

T.C.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı

AMNİYOSENTEZ UYGULANAN 615 OLGU SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Zela COŞKUN

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Ahmet YALINKAYA

DİYARBAKIR – 2008

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖNSÖZ

GİRİŞ VE AMAÇ

1

GENEL BİLGİLER

3

MATERYAL VE METOD

22

BULGULAR

25

TARTIŞMA

34

SONUÇ

39

ÖZET

40

KAYNAKLAR

42

ÖNSÖZ

Prenatal tanının temel amacı genetik bozuklukların prenatal dönemde tanısının konulması ve patolojilerin türüne göre uygun önlemlerin alınmasını içermektedir. Bunun için kullanılan çok sayıda tanı yöntemleri vardır ve bu amaçla invaziv girişim olarak da en fazla amniyosentez uygulanmaktadır.

Kliniğimizde Ocak 2005 ile Aralık 2007 tarihleri arasında amniyosentez uygulanan toplam 615 olgu retrospektif olarak analiz edildi.

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini ve anlayışını esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Umur KUYUMCUOĞLU, Prof. Dr. Talip GÜL, tez hocam Doç. Dr. Ahmet YALINKAYA, Yrd. Doç. Dr. Nurten AKDENİZ, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ERDEMOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet KALE'ye ayrı ayrı teşekkür ederim. Ayrıca bana emeği geçen tüm çalışma arkadaşlarıma ve Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına da ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dr. Zelal COŞKUN

GİRİŞ ve AMAÇ

Embriyonik gelişim sürecinin değişik evrelerinde hatalar oluşmakta ve anomalili embriyo ve fetüs canlılığını yitirerek kendiliğinden düşük ile atılmaktadır. Gebeliklerin önemli bir bölümü ise anomalili olsa dahi canlı bir bebeğin doğması ile sonuçlanabilmektedir . Canlı doğan bebeklerin %3'ünün yaşamını tehdit eden büyük doğumsal yapı bozukluklarının, sıklıkla genetik hastalıklar sonucu oluştuğu bilinmektedir .

Prenatal tanıda esas hedef mümkün olduğunca erken tanı ve sonuca göre gerekli yaklaşımın belirlenmesidir. Esas olan kullanılan yöntemleri gebeliğin sonlandırılması için bir araç olarak görmek değil, fetüsün durumu hakkında doğru bilgi edinmek ve aileye kendi kararlarını, kişisel, sosyal ve etik ilkeler çerçevesinde vermesini sağlamaktır. Prenatal tanı yöntemleri girişimsel olmayan ve girişimsel yöntemler olarak ikiye ayrılır. Girişimsel olmayan yöntemlerin en önemlileri ultrason incelemeleri ve anne kanında çalışılan biyokimyasal testlerdir. Günümüzde ikinci trimestirde (14-20. haftalarda) AFP, β -hCG ve ankonjuge Estriol düzeylerinin tespitini içeren "triple test" yaygın kullanılan bir prenatal tarama testidir . Ayrıca bu parametrelere Dimeric inhibin-A eklenerek oluşturulan "quadriple test" ve birinci trimestirde PAPP-A (pregnancy associated placental protein-A) ve β -hCG ile nukal translusensi birlikte değerlendirildiği "Double test" de kullanılmaktadır. Tarama testlerinin noninvazif ve ekonomik olması, invazif yöntemlerin kullanım gerekliliğini azaltmıştır.

Prenatal tanıda kullanılan girişimsel yöntemler sayesinde fetal karyotip hakkında bilgi sahibi olabilmek mümkündür. Prenatal tanı amacıyla birinci ve ikinci trimestirde, günümüzde yapılan girişimsel klasik yöntemler olarak "Chorion Villus Sampling" (CVS), Amniosentez (AS) ve "Kordosentez" (CS)

uygulanmaktadır. Her yöntemin uygulanma zamanı, uygulanma kolaylığı, laboratuvar neticelerinin alınma süresi ve komplikasyonlar bakımından birbirlerine göre farklı yönleri bulunmaktadır. Bu yöntemlerden CVS'in yapılması için daha fazla deneyim gerekmesi, işleme bağlı kayıp oranının %1-1.5 olması ve ekstremitte defektlerinde öne sürülen artışlar, erken amniosentezin ise güvenilirliği ile ilgili olan kontrollü çalışmaların azlığı, bugüne kadar yapılan çalışmalarda işleme bağlı fetal kayıp oranlarının yüksek olarak bildirilmesi ve fetüslerde bazı postural deformitelerin oluşabilmesi, kordosentezin ise yine daha fazla deneyim gerektirmesi ve fetal kayıp oranlarının yüksek olması nedeni ile klasik amniyosentez en sık uygulanan invaziv prenatal tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (1). İnvazif prenatal tanı işlemlerinden en sık kullanılan amniyosentez, eskiden beri fetal nöral tüp defektlerinin tanısı, fetüsün kromozomal yapısının belirlenmesi için genetik amaçlı, fetal metabolik bozuklukların tespiti, Rh uygunsuzluğunda immünizasyon derecesinin saptanması ya da son trimestir de fetal akciğer maturasyonun gösterilmesi amacı ile kullanılmıştır (2). Ancak günümüzde genetik amniyosentez ve amniyon sıvısında AFP düzeyinin belirlenmesi hariç, diğer endikasyonlar nedeni ile pek sık kullanılmamaktadır.

Bu çalışmamızdaki amaç, yüksek riskli gebeliklerde kliniğimizde yapılan midtrimestir genetik amniyosentez olgularında; işlemin başarı oranını, komplikasyonlarını, gebelik ve doğum üzerine olan etkisini ve alınan amniyon sıvısında karyotipleme sonrası elde edilen sonuçları değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

Genetik ve Kromozomal Anomalilerin Prenatal Taranması

Anormal kromozom yapısı perinatal mortalite ve morbiditeye yol açtığı gibi önemli oranda fetal kayıpla sonuçlanan gebeliklere de yol açabilir. Kromozom anomalilerin %50'si spontan abortusla sonuçlanırken bunların sadece %5'i 28. gebelik haftasından sonra ölü olarak doğar (3).

Erken gebelik döneminde daha fazla çeşitte kromozom anomalisi tespit edilebilir, ilerleyen haftalarda tespit edilen çeşitlilik oranı azalır. Çünkü etkilenen fetüslerin büyük bir kısmı birinci trimesterin sonuna kadar ölür.

Trizomi 21'li fetüsler viabl olmalarına karşın gebelik haftasının ilerlemesiyle fetal kayıp oranı artar. Gebeliğin 15 ile 20. haftaları arasında yapılan fetal karyotiplemede Down sendromu sıklığı, doğumdaki Down sendromu sıklığından %30 daha fazladır. Gebeliğin 9 ile 14. haftalarında yapılan fetal karyotiplemede Down sendromu sıklığı doğumdaki Down sendromu sıklığından %48-50 daha fazladır (4).

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde belli başlı olarak trizomi 13, 18, 21, cinsiyet kromozomu anomalileri ve yapısal düzensizlikler görülür. Anöploidinin bebek ve çocuk ölümlerinin %5-7'sinin ve gelişim gecikmelerinin %10'unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir. Bu tahminler gelişmiş ülkelerde 1970'li yılların ortalarında toplanmış olan verilerden elde edilmiştir (3).

Down sendromu, uzun dönem morbidite riskiyle ilişkili olan en yaygın kromozom anomalisidir. Canlı doğanların 1.21/1000'inde görülür. Intrauterin ya da doğumdan sonraki ilk beş yılda ölümcül olabilen trizomi 18 (0.15/1000) ve trizomi 13 (0.08/1000) ise daha az sıklıkla görülür (3).

Prenatal tarama programlarının çoğu, Down sendromu tesbiti için kullanılmaktadır. Ancak bunun yanında infertilite ile ve bazen geç gelişimle de ilgili olabilen cinsiyet kromozomlarındaki anomalileri de belirler.

Prenatal taramanın esas amacı ebeveynleri ciddi bir sorunu olan gebeliklerde gebeliğe devam etme ya da etmeme tercihini yapabilmelerine izin vermektir. Bir diğer amacı ebeveynlere çocuklarının sağlıklı olduğunun garantisini vermek, yada aksi durumda devam edecek olan ebeveynlere doğum öncesinde kendilerine verilen bilgiye kendilerini hazırlama şansını vermektir.

Down Sendromu Taraması

En sık gözlenen kromozomal anomali olan Down sendromu insidansının ileri anne yaşı ile birlikte artması nedeni ile ileri anne yaşı, prenatal sitogenetik tanı için geleneksel bir endikasyon olmuştur. Ancak Down sendromlu bebeklerin %80'i 35 yaşın altındaki annelerden doğmaktadır (5). 1984 yılında anne serumunda düşük AFP düzeyleri ile fetal Down sendromu arasındaki ilişkinin gösterilmesi genç anne (<35) popülasyonunda Down sendromu tarama protokollerinin oluşturulmasına bir başlangıç olmuştur.

Mayoz sırasında oluşan nondisjunction ihtimalinin 35 yaşın üstündeki annelerde arttığının belirlenmesi ileri anne yaşının, doğum öncesi sitogenetik tanı için geleneksel ve vazgeçilemez bir kriter olmasını sağlamıştır. Amniyosentez sonunda işleme bağlı fetal kayıp ihtimali (1/200) bu yaş grubundaki Down sendromu riskine eşit ya da daha az olması nedeni ile amniyosentez 35 yaşın üzerindeki tüm gebelere uygulanmaktadır.

Ancak tüm Down sendromlu bebeklerin %80'i 35 yaşın altındaki annelerden doğmaktadır. Noninvaziv bir tarama yöntemi olan üçlü tarama testi genç anne

populasyonunun kromozomal hastalıklar özellikle Down sendromu için taranmasında önemli bir başlangıç olmuştur (6).

Üçlü tarama testi ile %5 yanlış pozitiflikle Down sendromu yakalama oranı %60 civarındadır. İkinci trimester üçlü tarama testinde Down sendromu haricinde anöploidi, trizomi 18, triploidi ve seks kromozom anomalilerini de tespit etmek mümkün olabilir. Tarama testlerinde kullanılan markerlerin düzeyi normal populusyondaki ortanca değerlerinin katları olarak ifade edilmektedir (MoM, multiples of median). Üçlü testte risk faktörü "multivariate Gaussian" algoritmalar ile hesaplanmaktadır. Hesaplamalar Down sendromu için ayrı, diğer trizomiler için ayrı ayrı yapılmaktadır. Alfa-fetoprotein, serbest estriol ve β -hCG farklı trizomilerde farklı kan düzeyleri göstermektedir.

