışma grubumuzda kromozomal anomali oranı normal

populasyonun yaklaşık 6 katıdır. Bu sonuç yapılan amniyosentezin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, amniyosentez endikasyonları arasında en sık nedeni, 229 olgu (%51.23) ile ileri anne yaşı oluşturuyordu. İkinci sıklıkta amniyosentez endikasyonunu ise 35 yaşın altında üçlü tarama testinde risk saptanan 127 olgu (%28.41) oluşturmaktaydı. Lindemann ve ark. çalışmalarında ileri yaş grubunu %61 olarak bildirmişlerdir (89). Sjögren ve ark. yaptıkları amniyosentezler içinde en sık endikasyonun %57 olgu ile ileri anne yaşı olduğunu tespit etmişlerdir (86). Bal ve ark. çalışmalarında %51 ileri anne yaşı katılımı görmüşlerdir (90). Chaabouni ve arkadaşlarının Tunus populasyonunda yaptığı çalışmada ileri yaş endikasyonu %65.05 olarak bildirilmiştir (87).

Çalışma grubumuzda toplam 229 olgu (%51.23) 35 yaş ve üstünde, 218 (%48.76) olgu ise 35 yaşın altındaydı. Toplam 29 kromozom anomalili olgudan 10'unu (%34.48) ileri yaş grubu olgularda, 19'unu (%65.51) ise genç yaş grubu olgularda tespit ettik. Duric ve arkadaşlarının yaptığı 2833 olguluk çalışmalarında olgularının %73.10'unun ileri yaş grubunda olduğunu, kromozom anomalisi saptanan 24 olgunun %16.66'sının genç yaş grubunda, %83.33 ise ileri yaş grubunda olduğunu bildirmişlerdir (91). Chaabouni ve arkadaşlarının 3110 olgu ile yaptığı çalışmada ileri yaş grubunda %65.05 olgu olduğunu, saptadıkları 130 kromozomal anomalili olgunun %38.46'sının genç yaş grubunda, %61.53'ünün ileri yaş grubunda olduğunu bildirmişlerdir (87). Bizim çalışmamızda ileri yaş grubu olgu sayımız genç yaş grubu olgu sayımızdan daha fazla iken, ileri yaş grubu olgularımızda kromozom anomalisinin daha az saptanması bizi şaşırtmıştır. Bunun nedeni olarak riskli gebelerin kliniğimize sevk edilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuzda toplam 7 (%1.60) Down sendromu, 3 (%0.68) Trizomi-18, 1 (%0.22) Trizomi-13, 3 (%0.68) triploidi, 1 (0.22) mozaik, 5 (%1.14) translokasyon ve 9 (%2.06) inversiyon tipi kromozom anomalisi tespit ettik. Chaabouni ve arkadaşlarının 3110 olgu ile yaptığı çalışmada ise bu oranlar; Down sendromu %1.67, Trizomi-18 %0.38, Trizomi-13 %0.16, triploidi %0.09, mozaik %0.25, translokasyon %0.86 ve inversiyon %0.19 olarak bildirilmiştir (87). Bu çalışma ile bizim çalışmamızdaki Down sendromu, Trizomi-13 ve mozaik tipi kromozomal anomali oranları yaklaşık aynıdır.

Çalışmamızda ileri anne yaşı grubunda 226 olguda prenatal dönemde karyotip belirlenmiş ve 10 olguda (4.42) kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Cruikshank ve ark.

(92), ileri yaş annelerin gebeliklerinde %3, Hassold ve ark. (93), ise %3.7 oranında fetal kromozom anomalisi saptamışlardır. Sjögren ve ark. 35 yaşın üzerindeki annelerde bu oranın % 2.2, 40 yaşın üzerindeki annelerde ise % 5.3 olduğunu tespit etmişlerdir (86). Antsaklis ve ark. 35 yaş ve üstünde 1406 olguda yaptıkları çalışmada bu oranı %2.34 olarak bildirmişlerdir (94). Chaabouni ve ark. (87), 3110 olguda bu oranı %3.95, Yaegashi ve ark. 35 yaş ve üstünde 5484 olguda bu oranı %2.13 olarak bildirmişlerdir (95). Bizim çalışmamızda belirttiğimiz ileri anne yaşı grubundaki kromozom anomali oranı (%4.42) bu çalışmalardaki değerlere yakındır.

İleri yaş grubu olgularımızda Down sendromu %1.76, Trizomi-13 %0.44, Trizomi-18 %0.44, yapısal kromozom anomalisi (translokasyon ve inversiyon) ise %1.76 oranında tespit edilmiştir. Yaegashi ve ark. 35 yaş ve üstünde 5484 olguda yaptıkları çalışmada; Down sendromunu %0.76, Trizomi-13'ü %0.13, Trizomi-18'i %0.24 ve yapısal kromozom anomalisini 0.49 olarak bildirmişlerdir (95).

Çalışmamızda toplam 33 (%7.38) olguda ultrasonografide anomali tespit ettik, bu olguların 4'ünde (%12.12) kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Dallaire ve ark. rutin ultrasonografi incelemesiyle fetal anomalilerin %52.9'unu belirledikleri çalışmada %27.1 oranında kromozom anomalisi bildirmişlerdir (96). Rizzo ve ark. ultrasonografide fetal anomali saptadıkları 273 fetusta %16.8 kromozom anomalisi belirlemişlerdir (97). Stoll ve ark. ultrasonografide fetal anomali saptadıkları 119 olguda yaptıkları amniyosentez sonrası %8.9 oranında kromozom anomalisine rastlamışlardır (98). Chaabouni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ultrasonografide 3110 olguda 256 (%8.23) fetal anomali ve bunların 23'ünde de (%8.98) kromozom anomalisi saptadıklarını bildirmişlerdir (87). Stoll ve arkadaşları ile Chaabouni ve arkadaşlarının oranı, kendi çalışmamızın oranına yakındır. Ultrasonografi fetal anomalilerin değerlendirilmesinde ve invaziv prenatal tanı yöntemlerine aday gebelerin seçilmesinde kesinlikle yararlı non-invaziv bir tanı yöntemidir.

Rutin gebelik ultrasonografisinde 33 olguda fetal anomali görerek fetal karyotipleme yaptığımız 4 olguda kromozom anomalisi saptanması, gebelerin doğum öncesi takibinde ultrasonografi ile belirlenen patolojik bulguların, kromozom anomalisi ihtimalini düşündürmesi gerektiğini göstermiştir.

Çalışmamızda üçlü tarama testinde risk saptanması sebebi ile 35 yaşının altında 127 (%28.41) olguya amniyosentez yapılmıştır. Bunlardan 107 olguda (%84.25) Down sendromu riski, 11 olguda (%8.66) NTD riski ve 9 olguda ise (%7.08) Trizomi-18 riski tespit edilmiştir. Üçlü tarama testinde risk saptanan bu 127 olgudan 122 olgunun prenatal dönemde karyotip sonucu belirlenmiştir, toplam 12 tane (%9.83) anormal karyotip tespit edilmiştir. Üçlü tarama testinde Down sendromu riski saptanan 107 olgunun 102'sinde karyotip sonucu belirlenmiştir, bunlardan 2'sinde (%1.96) kromozom analizi sonucunda Down sendromu tespit edilmiştir, 6 olguda ise (%5.88) yapısal kromozom anomalisi mevcuttu. Üçlü tarama testinde Trizomi-18 riski saptanan 9 olgunun 3'ünde karyotip sonucu triploidi (69XXX) olarak belirlenmiştir. NTD riski saptanan 11 olgunun 1 tanesinde kromozom anomalisi tespit edilmiştir, bu olgunun da karyotipi 46XX, inv(9qh) idi.

Wenström ve ark. 1993'te 516 üçlü tarama testinde risk bulunan olguda 15 fetal karyotip anomalisine (%3) rastlamışlardır (99). Cheng ve ark. 7718 gebeye uyguladıkları üçlü tarama testi sonucunda 22 Down sendromlu fetüsün 20'sini yakalayarak testin Down sendromu için duyarlılığını %91 olarak bildirmişlerdir (100). Bal ve ark. üçlü tarama testi patolojik olan olgularda %3.9 kromozom anomalisine rastlamışlardır (90). Chaabouni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üçlü tarama testinde risk saptanması nedeniyle amniyosentez yaptıkları olguların %3.33'ünde kromozom anomalisi saptamışlardır (87). Bizim çalışmamızda ise üçlü tarama testinde risk saptanan olgularda %9.83 gibi yüksek bir oranda kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak başka merkezlerden riskli olan hastaların kliniğimize sevk edilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 35 yaş ve üstünde olan 229 olgudan 169 (%73.79) olguya üçlü tarama testi yapılmıştır. Bu olgulardan 151'inde (%89.34) üçlü tarama testinde risk saptanırken, 18'inde (%10.65) üçlü tarama testinde risk saptanmamıştır. Üçlü tarama testinde risk saptanan 151 ileri yaş olgumuzun 8'inde (%5.29) kromozom anomalisi tespit edilmiştir, bunların da 4'ü (%50) Down sendromudur. Tüm olgularımızda saptadığımız toplam 29 kromozom anomalisinin 8'i (%27.58) bu grupta idi. Rosen ve ark. 35 yaş ve üstünde olan yaptıkları 1006 olguluk çalışmada 437 (%43.43) olguda üçlü tarama testinde pozitiflik saptamışlar ve amniyosentezle tespit ettikleri toplam 21 kromozom anomalili olgunun 16'sinin (%76.19) bu grupta olduğunu bildirmişlerdir (101). Antsaklis ve ark. 35 yaş ve üstünde 1406 olguda yaptıkları çalışmada 487 (34.63) olguda üçlü tarama testinde

risk saptamışlardır. Amniyosentezle saptanan toplam 33 kromozom anomalisininin 21'nin (%63.63) bu grupta olduğunu ve bunların da 14'ünün (%66.66) Down sendromu olduğunu bildirmişlerdir. Üçlü tarama testi negatif olan 919 olguda 12 kromozom anomalisini ise üçlü tarama testinin saptayamadığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak 35 yaşının üstündeki tüm gebelere amniyosentez önerdiklerini belirtmişlerdir (94). Biz çalışmamızda 35 yaş ve üstünde olan olgularda üçlü tarama testinde %89.34 gibi yüksek bir pozitiflik tespit ettik. Biz de 35 yaşının üstünde olan her gebeye amniyosentez önermekteyiz.

Çalışmamızda 447 amniyosentez işleminde toplam 5 olguda (%1.11) fetal kayıp oluştu. 2 olgu amniyon sıvı sızıntısı, 1 olgu erken membran rüptürü, 1 olgu kramp ve vajinal kanama, 1 olgu ise spontan abort olmuştur. Anderson ve ark. 1200 olguluk amniyosentez çalışmalarında %0.8 oranında fetal kayıp bildirmişlerdir (102). Eydoux yaptığı çalışmada %1.3 oranında fetal kayıp bildirmiştir (103). Lockwood 1375 olguluk amniyosentez çalışmasında fetal kayıp oranını %0.4 olarak tespit etmiştir (12). Bal ve arkadaşlarının çalışmalarında bu oran %3.3 olarak bulunmuştur (90). Başaran ve ark. 427 olguluk çalışmalarında fetal kayıp oranını %2.45 olarak tespit etmişlerdir (85). Antsaklis ve ark. 1406 olguda yaptıkları çalışmada fetal kayıp oranını %1.77 olarak bildirmişlerdir (94). Roper ve ark. çalışmalarında bu oranı %1.2 (75), Johnson ve ark. ise %0.5 olarak bildirmişlerdir (76). Bizim fetal kayıp oranımız, Roper ve arkadaşları ile Eydoux'un fetal kayıp oranları ile yaklaşık aynıdır.