Anne yaşı fetal NT ile tarama yapıldığı takdirde %5 yanlış pozitif sonuçla Trizomi 21'li fetüslerin %80'i saptanabilmektedir. Eğer 10 -14 gebelik haftalarında bu iki parametreye maternal serum β -hCG ve Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A) ölçümleri de eklenirse kromozomal anomaliyi saptama sensitivitesi %90'a çıkmaktadır.

Tarama Hedefleri

Çeşitli tarama yöntemlerinin amacı Trizomi 21 açısından risk altında olan hastaları belirleyerek, bu hastalara yapılacak olan invaziv prenatal tanı işlemlerinden önce hastalara, bilgilendirilme fırsatı verilmesinin sağlanmasıdır. Demografik özellikler, özellikle de anne yaşının ileri olması toplumda anöploidi taranması gereksiniminin artmasına yol açmıştır. Fetal karyotip tayini amacı ile invaziv prenatal işlemleri 3 nedenden dolayı sadece kromozomal anomali açısından yüksek risk taşıyan hastalara önerilmekte ve yapılmaktadır:

- a. Prosedüre bağlı fetal kayıp oranının yaklaşık %0.5-1 oranında olması (7).

- b. Sitogenetik laboratuvarlarının kapasitesinin sınırlı olması.
- c. Maliyet.

İleri yaşa sahip olan kadınların abort yapma ihtimallerinin daha fazla olması nedeni ile, invaziv bir girişim yapmadan önce invaziv olmayan, daha basit tarama testleri yardımıyla risk değerlendirilmesi yapılması özel önem arz etmektedir. İleri yaşa sahip olan hastalarda invaziv işleme bağlı fetal kayıp, fertilitenin bu hastalarda azalması nedeni ile önemli olmaktadır. Buna karşın daha genç yaştaki gebelerde ise ağır kromozomal anomalisi olan bir bebeğe sahip olduğunda hayat kalitesinin bozulması daha önemli olmaktadır. Bu nedenle tüm yaş gruplarındaki hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli ve kendi yaş grubundaki riskin saptanması sonucunda invaziv bir girişim yapıp yapılmayacağına karar verilmelidir. Son 20 yıl içerisinde kromozomal anomali riskinin değerlendirilebilmesi için sadece anne yaşı, fetal sonografik bulgular veya annede serum biyokimyasal belirteçlerine göre çeşitli risk değerlendirme programları geliştirilmiştir.

Prenatal Tanı Endikasyonları

a) İleri maternal yaş: Prenatal tanı endikasyonları içerisinde en geniş grubu oluştururlar. Pek çok ülkede yaş sınırı 35'dir, ancak yaş sınırı 33 ya da 37 olan ülkeler de mevcuttur. İkiz gebeliklerde bu yaş sınırı 31'e kadar inmektedir (8) İlerleyen anne yaşına paralel olarak fetüste kromozom anomalilerinin görülme oranı da artmaktadır .

Bir kadının hayatı boyunca ürettiği tüm yumurtaları daha doğumdan itibaren ovaryumlarında primitif olarak bulunmaktadır. Yıllar geçtikçe, dolayısıyla bu ilkel yumurtalar yaşlandıkça, bunlara ait kromozomal anormalliklerin oluşması olasılığının arttığına inanılır (9).

İlerleyen anne yaşı ile beraber oosit formasyonunda görülen nondisjunction insidansında artma ve anöploidi ile sonuçlanır. Mayoz bölünme esnasındaki bu nondisjunctionun patofizyolojisi ise tam olarak anlaşılmamıştır (10).

Genel olarak yanlış bir değerlendirme; ilerlemiş anne yaşının sadece Down sendromu için risk faktörü olduğunun düşünülmesidir. Gerçekte Down sendromu karyotipi bu endikasyon ile yapılan amniyosentezlerin yarısındaki risk faktörüdür. Diğer yarısındaki riskler ise trizomi 18, Trizomi 13 gibi otozomal ve 47,XXY ve 47,XXX kuruluşları olan seks kromozomal anöploidileridir (10). Fakat XYY ve 45,X olgularında ileri anne yaşı ile bir ilişki belirlenmemiştir (11).

b) İleri paternal yaş: Paternal yaşı 50'nin üzerinde olmasıdır. Ancak her ülkede kabul edilmemektedir (12). İlerlemiş baba yaşıyla, anöploidinin artmış riskine dair görüşler olmakla beraber, görüşlerle ilgili destekleyici kanıtlar yoktur (10).

c) Habituel abortus: Spontan abortus; 20. gestasyon haftasından önce veya fetal ağırlığın 500 gramın altında olduğu durumlarda gebeliğin sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Habituel abortus tanımı ise, ardışık 3 veya daha fazla spontan abortus için kullanılmaktadır.

Erken spontan abortus materyallerinin %25-60'nın kromozomu anöploididir.

Habituel abortusu olan gebelerde fetüste saptanan kromozomal anomali oranı %1 olup, bu oran 38 yaşındaki bir kadının kromozomal anomalili bebek doğurma riskine eşdeğerdir. Bu nedenle, herhangi bir sebeple açıklanamayan tekrarlayan düşüklere olan çiftlere gebelik durumunda prenatal tanı yapılması gerekir.

a) Kromozomal anomalili bebek doğurma hikayesi: Daha önceden kromozomal anomalili bebeğe sahip olan hastalarda, ikinci bebeğin kromozomal anomali doğma riski %10-15'lere kadar çıkabilmektedir (13). Bu nedenlerden

dolayı daha önceden herhangi bir kromozomal anomalili çocuk doğurmuş gebe bayanlara, anne yaşına bakılmaksızın, invaziv prenatal tanı işlemleri yapılmalıdır.

e) Koryonik villüs örneklemesinde (CVS) mozaizm saptanması: CVS, prenatal tanı amacıyla amniyosenteze göre daha erken gebelik haftalarında (10-14 haftalarda) transservikal ya da transabdominal yoldan fetal trofoblastik dokunun aspirasyonu işlemidir.

Mozaisizm, birbirinden farklı kromozom yapısı bulunan hücrelerin bir arada bulunmasıdır. Ancak mozaizm toplumun çok küçük bir kısmında mevcuttur. Bu durumda bebek açısından sonucu tayin eden kriter mozaik olan kromozomal düzensizliğin tipi ve bu hücrelerin tüm hücreler içindeki oranıdır. CVS ile yapılan kromozom analizinde bazen mozaizm saptanmasına rağmen, bebeğin kendisinde bulunmaz ve plasenta ile sınırlıdır. Yani sadece plasentada bulunur. Plasentaya ait olan bu tür mozaizm yaklaşık olarak %1 sıklıkta görülür. Sonradan hastaya amniyosentez uygulanırsa söz konusu mozaizmin sadece plasentaya mı ait, yoksa bebekte de var mı sorusuna kolaylıkla cevap bulunabilir (9).

f) Ultrason incelemesinde anöplöidi düşündüren bulgular: Bebeğe birtakım kromozomal bozuklukların bulunabileceği olasılığını gündeme getiren bazı ultrasonografik bulguların saptanması ve bu bulgulardan özellikle bebeğe ait yapısal anormalliklerin yanı sıra, gelişmenin geri olması ve amniyotik sıvı miktarında şiddetli artma ve azalmalar anöplöidi düşündüren bulgulardır.

g) 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, hCG ve serbest estriol

düzeylerinin kombinasyonudur. Bu kombinasyonun kullanımı ile Down sendromu olgularının yaklaşık %60'ı tespit edilebilmektedir.

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 (14).

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 yararsızdır.

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 fetüslerin daha erken haftalarda saptanması mümkün hale gelmektedir (15).

h) 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 defekti 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 (16). Kesin tanı konulabilmesi için amniyosentez ile amniyon sıvısında alfa-fetoprotein (AFP) ve asetilkolinesteraz düzeyini belirlemek gerekebilmektedir.

Bununla birlikte, nöral tüp defektli bebeklerin %95'i herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan annelerden doğmaktadır (14).

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 Multiples 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'luk kısmına ise amniyosentez önerilmektedir. Çok merkezli yapılan çalışmalar sonucunda amniyosentez yapılan hastalarda NTD anomali insidansı %5 olarak bildirilmektedir (15).

Aynı zamanda belirtilmesi gereken önemli bir husus ise, en iyi özelliklere sahip ultrasonografi ile değerlendirmede bile bu anomalilerin yaklaşık %10-15'lik kısmının saptanamamasıdır. Bu sonuçlar, yüksek AFP düzeyi saptanan hastalara ultrasonografi değerlendirmesi yapılması, inceleme normal olsa bile amniyosentez yapılarak amniyotik sıvı AFP ve asetilkolinesteraz düzeyinin belirlenmesi ile karyotip çalışması yapılması NTD defektlerinin tespiti için en duyarlı testler olarak görünmektedir (14).

ı) Eşlerde dengeli translokasyon taşıyıcılığı yada diğer yapısal kromozom kusurlarının olduğunun bilinmesi

i) Yakın akrabalarından birinde kromozom anomalisi varlığı

j) Maternal Anksiyete

k) Kromozom anomalili bebek doğurma hikayesi

Genetik Amniyosentez

Geçen son 40 yıl içerisinde invazif prenatal tanı hızlı bir gelişim göstermiştir. Daha önceden araştırma amacı ile tasarlanıp kullanılan amniyosentez ve koryon villus biyopsisi, antenatal bakım ve takipler içerisinde önemli bir komponent haline gelmiştir. Prenatal olarak saptanabilen hastalıkların sayısı arttıkça, daha fazla sayıda hasta bu prosedürlerin kullanımı ile ilgili bilgi elde ederek, kendi gebeliklerinde de bu prosedürlerin kullanımını değerlendirmeye başlamıştır.

Tarihçe

Amniyosentez (AS), bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. Tedavi amacıyla amniyosentezin polihidramniosda uygulanması 100 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. 1956 yılında Fucs ve Riis amniyosentezle elde edilen fetal hücrelerde “Barr” cismine bakarak fetal seks tayininde bulunmuşlardır. 1965’de metabolik hastalık olarak ilk defa adrenogenital sendromun teşhisi amniyosentezle koyulmuştur. 1966 yılında Steele ve Breg’in, fetüsün deri ve boşaltım sisteminden amniyon sıvısına dökülen hücreleri kültür etmeleriyle klasik anlamda karyotip tayini başlamıştır. Takiben Valenti ve arkadaşları tarafından amniyosentezle prenatal olarak trizomi 21 tanısı yapılmıştır (17). Genetik amaçlı amniyosentez önceleri, fundusun 13. haftadan önce symphysis pubis üzerinde palpe edilememesi nedeni ile, ilk trimesterde transvaginal yoldan yapılmaktaydı. Takip eden 1960’lı yıllarda transabdominal olarak körlemesine yapılmıştır. 1970’li yıllardan başlayarak 1980’li yılların başında statik ultrasonografi yardımıyla plasenta olmayan bölgelerden yapılmıştır. Artık günümüzde ultrasonografi kontrolü altında yapılmaktadır.

Amniyosentez genetik tanı amacı dışında intraamniyotik sıvı perfüzyonu ve tıbbi tahliye amacıyla intraamniyotik rivanol uygulaması, akciğer

matürasyonunun troksin ile indüksiyonu ve akciğer matürasyon tayini gibi bir çok endikasyonla gebeliğin her üç trimesterinde de yaygın şekilde uygulanmış invaziv bir yöntemdir (18). Gebeliğin hangi döneminde uygulanırsa uygulansın teknik bakımdan önemli bir farklılık göstermez.

Amniyon Sıvısı Volümü ve Hücre İçeriği

Fertilizasyonun 12. gününden itibaren embriyonal yapıya bitişik primitif amniyon ile çevrili bir yarık gelişmeye başlar. Amniyon zarı ile çevrelenmiş amniyon kesesi, amniyon sıvısı ile doludur. Amniyon kesesi hızlı bir gelişim gösterir; 10. gebelik haftasında 30 ml, 12. gebelik haftasında 50 ml kadar olan bu sıvı, 16 -20. gebelik haftalarında 300 ± 100 ml'ye, 37. gebelik haftasında ise yaklaşık 1000 ml'ye kadar ulaşır. 38. gebelik haftasından itibaren hafif bir azalma gösterir (19).

Amniyon sıvısının birinci trimesterde majör kaynağı, tek katlı yassı epitel hücreleriyle döşeli ince bir membran olan, amniyotik membrandır. Gebelik ilerledikçe, bu sıvının büyük bölümü anne kanının plasental membranlardan süzülmesiyle oluşmaktadır. Gebeliğin son aylarında ise, buna fetüsün günde yarım litre idrarı da eklenmektedir.

Amniyon sıvısı; %99'u, inorganik tuzlar, organik maddeler ve fetüsten dökülen epitel hücrelerden oluşur. Organik bileşiklerin yarısı protein, diğer yarısı ise karbonhidrat, enzim, yağ, hormon ve pigmentlerden oluşur. Amniyon sıvısının karakteri ve biyokimyasal içeriği, gebelik boyunca değişime uğrar. . Termde amniyon sıvısının özgül ağırlığı 1.008, PH'sı 7.2'dir (20).

Gebelik haftasının artması ile amniyon sıvısının selüler içeriğinin artmasına rağmen, bu hücrelerin pek çoğu canlı olmayıp 16 -18. gebelik haftaları arasında amniyon sıvısından elde edilen hücrelerin sadece %20-35'i laboratuvar analizi için kullanılabilir (21). Bu hücrelerin yaklaşık %70'inin fetal membranlar ve

trofoblastlardan orijin aldığı bilinmektedir. Geriye kalan canlı hücrelerin ise fetal cilt ve mesane, epiteloid hücreler, fibroz bağ doku, damar fibroblastları ve fibroblastik hücrelerden orijin aldığı düşünülmektedir. Amniyon sıvısında sitogenetik analiz için gerekli olan mitoz bölünme gösteren hücrelerin nadiren bulunması nedeni ile bu hücrelerin elde edilebilmesi için hücre kültürü yapılmalıdır. Her 3 hücre tipi kültürde üreme göstermekle birlikte fibroblastlar en fazla bölünüp çoğalabilme özelliğine sahiptir (22).

Amniyosentez Endikasyonları

1. Prenatal Tanı Amaçlı

1.1 Kromozom analizi gereken durumlar

- a) Maternal yaşı 35'in üzerinde olması
- b) Paternal yaşı 50'nin üzerinde olması (her ülkede kabul edilmiyor)
- c) Habituel abortus
- d) Daha önce kromozom patolojisi bulunan abortus veya doğum hikayesi
- e) Eşlerde anormal karyotip
- f) Yakın aile bireylerinden kromozom patolojisi bulunması
- g) Daha önce karyotip tayini yapılmamış multipl majör malformasyonlu infant doğum hikayesi
- h) Üçlü testte yüksek risk
- i) 11-14. haftalarda yapılan nukal trans-lusensi testinde yüksek risk
- j) Ultrason incelemesinde anoploidi düşündüren bulgular
- k) Karyon villus örnekleme'sinde (KVÖ) mozaizm saptanması
- l) Maternal anksiyete

1.2. DNA analizi

1.3. Biyokimyasal genetik testler

1.4. Alfa-fetoprotein (AFP) ve asetil kolinesteraz (AK) düzeyi tayini

2. Fetal Durum Tayini Amaçlı

1. Rh izoimmunizasyon
2. Karyoamniyonit
3. Akciğer maturasyon tayini

3. Fetal Tedavi Amaçlı

1. Polihidroamniyozda seri dekompresyon amaçlı
2. Oligohidroamniyozda amniyoinfüzyon
3. Çoğul gebeliklerde fetosid
4. Fetal hipotiroidizmde tiroksin tedavisi
5. İkiz - ikiz transfüzyon sendromunda tedavi amaçlı önerenler bulunmaktadır

Amniyosentez İşleminin Kontrendikasyonları

Uterusu çepeçevre kuşatan barsak gibi, işlemin teknik yönünü ilgilendiren durumlar hariç tutulursa, amniyosentezin mutlak kontrendike olduğu bir hadise yoktur. Bununla birlikte HIV gibi maternal enfeksiyonlar veya diğer kan yoluyla geçen (örneğin Hepatit B gibi) enfeksiyonlar rölatif kontrendikedir.

Hepatit B virüs antijeni pozitif olan 15 gebe içeren bir yayında yapılan amniyosentez sonrası infantların hiçbirinde enfeksiyon saptanmamıştır. Bununla birlikte sadece iki hastada HBe Ag'i pozitif olarak tespit edilmiş ve %95 güven aralığıyla transplasental geçiş %22 olarak verilmiştir (23).

Diğer rölatif kontrendikasyonlar ise maternal koagulopati, antikoagulan kullanımı ve benzer durumlardır.

Amniyosentez Yapma Zamanı

Karyotip amaçlı olarak yapılan amniyosentez tecrübeli merkezlerde 10. gebelik haftasından itibaren yapılabilir, ancak erken olan bu dönemde kayıp oranı daha yüksektir. Gebeliğin 20. haftasından sonra ise sonuç verme zamanı uzar. Bu nedenlerle genetik amaçlı amniyosentez sıklıkla gebeliğin 15-20. haftaları arasında uygulanır.

Erken Amniyosentez

CVS'in dezavantajları saptandıkça ve ilk trimesterde tanı koyma isteği arttıkça amniyosentez haftasını aşağı çekmeğe yönelik çabalar ortaya çıkmıştır. Standart amniyosentez 15. haftadan itibaren yapılırken erken amniosentez %2 başarısızlık oranı ile 11-14. gebelik haftalarında yapılmaktadır. 12. gebelik haftasında amniyotik sıvı miktarı 100 ml'e ulaşır. Bu nedenle standart amniyosentezde olduğu gibi 15-20 ml amniyotik sıvı alınamaz. Hafif oligohidroamniyoz bile akciğer hipoplazisi ve ekstremitelerde malpozisyon oluşturabilir. Her gebelik haftasına 1 ml'den fazla sıvı alınmamalıdır. Son yıllarda amniyofiltrasyon tekniği önerilmektedir. Bu yöntemle hücreler alındıktan sonra amniyotik sıvı yeniden amnion boşluğuna verilmektedir (12).

Prosedür Öncesi Hazırlık ve Teknik

Tüm girişimlerde olduğu gibi genetik amniyosentezde de asepsi ve antisepsiye azami dikkat gösterilmelidir. Batın Polivinilpirolidon-İyot (Povidon İyot) ile silinir. Ultrasonografi probu 2-Propanol Benzalkoniumklorid sprey ile bir kaç defa temizlenir veya steril bir eldivenin avuç kısmı ile gergin şekilde sarılır. Ultrasonografi ile 3-5 dakika içinde (Povidon İyot'un etki süresi) fetal ölçüler, fetüs, plasenta lokalizasyonu ve amniyotik sıvı değerlendirilerek amniyosentez için en uygun yer belirlenir. Amniyotik sıvı içindeki cansız fetal hücrelerin ancak %10'u

hücre kültüründe işe yaramaktadır. Hücre sayısının fazla olmasının kültür başarısını olumlu etkileyeceği açıktır. Amniyosentez yaparken gebeye her aşamayı anlatmak gebenin kaygılarını azaltmak için uygun bir yöntemdir. İleri derecede kaygılı gebelerde amniyosentezi ertelemek nadiren de olsa gerekebilir. Amniyosentez sırasında gebenin kontrolsüz bir hareket yapmayacağından emin olmak gerekir.

Uygun yer, mümkün olduğunca plasentanın olmadığı, fetüsün kafasından uzak ve amniyotik sıvının bol olduğu yerdir. İğneyi batırmadan önce iğnenin steril plastik kabının akustik gölgesi ile girilecek alan belirlenir. Uygun yer belirlendikten sonra ultrasonografi rehberliğinde tek kullanımlık mandrenli 22 Gauge spinal iğne ile veya amniyosentez için üretilmiş ucu hiperekojen mandrenli 22 G iğneler ile genetik amniyosentez yapılır. Mandrenli iğne kullanımı ve ilk 2 ml amniyotik sıvının ayrı bir enjektöre aspire edilmesi maternal hücre kontaminasyonu riskini azaltmak içindir. İlk 2 ml amniyotik sıvı ayrı küçük bir enjektöre aspire edildikten sonra geriye kalan 18 ml amniyotik sıvı (hafta başına 1 ml olacak şekilde) iki ayrı enjektöre aspire edilir. Enjektörler üzerine mutlaka hastanın adı soyadı yazılmalıdır. Eğer transplasental geçiş kaçınılmaz ise plasentaya dik giriş tercih edilmelidir ve iğne hızlı batırılmalıdır. Taze kanlı amniyotik sıvı aspire edilen olgularda enjektöre hemen 2-3 ml heparin aspire edilmelidir. Bu sayede amniyotik sıvı içindeki hücrelerin oluşacak pıhtıya yapışmaları önlenmiş olur ve kanlı da olsa amniyotik sıvıdan başarılı bir hücre kültürü elde etme şansı artar.