Olgularımızın 390'ına (87.24) transamniyotik, 57'sine (%12.75) ise transplasental girişim yapılmıştır. Transplasental girişimde plasentanın periferik kısmından geçmeye özen gösterilmiştir. Tüm olgularımızda işleme bağlı oluşan toplam 5 fetal kaybın 4'ü (390 olgunun %1.02'si) transamniyotik, 1'i (57 olgunun %1.75'i) transplasental girişimde olmuştur. Bazı çalışmalarda amniyosentez işlemi transplasental geçilerek yapıldığında, işleme bağlı komplikasyon sıklığında artma olduğu bildirilmiştir (104,105). Bazı yayınlarda ise böyle bir risk artışı gösterilememiştir (106,107). Bizim çalışmamızda her iki girişim şekli arasında fetal kayıp ve fetal morbidite açısından anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Transplasental geçilen olgularda, işlemin plasentanın periferik kısmından yapılmasının komplikasyon oranını azaltacağını düşünmekteyiz.

Amniyosentezle elde ettiğimiz 447 amniyotik sıvınının 24'ü renkli amniyon sıvısı karakterindeydi. Biz renkli amniyotik sıvıların 2'sinde (%8.33) kromozom anomalisine

rastladık. Lockwood ve ark. 1375 olguluk çalışmalarında elde ettiği renkli amniyotik sıvıların %10.3'ünde kromozom anomalisine rastladıklarını bildirmişlerdir (12).

Yaptığımız 447 amniyosentezde kültürde üreme olmayan olgu sayısı 12 (%2.68) olarak tespit edilmiştir. Kültürde ürememe nedeni 4 (%33.33) olguda yetersiz amniyon sıvısı, 5 (%41.66) olguda renkli amniyon sıvısı ve 3 (%25) olguda ise kontaminasyon olarak tespit edilmiştir. Chaabouni ve arkadaşlarının yaptığı 3110 olguluk çalışmada 64 (%2.05) olguda kültürde ürememe bildirilmiş ve bunların da %78'inde kontaminasyon olduğu bildirilmiştir (87). Kültürde başarısızlık oranımız bu çalışma ile yaklaşık aynı iken kontaminasyon oranımız bu çalışmadan daha düşüktür. Bu olgularımızdan sadece biri yeni girişimi kabul etmiş ve kordosentez yapılmıştır.

Olgularımızdan 21'ine (%4.69) maternal anksiyete nedeniyle amniyosentez yapılmıştır. Bu olgularımızın çoğu, akrabalarında ve çevrelerinde anomalili çocuğa sahip aileler olan ve kendi fetuslarında da anomali olabileceği endişesi taşıyan olgulardır. Maternal anksiyete sebebiyle yapılan amniyosentezler perinatologlar tarafından tartışılan konulardan biridir. Wertz ve Fletcher'e göre uzmanların %75'i böyle bir endikasyonla amniyosentez yapılmasını olumlu karşılamakta ve gerekçe olarak da maternal anksiyetenin ortadan kaldırılmasını göstermektedirler (108). Bu uygulamaya karşı çıkan uzmanların %70'i kaynakların israf edilmemesini ve fetüse verilebilecek zararı öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda, maternal anksiyete sebebiyle amniyosentez yaptığımız olgularımızın tamamında amniyosentez sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve karyotip sonuçlarında 1 tane inversiyon saptandı (46XX per inv Y).

Çalışmamızda, amniyosentez işlemini yaptıranların daha çok yüksek eğitim görmüş anne adayları olduğunu tespit ettik (%38.47). Verjaal ve ark. amniyosentez çalışmalarında, üniversite mezunu olgularının (%65) çoğunlukta olduğunu bildirmişlerdir (109). Kliniğimize başvuran ve amniyosentez girişimini kabul eden anne adaylarının daha çok yüksek eğitim görmüş kişiler olması, eğitim seviyesi arttıkça prenatal tanıyı kabul eden olguların fazlaştığını göstermektedir.

Amniyosentez için başvuran riskli gebelerin bu yöntemin uygulanma şekli nedeniyle çeşitli endişeler duyması doğaldır. Finley ve ark. yaptıkları çalışmada amniyosentez yapılmadan önce en çok endişe duyulan konuların patolojik bir sonuç alınması (%66), fetüse zarar verilmesi (%60) ve gebeliği sonlandırmak zorunda kalmak

(%49) olduğunu bildirmişlerdir (110). Bizim çalışmamızda amniyosentezi kabul eden olgularımızın %75'i uygulama öncesi acı duymak, fetüse zarar verilmesi ve düşüğe neden olması gibi çeşitli nedenlerden dolayı endişe duyduklarını belirtmişlerdir.

Leschot ve ark. patolojik sonuç nedeniyle medikal abortus yapmış 48 kadında yaptıkları çalışmada anne adaylarının %95'inin amniyosentez yaptırdıkları için pişman olmadıklarını bildirmişlerdir (111). Kendi çalışmamızda 8 olgunun (1.78) pişmanlık duyduğunu gördük. Bu anne adayları da amniyosentez sonrası değişik komplikasyonlar gelişen olgulardı.