Amniyosentez sırasında obesite, anksiyete, uterus kontraksiyonları, miyomlar ve amniyotik zarın çadırlaşması amniyosentez başarısını olumsuz etkileyebilir. Uterus kontrakte ise amniyosentez yapılmamalıdır. Obez hastalarda klasik amniyosentez iğnelerinden daha uzun olan 22 G kordosentez iğneleri kulla-

nılabilir. Miyomlar genel olarak sorun yaratmazlar. Prensipten olarak hedeflenen yere ulaşmayı engelleyebileceği için miyomdan geçmemek gerekir. Ancak bu konuda operatörün deneyimi de önemlidir. Çadırlaşma (koryon zarı ile yapışmamış olan amniyotik zarın iğnenin ucunda uzaması ve delinmemesi) nadiren olmakla birlikte önemli bir sorundur, çünkü böyle bir durumda amniyotik sıvı aspire edilemez. Eğer derinlik varsa hızlı bir itme hareketi ile zarı delmek denenebilir. Ancak bu itme hareketi için uygun mesafe yoksa veya başarısız olunursa ısrarcı olmamak gerekir. Başka bir yerden ve / veya başka bir gün amniyosentez tekrarlanır. Prensipten olarak aynı gün ikiden fazla amniyosentez denenmemelidir ve aynı iğne aynı hastaya ikinci bir defa kullanılmamalıdır. Başka bir ifade ile ikinci bir amniyosentez için yeni bir tek kullanımlık iğne kullanılmalıdır.

Amniyosentezin çoğul gebeliklerde uygulanması ile ilgili değişik yaklaşımlar bulunmaktadır. İkizlerde ilk girilen keseye indigo karmin (1,5 ml) verilebilir ve ikinci kesede bu boyanın yokluğu iki keseden ayrı ayrı örnekleme yapıldığını gösterir. Bu yöntem son yıllarda realtime ultrasonların iyi gözlem sağlayarak ayrı ayrı keselere giriş imkanı vermesi nedeniyle geriye itilmiştir. Günümüzde tek iğne girişiyle ikizlerde amniyosentez yapımı daha ön plana çıkmıştır. Fakat bu yöntemin psödo-monoamniyotik ikiz gebelik oluşturmak, amniyotik band sendromuna yol açmak ve sitogenetik problemlere sebep olmak gibi sakıncaları tartışma konusudur (12).

Amniyosentezin Komplikasyonları

1. Maternal akut komplikasyonlar

Ağrı, kanama ve amniyotik sıvı sızıntısı işlem sonrası hemen ortaya çıkabilen komplikasyonlardır. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ağrı %12.1 oranında saptanırken, sadece ultrasonografi uygulananlarda %5.8 olarak bulunmuştur. Vajinal kanama ile ilgili yapılan başka bir çalışmada standart

amniyosentez sonucu %0.2 oranında kanama gözlenirken erken amniyosentezde bu oran %1.9 olarak saptanmıştır. Amniyotik sıvı sızıntısı erken amniyosentez olgularında standart amniyosenteze göre daha fazla görülmektedir. Literatürde erken amniyosentezde bu komplikasyon oranı %2.9-3.5 iken standart amniyosentezde %0.2-1.7 olarak bildirilmektedir (24).

2. Enfeksiyon

Uygun koşullarda yapıldığı takdirde intra-amniyotik enfeksiyon gelişme şansı son derece düşüktür. 239 olgunun incelendiği bir çalışmada bu oran %0.42 olarak bildirilmiştir(12).

3. İzoimmunizasyon

Amniyosentez sonrası immunizasyon oranı literatürde %1.4-3.4 olarak bildirilmektedir (25). Normal bir gebelikte immunizasyon oranı %1.1-2.2 olduğuna ve amniyosentez esnasında 6 kadından birinde fetomaternal hemoraji olup aradaki fark izah edilebilir düzeydedir. Ayrıca, ABO izoimmunizasyon riskini azaltmak amacıyla transplasental girişimden kaçınılması ve Rh uyuşmazlığı bulunan gebeye intramusküler 100-300 mikrogram anti-D immunoglobulin (Ig) yapılması tavsiye edilmektedir (12).

4. Fetal kayıp

Amniyosentezin en önemli komplikasyonlarından biridir. Genel olarak kabul edilen, amniyosentezin fetal kayıp oranını %1 artırdığıdır (12). Spontan abortus oranının ortalama %1.5 olduğu kabul edilirse, amniyosentez bu oranı ortalama %2.4'a çıkarmaktadır. İşlemin yapılmasından itibaren gebeliğin belirli süresine kadar hatta doğuma kadar görülen fetal kayıplarla ilgili birçok araştırma mevcuttur.

Kanada'da yapılan bir çalışmada 3691 olgu erken ve standart amniyosentez sonrası 20. gebelik haftasına kadar takip edilmiştir. Bu çalışmada

erken amniyosentez grubunda fetal kayıp oranı %2.7, standart amniyosentez grubunda %0.5 olarak saptanmıştır. Fetal kayıpla ilgili olabilecek teknik faktörleri araştırdıklarında ise amniyotik sıvı sızıntısı, vajinal kanama ve operatörün olguyu "zor" olarak nitelemesinin fetal kayıpla korelasyon gösterdiklerini bulmuşlardır. Maternal risk faktörlerinden hipertansiyon, artmış vücut kitle indeksi ve graviditenin 3'ten fazla olmasının da fetal kayıpla korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (12).

Fetal kayıpların amniyotik sıvının anormal renkte olduğu olgularda, ultrasonla anomali saptanan fetüslerde ve işlem esnasında fetal kalp atım hızı beklenenden fazla olanlarda daha sık görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır (12).

Çalışmalarda multipl iğne girişinin fetal kayıp riskini artırdığı gösterilmiştir. Erken ve standart amniyosentez olgularında iğnenin plasentadan geçmesinin fetal kayıp oranını arttırmadığı bildirilmiştir (12).

5. Neonatal respiratuvar distres

Amniyosentez yapılan olgularda doğum sonrası neonatal respiratuvar distres sorunu yaşanabilmektedir. 695 gebede yapılan bir çalışmada standart amniyosentez sonrası %1.6, erken amniyosentez sonrası %2.1 oranında görüldüğü bildirilmiştir(12). Amniyotik sıvı volümünde değişiklik veya kronik amniyotik sıvı sızıntısı, pulmoner gelişimi bozarak solunum problemi oluşturabilir. Respiratuvar sorunların uzun dönemde sonuçları konusunda çelişkili raporlar bulunmaktadır(...). Gebelikleri esnasında annelerine amniyosentez yapılan çocuklarda solunum sorunlarının fazla görüldüğüne veya kontrol olgularından farklı olmadığına dair çalışmalar mevcuttur (12).

6. Ortopedik anormallikler

Talipes ekinovarus ve kalça çıkığının amniyosentez yapılan olgularda ortaya çıkabileceğine dair bilgiler literatürde bulunmaktadır. CVS, erken amniyosentez ve standart amniyosentezi talipes ekinovarus yönünden karşılaştıran araştırmalarda bu anomalinin erken amniyosentezde ortalama %1.5 daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir (12).

7. Diğer

Geçmişte yapılan körlemesine amniyosentez yerine ultrasonografi eşliğinde yapılanlar sayesinde iğne yaralanmaları oldukça nadir görülmektedir.

Amniyosentez sonrası doğan bu bebeklerin okul çağına kadar olan gelişimleri de araştırılmıştır. Mental, motor gelişimleri ve diğer sağlık parametrelerinde önemli bir sorun saptanmamıştır (12).

Laboratuvar Başarısı 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. Kültür başarısızlığı, 2. trimesterde, gelişmiş laboratuvarlarda %1 civarında verilmektedir. Gebelik haftası azaldıkça başarı oranı düşmektedir. 8.-9. haftada başarısızlık oranı %30 civarındadır (26). 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 riski azaltılabilir. Plasental perforasyon, multiple iğne girişi, kanlı amniyon sıvısı ve zor elde edilen amniyotik sıvı, maternal kontaminasyon riskini artırır. Kromozom analizlerinde önemli bir sorun olan mozaisizm %0.1 oranında görülmektedir. Böyle bir durumda, yeni bir amniyosentez yerine kordosentez önerilmektedir .

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmamızda, Ocak 2005 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.Ü.T.F) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine fetal kromozom anomali riski nedeniyle, kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarınca refere edilen gebeler, gebe polikliniğimizde izlenen gebeler olmak üzere toplam 615 kadına amniyosentez uygulandı. Amniyosentez yapılmadan önce aile ile detaylı bir görüşme yapılarak ailelerde kromozomal anomalili kişi veya doğumlar ya da gebelik terminasyonu, ölü doğum, motor ve mental retardasyonu olan kişiler olup olmadığı sorgulandı. Tüm bu bilgileri içeren detaylı form dolduruldu. Aileye işlemin neden gerekli olduğu, işlem ile ilgili olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve işlemin riskleri ayrıntılı olarak anlatıldı. Gebelere işleme bağlı olarak oluşabilen %0.5-1 lik fetal kayıp riskinin olduğu belirtildi ve her iki eşin işleme izin verdiğine dair imzaları alındı. Girişimi kabul etmeyen gebeler çalışma kapsamına alınmadı.

Amniyosentez uygulanan gebelerin yaşı, gravidası, paritesi, abortus sayısı, yaşayan çocuk sayısı, öğrenim durumu, mesleği, eşiyle akrabalık derecesi, gebelik haftası ve son adet tarihi kaydedildi. Girişimi kabul eden gebelerin, gebe muayeneleri ile birlikte genel fizik muayeneleri, obstetrik ultrasonografi tetkiki kliniğimizde yapıldı. Tüm fetüsler obstetrik ultrasonografi ile anomali yönünden değerlendirildi.

Gebelerin amniyosentez yapılma endikasyonları ise sırasıyla yapılan üçlü tarama testinde Down sendromu riskinin 1/270 veya üzerinde saptanması, ileri anne yaşı, maternal anksiyete, double test pozitifliği, daha önceden kromozom

anomalili bebek doğurma hikayesi, yapılan ultrasonografide majör fetal anomali saptanması, ultrasonografide fetal anomali düşündüreren (nukal fold artışı, hiperekojenik bağırsaklar, kısa femur, kalpte ekojenik fokus, koroid pleksus kisti, hidronefroz) bulguların bir yada birkaçının pozitif olması, nukal translusenside artış saptanması olarak belirlendi.

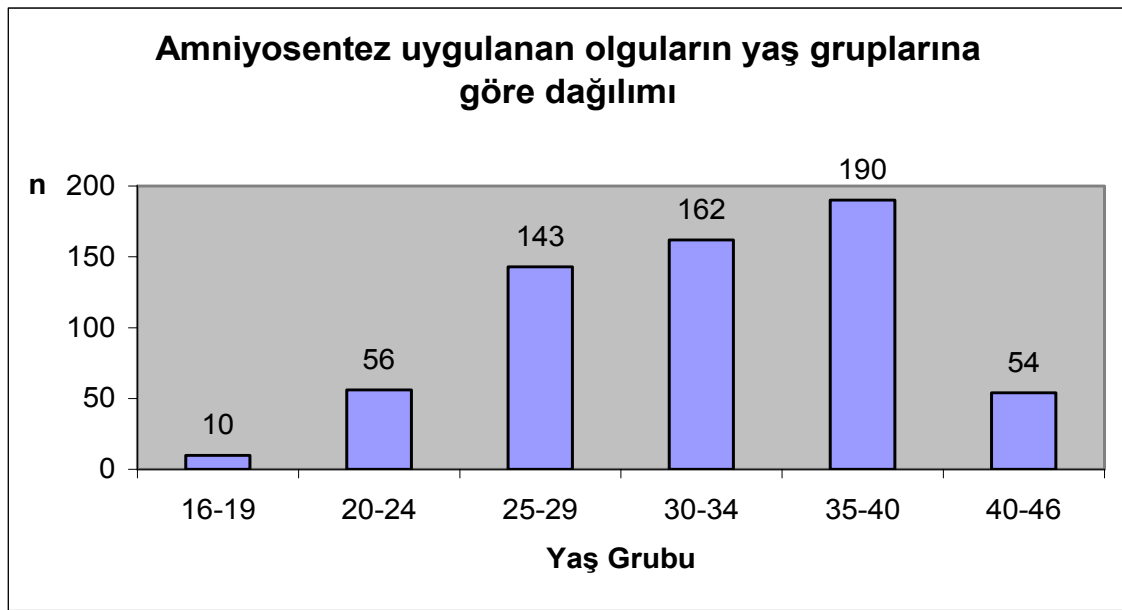
Bütün amniyosentez girişimleri uzmanlar tarafından veya uzman gözetimi altında yapıldı. Amniyosentez işlemine başlamadan önce kullanılacak olan, steril gazlı bez, 2 adet 10 ml ve 1 adet 2.5 ml'lik steril disposable enjektör ve spinal iğne steril bir örtü üzerinde hazırlandı. Girişimi kabul eden gebelere, gebeliklerinin 13-23. haftaları arasında, Toshiba SSH-140A, 3,5 MHz konveks problu renkli Doppler ultrasonografi cihazı ve GE Voluson 730 Pro eşliğinde, batın ve prob povidone iodine ile temizlendikten sonra fetal kısımlar içermeyen en uygun amniyotik cep bölgesi saptanarak transabdominal amniyosentez işlemi uygulandı. Ponksiyonlar tek kullanımlık 20 ile 22 gauge arasında değişen spinal iğneler ile yapıldı. İşlem esnasında mümkün olduğunca plasentadan geçilmemeye, anterior plasenta mevcudiyetinde ise en periferik kısmından geçilmeye dikkat edilerek, batın ön duvarından ileri doğru itildi ve örneklemenin yapılacağı amniotik cep bölümüne ulaşıldı. Daha sonra iğnenin mandreni çekilerek serbest amniyon sıvısı gelişi gözlendi ve 2.5 ml'lik enjektörle alınan ilk 0.5-2 ml amniyon sıvısı dışarı atıldı. Takiben sitogenetik analiz için 2 tane 10 ml'lik enjektör ile her gebelik haftası için 1 ml olmak üzere amniyon sıvısı alındı. Karyotip incelemesi için alınan sıvı steril şartlarda, kapalı ambalajda en kısa sürede Genetik Anabilim Dalına ulaştırıldı. Amniyon sıvısı alınmasını takiben spinal iğne, aksına paralel olacak şekilde çekilerek batın duvarından çıkarıldı. Daha sonra ultrasonografi ile fetal viabilite tespit edildi. Rh uyuşmazlığı olan gebelere ise immunizasyon riski nedeni

ile girişim sonrası 300 mikrogram anti-D immün globülin uygulandı. Lokal anestezi ve profilaktik antibiyotik kullanılmadı. Genetik Anabilim Dalında amniyon sıvı örnekleri 2 kültür ortamına ekilerek, standart 14 günlük kültür işlemine tabi tutuldu. Kültürü takiben hücre bölünmesi kolşisin ile metafazda durduruldu ve takiben hipotonik solüsyonlar ile hücre şişmesi oluşturularak kromozomlar ayrıldı ve asit fiksatifler kullanılarak hücre membranı lize edildi. Hücre proteinleri daha sonra fiksasyon işlemine tabi tutuldu. Kromozomlar daha sonra boyanarak standart Giemsa-Trypsin bantlama işlemi yapıldı. Sitogenetik analiz için her örnek için yaklaşık 20 metafaz plağı sayılıp değerlendirildi.

Hastaların karyotip sonuçları, genetik raporlarından öğrenildi. Gebeler daha sonra kaydedilen telefon numaralarından tek tek aranarak işlemin komplikasyonları, işlemten sonra gebeliğin seyri ve fetüs doğmuşsa; prognozu hakkındaki bilgiler sorgulanarak kaydedildi.

BULGULAR

Ocak 2005 ile Aralık 2007 tarihleri arasında kliniğimizde 615 gebeye gebeliklerinin 13 ile 22. haftaları arasında amniyosentez uygulandı. 20 olguya 2 kez, 2 olguya 3 kez uygulandı. Gebelerin yaşı 16 ile 46 yaş arasında değişmekte idi. Ortalama yaşları 32.33 ± 6.12 olarak bulundu. Amniyosentez uygulanan olguların yaş gruplarına göre dağılımı Grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1. Amniyosentez uygulanan olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Olguların ortalama gebelik sayısı 3.70 ± 2.46 , ortalama doğum sayısı 2.16 ± 2.15 , ortalama abortus sayısı 0.60 ± 0.94 , ortalama çocuk sayısı 1.94 ± 1.96 olarak bulundu. Olguların %38’inin en az bir abortus yaptığı tespit edildi. Olguların %74’ü en az bir çocuk sahibiydi.

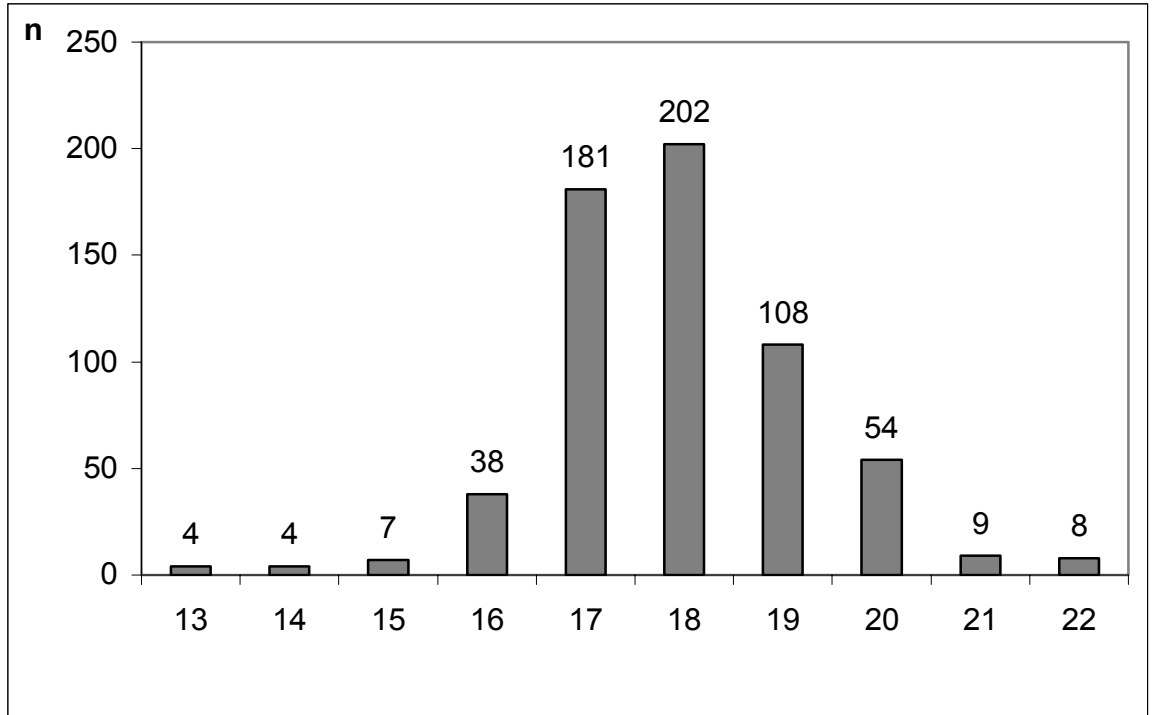
Amniyosentez uygulanan olguların yaş ve paritelerine göre dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Amniyosentez uygulanan olguların yaşlarına ve paritelerine göre dağılımı

Parite	Ort. Yaş	%
Nullipar	27.73±5.76	22.43
Primipar	30.40±5.05	26.50
Multipar	34.42±5.10	36.91
Grand multipar	37.91±3.78	13.49

Sitogenetik tanı amaçlı amniyosentez yapılan olguları gebelik haftalarına göre değerlendirildiğinde, girişim yapılan gebelerin gebelik haftası en erken 13, en geç 22 gebelik haftasında idi.

Girişim yapılan gebelerin ortalama gebelik haftası 17.96±1.3 (13-22) olarak bulundu. Amniyosentez uygulanan olguların gebelik haftasına göre dağılımı Grafik 2’de gösterilmiştir.