Sjögren yaptığı çalışmada, anne adaylarının %92'sinin amniyosentez sonrası patolojik karyotip sonucu çıkarsa medikal abortus yapmak istediklerini, %5'inin kararsız olduğunu, %3'ünün ise anormal karyotip sonucu çıksa bile gebeliğinin devamını istediklerini belirtmiştir (86). Chaabouni ve arkadaşlarının Tunus popülasyonunda 3110 olgu ile yaptığı çalışmada patolojik sonuç çıkan olguların %94.74'ünün gebeliğini sonlandırmayı kabul ettiğini, %5.26'sının ise gebeliğinin devamını istediğini bildirmişlerdir (87). Bizim çalışmamıza katılan anne adaylarının patolojik sonuç çıktığı takdirde %92'si medikal abortus yapmak istediklerini, %6'sı kararsız olduğunu ve %2'si gebeliğinin devamını istediklerini belirtmişlerdir. Medikal abortus yapmak istemeleri kararına, anomalili bir çocuğun bakımının zor olması, hem çocuğun hem de kendilerinin acı çekecekleri nedeniyle vardıklarını açıklamışlardır. Kendi görüşümüzde bu doğrultudadır. Çünkü anomalili bir çocuğun ülkemiz koşullarında bakımının sadece ailesi tarafından üstlenilmesi ve devletin bu konudaki katkısının çok az olması nedeniyle ailenin yükü ağır olmakta, bu da gebeliği sonlandırmak gibi bir çözümü öncelikli kılmaktadır.

Amniyosentez yaptığımız olguların hemen hepsi amniyosentez yapıldıktan sonra öncelikle bebeğin sağlık durumunu sormaktadırlar. Sağlıklı olduğunu öğrendikten sonra cinsiyeti sorulmaktadır. Çalışmamızda hiçbir aileye cinsiyet konusunda bilgi verilmemiştir.

Kliniğimize başvuran, herhangi bir risk faktörü olmayan ve amniyosentez yapılmayan olgularımızın hiç birinde daha sonraki takiplerinde kromozom anomalisine rastlanmamıştır.

## 6. SONUÇ

Amniyosentez prenatal tanı yöntemleri arasında, en çok kullanılan ve komplikasyonları en az olan invaziv prenatal tanı yöntemidir. Tecrübeli hekimler tarafından 15. haftadan sonra yapıldığında başarı oranı yüksektir. En önemli dezavantajı sonucun diğer yöntemlerden daha geç alınmasıdır.

İşlem ultrasonografi eşliğinde yapıldığında, fetal hasarlanma olasılığının çok düşük olduğu düşünülmektedir. Amniyosentez işlemi esnasında transplasental geçilen ve geçilmeyen olgular arasında maternal-fetal komplikasyonlar yönünden herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Amniyosentez sonrası oluşabilen vajinal kanama, amniyon sıvı sızıntısı, erken membran rüptürü, kramp ve karın ağrısı gibi komplikasyonların az görüldüğü ve kısa sürede ortadan kaybolduğu bulunmuştur. Çalışmamızda fetal kayıp oranımız %1.11 olarak bulunmuştur, bu da birçok dış kaynaklı yayınlara paralellik göstermektedir.

Çalışmamızdaki olgularda elde ettiğimiz %6.65'lik kromozomal anomali oranı, bazı dış kaynaklı yayınlardan yüksek bir değerdir. Bu yüksekliğin nedeninin; çalışma grubumuzda fazla sayıda ileri yaş, beraberinde birden fazla yüksek riske sahip gebenin bulunması ve başka merkezlerden riskli olan gebelerin kliniğimize sevk edilmesi olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuç yapılan amniyosentezin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, amniyosentez için prenatal sitogenetik tanı çalışmalarında en yaygın endikasyon ileri anne yaşı olmakla birlikte 35 yaş altı riskli gebelerde kromozomal anomali ihtimalinin yüksek olabileceği ortaya çıkmıştır. Rutin ultrasonografik incelemede saptanan fetal anomaliler, fetal kromozom anomalisi riskini akla getirerek genetik inceleme gerekliliğini ortaya koymuştur. Ultrasonografi invaziv prenatal tanı yöntemlerine aday gebelerin seçilmesinde kesinlikle yararlı non-invaziv bir tanı yöntemidir.

Çalışmamız aynı zamanda 35 yaşın altında olan gebeliklerde kromozom anomalisi riskinin belirlenmesi amacıyla, üçlü tarama testinin yaygın olarak kullanılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Amniyosentez doğru, güvenilir, komplikasyon riski az olan bir invaziv girişim yöntemi olup, doğru endikasyon konulduğunda mutlaka uygulanması gereken bir prenatal tanı yöntemidir.