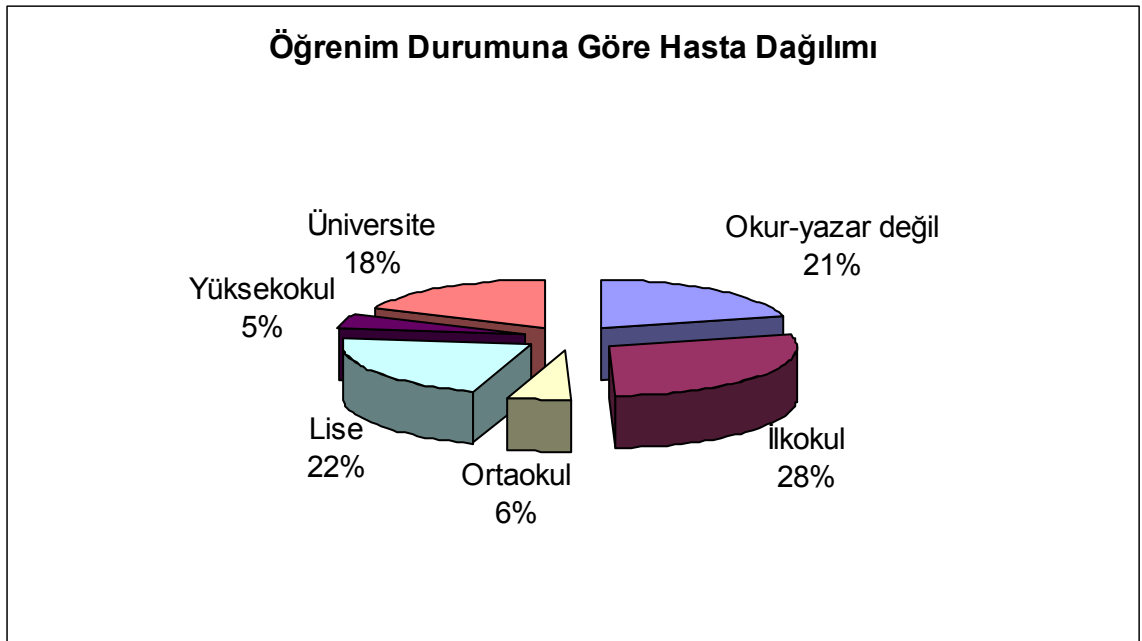


Grafik 2. Amniyosentez uygulanan olguların gebelik haftalarına göre dağılımı

Gebelerden amniyosentez ile ortalama 17.6 ± 1.19 (13-21) ml amniyon sıvısı alındı. Olguların iğne giriş sayıları incelendiğinde, 593 olguda (%96) bir defa, 20 olguda (%3) iki defa, 3 olguda (%0.5) üç defa iğne girişi görülmüştür. Gebelerin 548'ine (%89) transamniyotik olarak, 67'sine (%11) transplasental olarak iğne girişi yapıldığı görülmüştür.

Amniyosentez sırasında 608 (%98.8) hastanın amniyon mayisi berrak, 7(%1.2) hastanın ki bulanık olarak değerlendirildi.

Hastalar mesleki dağılımlarına göre incelendiğinde %73.8'inin çalışmayan (ev hanımı), %26.2'sinin ise çalışan kadınlardan oluştuğu belirlendi. Öğrenim durumlarına göre dağılımları da Grafik 3'de verilmiştir.



Grafik 3. Amniyosentez uygulanan olguların öğrenim durumlarına göre dağılımı

Hastaların 122'sinde (%19.8) birinci dereceden akraba evliliği vardı. 18'inde (%2.9) ikinci dereceden, 37'sinde (%6.8) uzak akrabalık vardı. Aralarında akrabalık olmayanların sayısı 433 (%70) idi. Amniyosentez endikasyonlarında birinci sırayı %45.85 ile pozitif triple test alırken, ikinci sırayı da %15.28 ile pozitif

double test almaktadır. Amniyosentez endikasyon sıralaması tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Amniyosentez uygulanan olguların endikasyonlarına göre dağılımı

Endikasyonlar	n:615	Oran (%)
Pozitif Triple test	282	45.85
Pozitif Double test	94	15.28
İleri anne yaşı	77	12.52
Pozitif ultrasonografi bulguları	73	11.87
Parental anksiyete	27	4.39
Anomalili çocuk öyküsü	24	3.90
Önceki Down öyküsü	22	3.58
Kalın NT	6	0.98
Yakın ailesinde Down sendromlu çocuk öyküsü	3	0.49
Önceki Trizomi 18	2	0.33
Triploidili çocuk öyküsü	2	0.33
Kalın NF	1	0.16
CVS de mozaism	1	0.16
Sebebi bilinmeyen fetal kayıp öyküsü	1	0.16

İleri anne yaşı endikasyonu ile amniyosentez uygulanan hastaların 1’inin (%1.2) genetik sonucu trizomi 18 ve 1’inin (%1.2) genetik sonucu trizomi 21 olarak saptandı. Pozitif triple test endikasyonu ile amniyosentez yapılan hastaların 5’inde (%1.7) Trizomi 21, 2’sinde (%0.7) dengeli translokasyon 2’sinde (%0.7) mozaism saptandı. Pozitif double test endikasyonu ile amniyosentez uygulanan hastaların 4 ‘ünde (%4.2) trizomi 21 ve 1’inde (%1) triploidi x saptandı.

Amniyosentez uygulanan olguların endikasyonlarına göre amniyosentez sonuçları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Amniyosentez uygulanan olguların endikasyonlarına ve genetik sonuçlarına göre dağılımı.

Amniyosentez endikasyonu	Amniyosentez (n:615)	Kromozom anomalisi	
		(n:23)	(%)
Pozitif Triple test	282	5	1.7
Pozitif Double test	94	4	4.2
İleri Yaş	77	1	1.3
Pozitif USG bulguları	73	11	15
Maternal Anksiyete	27	0	0
Anomalili Çocuk Öyküsü	24	0	0
Previous Down	22	0	0
Kalın NT	6	1	16
Ailede Down sendromlu çocuk öyküsü	3	0	0
Previous Trizomi 18	2	0	0
Triploidili Çocuk Öyküsü	2	0	0
Kalın NF	1	1	100
CVS de Mozaizm	1	0	0
Sebebi belli olmayan kayıp	1	0	0
Toplam	615	23	3.74

Kromozom analizi Down Sendromu tesbit edilen 14 hastanın 5’ine pozitif triple test, 3’üne fetal anomali, 1’ine kalın NF(7.9 mm), 1’ine kalın NT, 4’üne de pozitif double test endikasyonu ile amniyosentez uygulanmıştır.

Kromozom analizi Turner Sendromu tespit edilen 4 hastanın tümüne fetal anomali endikasyonu ile amniyosentez uygulanmıştır.Bu hastaların tümünde kistik higroma tespit edilmiştir.

Edward sendromu tespit edilen 3 hastanın 2 'sine fetal anomali ,1'ine ileri yaş endikasyonu ile amniyosentez yapılmıştır.

Amniyosentez sonrası kromozomal anomali tespit edilen hastaların yaş ortalaması 33.86 ± 6.4 (21-43) idi. Down sendromlu olguların ortalama yaşı 36.42 ± 4.16 (28-42) idi.

Down sendromu tesbit edilen hastaların yaş, amniyosentez endikasyonları ve pozitif USG bulgularına göre dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Down Sendromu tesbit edilen hastaların yaş, amniyosentez endikasyonları ve pozitif ultrason bulgularına göre dağılımı

Yaş	AS Endikasyonu	Pozitif USG bulguları
28	Kalın NT	Hiperekojenik barsak
32	Double Test	Yok
32	Double Test	Nazal bone hipoplazik, kalpte hiperekojenik odak
35	Triple Test	Yok
35	Kalın NF	NF: 7.9 mm
35	Fetal Anomali	Kranial ödem, Ensede 8 mm'lik kistik higroma, Generalize ödem, Bilateral pyelektazi, Nazal bone izlenmedi
35	Double Test	Bilateral koroid pleksus kisti
37	Fetal Anomali	Tüm vücutta yaygın ödem, barsaklar hiperekojen, posterior fossada kistik dilatasyon
38	Fetal Anomali	Tek ventrikül genişliği 15 mm
38	Triple Test	Ensede 4 mm'lik kistik görünüm
39	Triple Test	Yok
41	Triple Test	Bilateral ventrikülomegali, kalpte hiperekojenik fokus
42	Double Test	Yok
43	Triple Test	Yok

Amniyosentez sonucu Down sendromu tesbit edilen olguların AFP MoM değeri ortalama 0.69 ± 0.15 , E_3 MoM değeri ortalama 0.71 ± 0.14 , β -hCG MoM değeri ortalama 2.26 ± 2.03 olarak değerlendirildi.

Fetal anomali endikasyonu ile amniyosentez uygulanan 37 olgunun genetik sonuçları; 1'i Down sendromu, 2'si Trizomi 18, 1'i Trizomi 13 ,1'i Turner sendromu olarak saptandı. Ayrıca olguların 1'i Mozaism, 1'i 9 ph⁺ ve 29 'u normal olarak tesbit edildi.

Tablo 5. Fetal anomali endikasyonu ile amniyosentez uygulanan olgulardaki anomali tipleri

Anomali Tipi	Sayı
Sinir Sistemi Anomalisi	10
Kistik Higroma	7
GIS Anomalisi	5
Sinir Sistemi Anomalisi + İskelet Anomalisi	5
Üriner Sistem Anomalisi	4
Sinir Sistemi Anomalisi + GIS Anomalisi	3
GIS anomalisi + Kardiyak Anomali	1
İskelet Anomalisi	1
Nonimmün Hidrops	1

Amniyosentez uygulanan 615 olgunun USG bulgularında; 5 mm'nin altında pyelektazisi olan olgu sayısı 13 (%2.1), kalpte hiperekojenik fokus olan olgu sayısı 7 (%1.1), hiperekojenik barsak olan olgu sayısı 19 (%3), Koroid pleksus kisti olan olgu sayısı 7 (%1.1) olarak bulundu. Ancak kromozom anomalisi tesbit

edilen 23 olgunun 2'sinde (%9) hiperekojenik barsak ve 2'sinde (%9) kalpte hiperekojenik fokus izlendi.

Olguların 50'sine (%8,1) Rh uygunsuzluğu yönünden risk taşımaları nedeniyle, işlemten hemen sonra profilaktik amaçlı 300 µg anti-D immünglobulin yapıldı.

Çalışmamız sona erdiğinde amniyosentez yapılan 615 hastanın 88'ine (%14.3) ulaşılamadı, halen 50 (%8.13) hastanın gebelikleri devam etmekteydi. 394 (%64) hastanın gebelikleri sonuçlanmış ve çalışmamız sırasında bunlardan 384 (%62.4) tanesi yaşamaktaydı.

Amniyosentez uygulanan olguların 11'inin (%1.7) bebeği yenidoğan döneminde öldüğü saptandı. Bu bebeklerden 2'si (%18) solunum yetmezliği nedeniyle, 2'si (%18) prematürite nedeniyle, 1'i (%9) diafragmatik herni nedeniyle, 1'i (%9) kardiyak patoloji nedeniyle, 2'si (%18) omfalosel ve meningomyelosel nedeniyle ölmüştür. 3'ünün (%28) ölüm nedeni bilinmemektedir.

Tablo 6. Amniyosentez yapılan olgularda gebeliğin seyri

Gebeliğin seyri	n=615	%
Term	372	60.4
Normal	168	27.3
Sezaryen	204	33.1
Preterm	25	4
Normal	8	1.3
Sezaryen	17	2.7
Vajinal doğum ile tahliye	33	5.3
Spontan abortus	6	0.9
Ulaşılamayan	88	14.3
Gebeliği devam edenler	50	8.1
İntrauterin fetal kayıp	17	2.7

Amniyosentez uygulanan olgulardan 21'i (%3.4) preterm erken membran rüptürü olmak üzere toplam 25 (%4) olgu preterm eylem nedeniyle erken doğum yapmıştır.

Amniyosentez uygulanan olguların 6'sında (%0.9) ilk 21 günde spontan abortus gelişti. Bu fetüslerin 2'sinde (%33.33) fetal anomali tesbit edilmiş olup, 3'ünde (%50) anomali tesbit edilmemiştir. 1'i (%16) ikiz eşinde fetal anomali olup amniyosentez yapılan fetüste anomali saptanmamıştır. Bu erken dönemde kaybedilen gebeliklerin tümünün kromozom yapısı normal olarak saptandı. Tümünün amniyon sıvısı berrak olarak tespit edildi ve fetal anomali tespit edilmeyen olguların ikisine 2 defa transplesental olarak, birine 1 defa transamniyotik olarak amniyosentez uygulanmıştır. 21 günden sonra yapılan takiplerde 13 (%2.11) olguda intrauterin fetal kayıp gerçekleşmiş olup bu fetüslerin 5'inde (%38.46) anomali tespit edilmiş olup, 3'ünde (%23.08) fetal anomali tespit edilmemiştir. 1'inde (%7.69) Turner sendromu, 1'inde (%7.69) Patau sendromu, 3'ünde (%23.08) Down sendromu tesbit edilmiştir. Ayrıca kromozom anomalisi tespit edilen bu 5 olgudan Turner sendromunda, Patau sendromunda ve bir Down sendromunda da fetal anomali tespit edilmiştir.

Miadında doğan bebeklerden birinde DKÇ, birinde Fenilketonüri saptanmış, bir olguda ise metabolik hastalık yönünden ileri tetkik için refere edilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde çoğunlukla tedavisi mümkün olmayan genetik hastalıklardan korunmanın tek yolu prenatal dönemde, riskli gebeliklerin saptanarak söz konusu hastalığa yönelik testlerin belirlenmesi, fetal dokularda bu testlerin uygulanması ve fetüste herhangi bir anomali saptanması durumunda aileye gebeliği sonlandırabilme olanağının sunulması ile mümkündür. İleri anne yaşı, tekrarlayan düşük ve kromozom anomalili çocuk öyküsü, anormal maternal AFP düzeyi veya üçlü test sonucu, anormal ikili test sonucu ile fetal anomali varlığı gibi pek çok amniyosentez endikasyonu vardır. Amniyosentez endikasyonlarını değerlendiren çalışmalarda değişik oranlar mevcuttur. Tonsong ve ark. (27) çalışmalarında amniyosentez endikasyonları arasında ileri anne yaşı, %86.3'ü oluşturmaktadır. Yine Sjogren ve ark. (28), çalışmalarında ise ileri anne yaşı endikasyonu, %57 olarak bildirilmiştir. Lindemann ve arkadaşlarının çalışmalarında bu oran %61 olarak bulunmuştur (29). Bal ve arkadaşları serilerinde, ileri maternal yaş %51 olarak rapor edilmiştir (30). Milewczyk ve ark. (31) serilerinde ise bu oran %87'dir. Kliniğimizde endikasyonların dağılımına bakıldığında, triple tarama testinde saptanan yüksek risk, birinci sırada (%45.85), double tarama testinde saptanan yüksek risk, ikinci sırada (%15.28), maternal yaşı 35 ve üzerinde olması ise üçüncü sırada (%12.52), patolojik ultrasonografi bulgusu dördüncü sırada (%11.87) yer aldığı görülmektedir (Tablo. 2). Çalışmamızdaki amniyosentez endikasyonları yukarıda adı geçen merkezlerin çalışmalarıyla karşılaştırıldığında farklı olduğu gözlemlendi.

Milewczyk ve ark. (31) retrospektif 420 amniyosentez olgu çalışmalarında ortalama yaş 37.60 ± 4.00 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda, amniyosentez yapılan 615 gebenin yaş ortalaması 32.33 ± 6.12 olarak bulundu.

Milewczyk ve ark. serilerindeki yaş ortalamasının, bizim hastalarımızinkinden yüksek olmasının sebebi, olgularının %87'sinin 35 yaş ve üzerinde olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise bu oran ülkemizdeki erken yaştaki gebelikler nedeniyle %40 idi.

Bal ve ark. (30), üçlü testinde kromozomal anomali yönünden yüksek riskli olan olgularında %3.9 oranında kromozom anomalisine rastlamışlardır. Nassar ve ark. (32) yaşı ileri annelerin gebeliklerinde 1347 gebede 34 anormal karyotipli fetüs saptamışlardır (%2.5), Hassold ve ark. (33) ise %3.7 oranında fetal kromozom anomalisi saptamışlardır. Sjögren ve ark.(28) , 35 yaşın üzerindeki annelerde bu oranın %2.2 olduğunu tespit etmişlerdir.Çalışmamızda, triple testte yüksek kromozomal anomali riski nedeniyle amniyosentez yapılan 282 olgudan 5'inde (%1.7), double testte yüksek kromozom anomali riski nedeniyle amniyosentez yapılan 94 olgudan 4'ünde (%4.2) ve ileri anne yaşı nedeniyle amiyosentez yapılan 77 olgudan 1'inde (%1.3) kromozomal anomali saptanmıştır. Çalışmamızda bulduğumuz oranları literatürden farklı bulduk. Bu farklılığın nedeni olarak, kliniğimizin üniversite hastanesine bağlı klinik olması ve tersiyer merkez olması nedeniyle çevre merkezlerden refere edilen hastalara bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sjogren ve ark.(28), 211 olgu serilerinde kromozomopati yönünden yüksek riskli gebeliklerde amniyosentez ile elde edilen kromozomal anomali oranı %2.5 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise kromozomal anomali oranı %3.5 olarak bulundu.

Amniyosentez uygulanan olgularımızdan 14'ünde Down sendromu bulundu. Down sendromu olgularında triple test sonuçları incelendiğinde ortalama AFP=0.69±0.15 MoM, E3= 0.71±0.14 MoM ve β -hCG 2.26±2.03 MoM olarak

saptandı. Binstorfer ve ark. (34), 320 gebede maternal serumdaki AFP MoM düşüklüğünü %6.94'lük oranla sayısal kromozom anomalileriyle ilişkili bulmuşlardır. Ashwood ve ark. (35), 3411 gebeyi içeren retrospektif çalışmalarında, 71 gebenin (%2.08) fetüsünde anormal karyotip belirlemişlerdir. 71 anormal karyotipin 36'sı (%1,05'i) trizomik kromozom kuruluşuydu. Sonuç olarak Ashwood, Down sendromlu fetüsleri olan gebelerin serumlarında AFP'in belirgin düşük olduğunu belirlemiştir. Bizim çalışmamızda amniyosentez sonucunda Down sendromu saptanan hastalarda bakılan AFP MoM değeri de düşük olarak bulunmuş olup bu bulgu literatüre uygunluk göstermekteydi.

Stoll ve ark. (36), fetal ultrasonografik anomalisi olan 119 olguda yaptıkları amniyosentez sonrası %8.9 oranında kromozom anomalisine rastlamışlardır. Rizzo ve ark. (37), ultrasonografide fetal anomali saptadıkları 173 fetüste %16.8 oranında kromozom anomalisi belirlemişlerdir. Hsieh ve ark (38), fetal ultrasonografik anomalisi olan 148 vakada %20.27 oranında kromozomal aberasyon gösterilmiştir. Çalışmamızda ultrasonografide saptanan pozitif ultrasonografi bulguları nedeniyle fetal karyotipleme yaptığımız grupta 73 anne adayının 11'inde (%15) oranında kromozomal anomali tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki saptadığımız kromozomal anomali oranı diğer çalışmalar ile benzer bulundu.

Genel bir risk olarak anne yaşı ne olursa olsun, Down sendromlu bir çocuktan sonra, takip eden gebelikte, %2 dolaylarında fetüste Down sendromu görülme riski vardır (39). Down sendromlu çocuk sahibi olan anneler, sonraki gebeliklerinde bu durumun tekrarlayacağı endişesini hep yaşamaktadırlar. Bizim çalışmamızda daha önceki gebeliklerinden Down sendromlu bebek sahibi olan veya prenatal tanı ile Down sendromu kromozom kuruluşuna sahip fetüsü olup, bu nedenle önceki gebeliğinde gebeliği sonlandırılan 22 gebede ve yakın aile bireyleri arasında Down sendromlu gebelik öyküsü olan 3 gebede yapılan

amniyosentezlerde Down sendromu saptanmamıştır. Hsieh ve ark. (38) çalışmalarında, önceki gebelikte fetal trizomi 21 'li fetüs anamnezi olan 143 gebelikten ikisinde (%1.39) Down sendromu görülürken, önceki gebelikte görülen fetal kromozomal translokasyon, 11 gebelikte %90.91 oranında tekrarlamıştır. Bununla birlikte, 35 yaş ve üzerinde risk çok fazla artarak %4.84 olarak belirlenmiştir. Yakın aile bireyleri arasında Down sendromlu gebelik öyküsü olması durumunda anöploidi riskini %0.24 olarak tesbit etmiş ve risk artışının olmadığını belirlemiştir. Çalışmamızda, yakın aile bireylerinde anomalili bebek öyküsü olan 24 hastaya amniyosentez yapıldı ve anormal karyotip saptanmadı.