## 7. ÖZET

Bu çalışmada, Ocak 2002 ile Mart 2004 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, 35 ve üzerinde anne yaşı olan, ultrasonografi ile fetal anomali tespit edilen, üçlü tarama testinde yüksek riski olan, geçmişte kromozom anomalili fetüs anamnezi veren ve ileri maternal anksiyetesi olan 447 anne adayına gebeliklerinin 16-24. haftaları arasında amniyosentez işlemi yapılmış ve sitogenetik sonuçları incelenmiştir. Yeterli amniyon sıvısı elde etme oranı %98.65, başarılı kültür oranı %97.31'dir. Kültürde üreme elde edilemeyen 12 olgudan sadece 1'i yeni girişimi kabul etmiş ve kordosentez yapılmıştır. Kordosentez sonucu 47XX,+18 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 35 yaşının altında olan 218 olgudan 127'sine, 35 yaş ve üstünde olan 229 olgudan 151'ine üçlü tarama testinde risk saptanması nedeniyle amniyosentez yapılmıştır. Sitogenetik inceleme sonuçlarına göre 29 olguda (%6.65) kromozom anomalisi saptanmıştır. 7 olguda Trizomi-21, 3 olguda Trizomi-18, 1 olguda Trizomi-13, 3 olguda Triploidi (69XXX), 1 olguda Mozaik (46XY/47XYY), 5 olguda Translokasyon, 9 olguda İnversiyon tipi kromozom anomalisi saptanmıştır. 1 Trizomi-21 ve 3 Trizomi-18 olgusunda aynı zamanda ultrasonografide fetal anomali mevcuttu. Trizomi-21 olgusunun 2'si gebeliğinin sonlandırılmasını istememiştir. Mozaik, translokasyon ve inversiyon tipi kromozom anomalisi dışındaki olguların gebeliği ailelerin onayıyla ikinci trimesterde sonlandırılmıştır. Ayrıca ultrasonografide ileri derecede fetal anomalisi olan ve karyotip sonucu normal saptanan 2 olgunun gebelikleri ailelerinin istekleri doğrultusunda erken dönemde sonlandırılmıştır. Çalışmamızda toplam 33 (%7.38) olguda ultrasonografide anomali saptanmış, bu olguların 4'ünde (%12.12) kromozom anomalisi tespit edilmiştir. 447 amniyosentez sonucunda 5 (%1.11) olguda fetal kayıp gelişmiştir. 2 olgu amniyon sıvı sızıntısı, 1 olgu erken membran rüptürü, 1 olgu kramp ve vajinal kanama, 1 olgu da spontan abort olmuştur. Amniyosentez yapılan olguların eğitim düzeyleri incelendiğinde yarıya yakınının yüksek eğitim görmüş anne adayları olduğu görüldü.

Amniyosentez tecrübeli hekimler tarafından yapılırsa ve optimum kültür şartları mevcutsa doğruluk ve güvenilirliği yüksek, işleme bağlı komplikasyonların çok az olduğu önemli bir invaziv prenatal tanı yöntemidir.

## 8. SUMMARY

In this study, amniocentesis was applied to 447 pregnant (16<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> weeks of pregnancies) who admitted to Selçuk University, Faculty of Meram Medicine, Department of Obstetric and Gynaecology between January 2002 to March 2004. The pregnant were 35 and above and were found to have anomaly in ultrasonography and that had high risk in triple screening test and had previous history of chromosomally abnormal foetus and that had high maternal anxiety and cytogenetic results were evaluated. Available amount of amniotic fluid was taken by 98.65% and successful culture rate was 97.31%. Only one case out of 12 cases in which no proliferation in culture was achieved, accepted a new intervention and cordocentesis was applied to this patient. The result of cordocentesis was found to be 47XX,+18. In our study amniocentesis was applied to 127 out of 218 cases that are below 35 years and to 151 cases out of 229 patients above 35 years that are found to have high risk in triple screening test. According to the cytogenetic evaluation results, chromosomal abnormality was detected in 29 cases (6.65%). In 7 cases trisomy 21, in 3 cases trisomy 18, in one case trisomy 13 and in 3 cases triploidy (69XXX), in one case mosaicism (46XY/47XYY), in 5 cases translocation, in 9 cases inversion type chromosomal abnormality was detected. In one trisomy 21 and 3 trisomy 18 cases foetal anomaly was detected in USG at the same time. 2 trisomy 21 cases denied terminating the pregnancy. Except for the mosaicism, translocation and inversion type chromosomal abnormality, the pregnancies of the cases were terminated in the second trimester. Also in 2 cases with severe foetal anomaly in ultrasonography and with normal karyotype, the pregnancy was terminated in the early period with the permissions of the families. In our study in a total number of 33 (7.38%) cases anomaly was detected in ultrasonography and in 4 out of these cases (12.12%) chromosomal abnormality was detected. After 447 amniocentesis cases, in 5 (1.11%) cases, foetal loss developed. In 2 cases amniotic fluid leakage, in one case early rupture of membranes, in one case cramps and vaginal bleeding and in one case spontaneous abortus has developed. The educational level of half of the patients that undergone amniocentesis was at about high level.

If amniocentesis is done by skilled doctors, and if optimal cultural conditions are available it is highly trustable invasive prenatal diagnostic method with very little complications.

## 9. KAYNAKLAR

- 1- ACOG Committee Opinion: Down Syndrome Screening. Publication No.141, 1994, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC.
- 2- Lynch L, Berkowitz RL: Amniocentesis, Skin Biopsy, Umbilical Cord Blood Sampling in the Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders. In Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ. (eds): *Medicine of the Fetus and Mother*. Philadelphia. JB. Lippincott, 1992 , pp 641-652.
- 3- Lippman A, Tomkins DJ, Shime J, Hamerton J: Canadian Multicentre Randomised Clinical Trial of Chorion Villus Sampling and Amniocentesis. *Prenat Diagn*, 1992; 12: 385-476.
- 4- Steele MW, Breg WR: Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet*. 1966; 434: 383-5.
- 5- Sciarra J., *Traditional Amniocentesis, Obstetrics*, Philadelphia, JB Lippincott, 1998, pp112.
- 6- Beksaç MS: Prenatal Tanı. in: Beksaç MS (Ed). *Fetal Tıp*. Medical Network, Ankara. 1996: 29-38.
- 7- Sands MS, Volger C, Kyle JW, Grubb JH. Enzyme replacement therapy for murine mucopolysaccharidosis type VII. *J Clin Invest* 1994; 93: 2324-2331.
- 8- D'Alton ME, DeCherney AH: Prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 1993; 328: 114-20.
- 9- Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, Bastide A et al: Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings: An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenatal Diagnosis*. 1992; 12: 9-18.
- 10- Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. *Principles of Medical Genetics*, Williams and Wilkins, London, 1998.
- 11- Daker M, Bobrow M. Screening for genetic disease and fetal anomaly during pregnancy. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNS, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. New York: Oxford University Press; 1989; 366-81.
- 12- Lockwood H, Neu R: Cytogenetic analysis of 1375 amniotic fluid specimens from pregnancies with gestational age less than 14 weeks. *Prenatal Diagnosis*. 1993; 13: 801-5.
- 13- Engel E: A new genetic concept; Uniparental disomy and it's potential effect. *Am J Medical Genetics*. 1990; 6: 137-43.

- 14- Sachs ES, Jahoda MG, Los FJ, Pijpers L, Wladimiroff JW. 1990. Trisomy 21 mosaicism in gonads with unexpectedly high recurrence risks. *Am J Med Genet Suppl.* 7: 186-8.
- 15- Balcı S. Kromozom Hastalıkları. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (Ed.) / Beksac MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medical Network, 2001: 149-156.*
- 16- Lister TJ, Frota O: Recurrence risks for Down syndrome. *Hum Genet.* 1980; 55: 203-8.
- 17- Van de Velde E, Staquet MR, Breynaert R, Walbaum R, Saint Aubert P, Farriaux JP. La descendance des meres trisomiques 21 *J Genet Hum* 1973; 21:187.
- 18- Grandjean H. Sarramon MF: Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 16-9.
- 19- Bahado RO et al: Fetuses with Down syndrome have disproportionately shortened frontal lobe dimensions on USG examination. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 1009-14.
- 20- Sheridan R et al: Fertility in a male with trisomy 21. *Br J Genet.* 1989; 26: 294-8
- 21- Drugan A, Johnson MP, Evans MI: Principle of inheritance. In Evans MI (Ed) *Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis. Appleton & Lange. Connecticut, 1992; 3-24.*
- 22- Weiner CP, Williamson RA, Wenström KD, Sipe SL: Management of fetal hemolytic disease by Cordosentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 546.
- 23- Schneider AS, Mennuti MT, Zockai EH: High cesarean section rate in trisomy 18 births: A potential indication for late prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140: 367-9.
- 24- Önder İ, Ünlü C: Kadında ve erkekte infertilite. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları.* 1995; 450: 240-4.
- 25- Jaffe T, Dates RD: Genetic abnormalities and reproductive failure. *Urol Clin North Am.* 1994;21:389-408.
- 26- Emre S: Biyokimyasal Genetik, In: Beksac MS (Ed). *Fetal Tıp; Prenatal Tanı. Medikal Network, Ankara. 1995; 270-5.*
- 27- Gardner RJM, Sutherland GR. *Chromosome abnormalities and Genetic Counseling. New York: Oxford University Press, 1996.*
- 28- Hashimoto BE, Mahony BS, Filly RA: Sonography, a Complementary Examination to Alpha-fetoprotein Testing for Fetal Neural Tube Defects. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 307-10.

- 29- Ermiş BH, Erdoğan C. Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (Ed.) / Bektaş MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medical Network, 2001: 283-299.
- 30- Bektaş MS. Prenatal tanıda non-invaziv yöntemler. In: Bektaş MS (Ed). Fetal Tıp; Prenatal Tanı. Ankara: Medical Network, 1996: 45-52.
- 31- Bektaş MS. Prenatal Tanıda İnvaziv Yöntemler. Amniyosentez/Çölosentez In: Bektaş MS (Ed). Fetal Tıp; Prenatal Tanı. Ankara: Medical Network, 1996: 53-55.
- 32- James D K, Steer P J, Weiner C P, Gonik B: Amniocentesis. In Overton T.G., Fisk N. M., (eds): High Risk Pregnancy . London. WB Saunders.1999, pp 215-223.
- 33- Wilson RD: Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Curr Opin Obstet Gynecol 2000; 12(2):81-86.
- 34- O'Grady J P, Gimovsky M L: Prenatal Genetic Assessment In Cohn G.M, Giardano K.C. (eds): Operative Obstetrics. Baltimore. Williams and Wilkins. 1995, pp 55-75.
- 35- D'Alton M: Prenatal Diagnostic Procedures. Seminars In Perinatology,18,140-162, 1994.
- 36- Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL: Genetic Conseling and Prenatal Diagnosis. In Simpson JL. (ed): Normal and Problem Pregnancies. New York. Churcill Livingstone, 1996, pp 215-248.
- 37- Reece A: Early and Midtrimestir Genetic Amniocentesis. Obstet Gynecol Clin North Am. 1997; 24: 71-81.
- 38- ACOG. Ultrasonography in pregnancy. Tecnicul Bulletin 1993;187.
- 39- Timor-Tritsch IE, Bar Yam Y, Ronem S: The tecnique of transvaginal sonography with the use of a 6.5 MHz probe. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1018-9.
- 40- Nicolaides KH. Clinical findings in chromosomal anomalies. In: Prenatal Diagnosis of Fetal Anomalies: 18-23 weeks ultrasound Nicolaides KH. ed. New York: Parthenon;1999;99-104.
- 41- Flecher A, Maning F, Jeanty P, Romero R. Sonography in Obstetrics and Gynecology. New York: Appleton&Lange, 1996.
- 42- Tanrıverdi HA, Çınar E. Brinci Trimester Tarama Testleri. Ed: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004: 247-264.
- 43- Brizot M, Noble P. Nukal Translüsensi ve Anne Serum Biyokimyası. In: Ermis H. Editor.

- 11-14 Gebelik Haftası Ultrasonu, Fetal Anomalilerin Tanısı. 2003. p. 1-67.
- 44- Mol B, Lijmer J, van der Meulen. 1999. Effect of study desing on the association between nuchal translucency measurement and Down syndrome. *Obstet Gynecol* 94:864-9.
- 45- Wald NJ., Cuckle HS. Biochemical screening. In: Brock DJH., Rodeck C., Ferguson-Smith MA. eds. *Prenatal Diagnosis and Screening*. New York: Chuchill Livingstone;1992; 563-77.
- 46- 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* London: WB Saunders: 1999:153-170.
- 47- Habib ZA. Maternal serum alpha-fetoprotein: Its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynecological care. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;61:1.
- 48- Johnson MA, Palomaki GE, Haddow JE. The effect of adjusting maternal serum AFP levels for maternal weight in pregnancies with fetal open spina bifida: A United States Collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:9.
- 49- Katz VL., Chescheir NC., Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal AFP. *Obstet Gynacol Survey* 1990; 45:719.
- 50- Wald NJ, Cuckle HS. AFP and age screening for Down syndrome screening. *Am J Human Genetics* 1988;31:197.
- 51- Cuckle H. Improved parameters for risk estimation in Down syndrome screening. *Prenat Diagn.* 1995;15:1057-65.
- 52- Croosley JA., Aitken DA., Connor JM., Prenatal screening for chrosome abnormalities using maternal serum HCG, AFP and age. *Prenat Diagn.* 1991;11:83-101.
- 53- Altınyurt S. Koryon Villus Örneklemesi, Amniyosentez ve Kordosentez. *Jinekoloji Obstetrik* 2002;12:303-06.
- 54- Kajii T, Ferrier A, Nikawa N. Takahara H, Ohana K: Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet.*1968; 55: 87-98.
- 55- Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ: Prenatal Genetic Diagnosis in 3000 Amniocentesis. *N. Engl J Med.* 1979; 157: 300.
- 56- Medical Research Council: *Diagnosis of Genetic Disease by Amniocentesis During the Second Trimester of Pregnancy*. Report No.5, Ottawa, Canada, 1977.

- 57- Cormack DH: Introduction to histology. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 389-91.
- 58- Carlson BM: Patten's Foundations of Embryology. New York, USA. McGraw-Hill 1996; 255-90.
- 59- Williams K: Amniotic fluid assesment. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 48: 795-800.
- 60- Goldaber KG, Gilstrap LC: Correlations between obstetric clinical events and umbilical cord blood acid-base and blood gas values. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36: 47-59.
- 61- Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC: Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: Growth, physical assesment. Medical histories survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet.* 1994;49: 175-188.
- 62- Arısan K: Amniyosentez. *Doğum Bilgisi*, II. 3. Baskı 1989; 1246.
- 63- Verp MS, Gerbie AB: Amniocentesis for prenatal diagnosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1981;24:1008-21.
- 64- Ramsay PA, Fisk NM: Amniocentesis. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds): *High Risk Pregnancy.* London, England. WB Saunders 1996; 735-44.
- 65- Weiner CP: Fetal hemolytic disease. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds): *High Risk Pregnancy.* London, England. WB Saunders 1996; 783-801.
- 66- Hussey MJ, Levy ES, Pombar X, et al: Evaluating rapid diagnostic tests of intra-amniotic infection: Gram stain, amniotic fluid glucose level and amniotic fluid to serum glucose level ratio. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:650-6.
- 67- Beksaç MS. Prenatal tanıda invaziv yöntemler. In: Beksaç MS (Ed). *Fetal Tıp Prenatal Tanı.* Ankara: Medical Network-Nobel 1996: 53-65.
- 68- Tharmaratnam S, Sadek S, Steele EK, et al: Transplacental early amniocentesis and pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 228-30.
- 69- Marthin T, Liedgren S, Hammar M: Transplacental needle passage and other risk factors associated With second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 728-32.
- 70- Tabor A, Philip J, Madsen M, et al: Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low risk women. *Lancet* 1986; 1287-93.
- 71- Brumfield CG, Lin S, Conner W, et al: Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 1996 ;88:114-8.

- 72- Terzic MM, Plecas DV, Stimec BV, et al: Risk estimation of intraamniotic infection development after serial amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1994;9:35-7.
- 73- Murray JC, Karp LE, Williamson RA, et al: Rhesus isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; 16: 527-34.
- 74- Tabor A. Amniocentesis. In: Kurjak A (ed): *Textbook of Perinatal Medicine*. New York, USA. Parthenon Publishing 1998; 1047-55.
- 75- Roper EC, Konje JC, De Chazal RC: Genetic amniocentesis: gestation-specific pregnancy outcome and comparison of outcome following early and traditional amniocentesis. *Prenat Diagn* 1999; 19: 803-7.
- 76- Johnson JM, Wilson RD, Singer J, et al: Technical factors in early amniocentesis predict adverse outcome. Results of the Canadian Early (EA) versus Mid-trimester (MA) Amniocentesis Trial. *Prenat Diagn* 1999; 19: 732-8.
- 77- Shalev E, Weiner E, Yanai N, et al: Comparison of first trimester transvaginal amniocentesis with chorionic villus sampling and mid-trimester amniocentesis. *Prenat Diagn* 1994; 14: 279-83.
- 78- Wilson RD, Johnson J, Windrim R, et al: The early amniocentesis study: A randomised clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 97-101.
- 79- Cambiaghi S, Restano L, Cavalli R, et al: Skin dimpling as a consequence of amniocentesis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 888-90.
- 80- Finegan JA, Sitarenios G, Bolan PL, et al: Children whose mothers had second trimester amniocentesis: follow up at school age. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 214-8.
- 81- Verma L, Macdonald F, Leednam P, et al: Rapid and simple prenatal DNA diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 1998; 352 (9121): 9-12.
- 82- Rousseau O, Bovlot P, Lefort G, et al: Amniocentesis before 15 weeks gestation: technical aspects and obstetric risks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58: 127-30.
- 83- Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, et al: Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol*. 1998; 92: 551-6.
- 84- Evans MI, Koppitch FC, Nemitz B: Early genetic amniocentesis and chorion villus sampling. *Reprod J Medical*. 1988; 33: 450-1.

- 85- 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.
- 86- Sjögren B, Uddenberg N: Decision making during the prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interview study of 211 women participating in prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis*. 1989; 8: 263-73.
- 87- Chaabouni H, Chaabouni M, Maazoul F, M'Rad R, Jemaa LB, Smaoui N, Terras K, Kammoun H, Belghith N, Ridene H, Oueslati B, Zouari F: Prenatal diagnosis of chromosome disorders in Tunisian population. *Ann Genet*. 2001; 44(2):99-104.
- 88- Evans M.I, O'Brien J.E, Dvorin E: Biochemical Screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 6 (6) 453-458, 1994.
- 89- Lindemann CH, Theile U: Prenatal karyotyping in second trimester pregnancies. *Prenatal Diagnosis*. 1989; 42: 594-8.
- 90- 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.
- 91- Hurderer-Duric K, Skrablin S, Kuvacic I, Sonicki Z, Rubala D, Suchanek E: The triple-marker test in predicting fetal aneuploidy: a compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000; 88(1): 49-55.
- 92- Cruikshank DP, Varner MW, Grant SS, Donnely E: Midtrimester Amniocentesis; An analysis of 923 cases with neonatal follow-up. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 146:204-10.
- 93- Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Matsuyama A, Wilson C: Cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet Lond*. 1980; 44: 15-64.
- 94- Antsaklis A, Papantoniou N, Mesogitis S, Michalas S, Aravantinos D. Pregnant women of 35 years of age or more: maternal serum markers or amniocentesis? *J Obstet Gynecol* 1999; 19: 253-256.
- 95- Yaegashi N, Senoo M, Uehara S, Suzuki H, Maeda T, Fujimori K, Hirahara F, Yajima A. Age-specific incidences of chromosome abnormalities at the second trimester amniocentesis for Japanese mothers aged 35 and older: collaborative study of 5484 cases. *J Hum Genet*. 1998;43(2):85-90.

- 96- Dallaire L, Michaud J, Melankon SB, Potier M, Lambert M: Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy. Their characterization and deliriation of defects in pregnancies at risk. *Prenatal Diagnosis*. 1991; 11: 629-35.
- 97- Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L: Prenatal karyotyping in malformed fetuses. *Prenatal Diagnosis*. 1990; 10:17-23.
- 98- 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.
- 99- Wenström KD, Williamson RA, Grant SS, Hudson JD, Getchell P. Evaluation of multiple marker screening for Down syndrome in a statewide population. *Am J Obstet Gynecol*.1993;169: 793-7.
- 100- Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lippman RE: A Prospective evaluation of a second trimester screening of fetal Down syndrome using maternal serum alphafetoprotein, HCG and unconjugated estriol. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 81: 72-7.
- 101- Rosen DJD, Kedar I, Amiel A, Ben-Tovim T, Petel Y, Kaneti H, Tohar M, Fejgin MD. 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.
- 102- Anderson RL, Goldberg JD, Golbus MS: Prenatal diagnosis in multiple gestation. 20 years experience with amniocentesis. *Prenatal Diagnosis*. 1991; 11: 263-70.
- 103- 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. *Prenatal Diagnosis*. 1989; 9: 255-68.
- 104- Crane JP, Kopta MM: Genetic Amniocentesis: Impact of Placental Position upon the Risk of Pregnancy Loss. *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 150: 813-816.
- 105- Kappel B, Nielsen J, Brogaard Hansen J, Mikkelsen M, Therkelsen A: Spontaneous Abortion Following Mid-trimester Amniocentesis. Clinical Significance of Placental Perforation and Blood-stained Amniotic Fluid. *Br J Obstet Gynecol*. 1987; 94:50-54.
- 106- Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, Mesogitis S, Tzortzis E, Michael's S: Genetic Amniocentesis in Women 20-34 Year Old Associated Risks. *Prenat Diagn*. 2000; 20: 247-250.

- 107- Tove M, Liedgren S, Hammar M: Transplacental Needle Passage and Other Risk Factors Associated with Second Trimester Amniocentesis. *ACTA Obstet Gynecol*, 1997; 76:728-732.
- 108- Wertz DC, Fletcher JC: Ethical problems in prenatal diagnosis. A cross cultural survey of medical geneticists in 18 nations. *Prenatal Diagnosis*. 1989; 9:145-7.
- 109- Verjaal M, Leshot JN, Treffers PE: Women's experiences with second trimester prenatal diagnosis. *Prenatal Diagnosis*. 1988; 2: 195-209.
- 110- Finley SC, Verner PD, Winson PC: Participants reaction to amniocentesis and prenatal genetic studies. *JAMA*.1987; 238: 2377-9.
- 111- Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE: Therapeutic abortion on genetic indications a detailed follow-up study of 48 patients, *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 11: 47-56.



## 10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları olan, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Cemalettin AKYÜREK'e, Prof. Dr. Mehmet C. ÇOLAKOĞLU'na, Prof. Dr. M. Nedim ÇİÇEK'e, Prof. Dr. Metin ÇAPAR'a, tez çalışmamın her aşamasında büyük destekte bulunan tez hocam Doç. Dr. Ali ACAR'a, Doç. Dr. Çetin ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ'ye, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı çalışanlarına, birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personellerine sonsuz teşekkür ederim.

Tüm öğrenim hayatım boyunca beni her konuda destekleyen aileme ve ayrıca sevgili eşim Filiz'e teşekkür ederim.

**Dr. Osman BALCI**

**Konya - 2004**