Maternal anksiyete sebebiyle yapılan amniyosentezler tartışılan konulardan biridir. Anne adayının taşıdığı riskin, müdahale riskinden az olması nedeniyle ortaya çıkan bu tartışmada değişik fikirler öne sürülmektedir. Bizim çalışmamızda maternal anksiyete endikasyonu ile 27 amniyosentez yapılmış olup bu tüm vakaların %4.3'ünü oluşturmaktadır. Maternal anksiyete nedeniyle amniyosentez yapılan olgularımızda, işlem sonrası her hangi bir komplikasyon gelişmedi ve karyotip sonuçları normal olarak saptandı. Wertz ve Fletcher'e göre uzmanların %75'i böyle bir endikasyonla amniyosentez yapılmasını olumlu karşılamakta ve gerekçe olarak maternal anksiyetenin kaldırılmasının gerektiğini söylemektedirler (40). Bu uygulamaya karşı çıkan uzmanların %70'i fetüse verilebilecek zararı ve kaynakların israf edilmemesinin gerekliliğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda amniyosentez yapılan 615 olgudan 6'sında(%0.9) ilk 21 günde spontan abortus gelişti. Bu fetüslerin 2'sinde (%33.33) fetal anomali tesbit edilmiş olup, 3'ünde (%50) anomali tesbit edilmemiştir. 1'i (%16) ikiz eşinde fetal anomali olup amniyosentez yapılan fetüste anomali saptanmamıştır. 21 günden sonra yapılan takiplerde 13 (%2.11) olguda intrauterin fetal kayıp gerçekleşmiş olup bu fetüslerin 5'inde (%38.46) anomali tespit edilmiş olup, 3'ünde (%23.08) fetal anomali tespit edilmemiştir. 1'inde (%7.69) Turner sendromu, 1'inde (%7.69)

Patau sendromu, 3'ünde (%23.08) Down sendromu tesbit edilmiştir. Eydoux (41), yaptığı çalışmada %1.3 oranında fetal kayıba rastlamıştır. Bal ve arkadaşlarının (30) serilerinde bu oran %3.3 olarak bulunmuştur. Genel olarak yapılan çalışmalar deneyimli merkezlerde yapılan amniyosenteze bağlı fetal kayıp oranının birbirine yakın ve düşük olduğunu göstermektedir.

Amniyosentez yapılan olgularda, amniyon sıvı miktarında azalmaya bağlı olarak gelişen kompresyona sekonder olarak yenidoğanda doğuştan kalça çıkığı (DKÇ) olduğu ileri sürülmektedir (42). Bizim çalışmamızda amniyosentez yapılan olguların 1'inde DKÇ tesbit edilmiş olup işlemle DKÇ arasında direkt sebep sonuç ilişkisi kurulamamıştır.

Yapılan bazı çalışmalarda amniyosentez işleminin Rh izoimmunizasyon riskini artırdığı bildirilmektedir (43). Amniyosentez sonrası immünizasyon oranı literatürde %1.4-3.4 olarak bildirilmektedir. Normal bir gebelikte immünizasyon oranı %1.1-2.2 olduğuna ve amniyosentez esnasında 6 kadından birinde fetomaternal hemoraji olduğuna göre aradaki fark izah edilebilir düzeydedir. Bazı çalışmalarda ise böyle bir risk artışı olmadığı bildirilmektedir (44).

Olgularımızda Rh uygunszluğu riski 50 (%8.1) olguda saptandı. Bizim çalışmamızda amniyosentez yapılan, Rh izoimmunizasyonu için riskli olgulara, işlem esnasında fetomaternal hemoraji olma ihtimali nedeniyle, hemen işlem sonrası profilaktik olarak 300 mikrogram Anti D Rh IgG yapılmıştır.

SONUÇ

İnvaziv prenatal tanı işlemlerinden en sık kullanılan amniyosentez çeşitli endikasyonlarla yapılmaktadır. Ancak genel olarak, en sık genetik amaçlı uygulanmaktadır. Genetik amaçlı amniyosentez, gebeliğin 15.-20. gebelik haftaları arasında yapılmaktadır. Amniyosentez işlemi diğer invaziv işlemlerden daha az gebelik kaybına sebep olması ve daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle daha sık uygulanmaktadır. Kayıp oranı, tecrübeli kişiler tarafından ve ileri merkezlerde yapılması ile minimale inmektedir.

Yaptığımız çalışmada kromozom anomalileri daha çok ikili ve üçlü testlerde kromozomopati riski yüksek olması nedeniyle amniyosentez yapılan hasta grubunda saptanmıştır. Bu da prenatal tanı amacıyla yapılan ikili ve üçlü testlerin önemini göstermektedir.

Çalışmamız aynı zamanda pozitif ultrasonografi bulguları saptanan olguların kromozom anomalisi açısından araştırılması gerekliliğini de ortaya koymuştur.

ÖZET

Prenatal tanıda esas hedef mümkün olduğunca erken tanı ve sonuca göre gerekli kararın verilebilmesidir. Prenatal tanı yöntemleri, girişimsel olmayan ve girişimsel yöntemler olarak iki gruba ayrılır. Girişimsel olmayan yöntemlerin en önemlileri, ultrason incelemeleri ve anne kanında çalışılan biyokimyasal testlerdir. Prenatal tanıda kullanılan girişimsel yöntemlerle, %99' un üzerinde fetal karyotip hakkında bilgi sahibi olunur. Girişimsel yöntemler, amniyosentez, kordosentez ve koryon villus örneklemesidir. Genetik amniyosentez en sık invaziv prenatal tanı yöntemi olarak kullanılmakta olup ve gebeliğin 15.- 20. haftaları arasında uygulanır.

Bu çalışma, Ocak 2005 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.Ü.T.F) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapıldı. Toplam 615 hastaya anamnez, ultrasonografik değerlendirme ve ikili, üçlü tarama testleri sonucunda kromozomal anomali açısından yüksek risk taşıyan olgulara kesin tanı için amniyosentez işlemi uygulandı.

Amniyosentez uygulanan olgularımızın amniyosentez endikasyonları arasında, pozitif triple test ilk sırada yer alırken, bunu sırasıyla pozitif double test ,ileri anne yaşı,pozitif ultrasonografi bulguları takip etmektedir. Amniyosentez uygulanan olguların ortalama yaşları 32.33 ± 6.12 , ortalama gebelik haftaları 17.96 ± 1.3 olarak bulundu. Gebelerin %96 'sına ilk girişte amniyosentez işlemi uygulandı.

Amniyosentez yapılan hastalarda kromozomal anomali oranı % 3.74 olarak saptandı. Direkt amniyosentez işlemine bağlı fetal kayıp oranı, %0.9 olarak bulundu. Bu kayıp, beklenen fetal kayıp oranları sınırlarındaydı.

Amniyosentez, tecrübeli hekimler tarafından yapılırsa ve optimum transport ve kültür şartları mevcut ise doğruluk ve güvenilirliği yüksek, işleme bağlı istenmeyen yan etkilerin çok az olduğu, önemli bir invazif tanı yöntemidir. Sonuç olarak, amniyosentez halen en sık kullanılan invazif prenatal tam yöntemi özelliğini sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lynch L, Berkovitz RL. Amniocentesis, Skin Biopsy, Umbilical Cord Blood Sampling in the Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders. in Reece FA, Hobbins JC, Mahoney MJ. (eds): Medicine of the Fetus and Mother. Philadelphia JB. Lippincott, 1992, pp 641-52.
2. Warburton D. : Outcome of Cases of De Novo Structural Rearrangements Diagnosed at Amniocentesis. Prenat Diagn, 4:69,1984.
3. Hook EB. Chromosome abnormalities: prevalence, risks and recurrence. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA. (eds) Prenatal Diagnosis and Screening. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998; 351-92.
4. Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific rates for chromosomal defects. Fetal Diagn Ther 1995; 10: 349-55.
5. Youngs S, Gregson N, Jacobs P. The efficacy of maternal age screening for Down's syndrome in Wessex. Prenatal Diagn, 11:419-25,1991.
6. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, et al. A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. Obstet and Gynecol. 81 (1): 72-76, 1993.
7. Leschot N. , Verjaal M. , Treffers P. : Risks of Midtrimester Amniocentesis; Assessment in 3000 Pregnancies. Br J Obstet Gynecol, 92: 804-807,1985.
8. Meyers C, Adam R, Dungan J, Penger V. Aneuploidy in twin gestations: When is maternal age advanced? Obstet Gynecol, 1997; 89: 248-251.
9. Baltacı V. Üreme Genetiği ve Prenatal Genetik Tanı. Ür: Bektaş M S, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2001: 128-148.
10. Jones WO, Cahili CT. Maternal-Fetal Medicine. 4thEd, Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1999.
11. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol, 1981; 58: 282-285.
12. Tayyar M. Amniyosentez ve Çölosentez ,Maternal – Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. /Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A, 2001:242-254
13. Wilson RD. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Curr Opin Obstet Gynecol 2000;12:81-6.

14. 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.
15. James D K, Steer P J, Weiner C P, Gonik B: Amniocentesis. in Overto(eds): High Risk Pregnancy . London. WB Saunders.1999, pp 215-223.
16. Hashimoti BE, Mahony BS, Filly RA: Son Alpha-fetoprotein Testing for Fetal Neural Tube Defects. J Ultrasound Med 1985; 4: 307-10.
17. Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T: Prenatal diagnosis of Down's syndrome. Lancet 2:220 1968 Letter
18. Elkabes H: Amniyotik sıvıda akciğer matürasyon testleri. Uzmanlık Tezi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 1991
19. Cunningham FG, McDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL (Eds): The Placenta and Fetal Membranes. İn: Williams Obstetrics. 20th Ed. Prentice-Hall International, Connecticut, 95-150, 1997
20. Dağdeviren A, Çakar AN: Fetal Gelişme ve Plasenta; Plasenta ve Fetal Zarların Histolojisi. Beksaç MS (Ed): Fetal Tıp; Prenatal Tanı. Medical Network & Nobel. Ankara, 14-17,1995
21. ACOG Committee Opinion: Down Syndrome Screening. Publication No. 141, 1994, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC.
22. Wilson RD. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Curr Opin Obstet Gynecol 2000;12:81-6.
23. Grsheide PM, Çuartero HWP, Schalm SW, Heijtkink RA, Christiaens GC. Early prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. Prenat Diag, 1994; 14: 553-555.
24. Brumfield CG,Lins,Conner W,et al: Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks'gestation.Obstet Gynecol 1996; 88:114-8.
25. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunization after genetic amniocentesis. Br Med J 1987;293: 533-6.
26. Rousseau O, Boulot 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.
27. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P. Amniocentesis-related fetal loss; a cohort study. Obstet Gynecol 1998; 92: 64-7
28. Sjogren B, Uddenberg N. Decision making during the prenatal diagnostic

- procedure .A questionnaire and interview study of 21 lwomen participating in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*, 1988;8:263-273.
- 29.Lindemann CH, Theile U. Prenatal karyotyping in second trimester pregnancies. *Prenatal Diagnosis*, 1989; 42: 594-598.
- 30.Bal F, Uğur G,Yıldız A, Şahin İ, Menekşe A. II.trimester gebeliklerinde amniyosentez uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi*, 1995; 5:249-256.
- 31.Milewczyk P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, Jalinik K, Czajkowski K, Zaremba J. The evaluation of the results of genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw. *Ginekol Pol*, 2004; 75: 603-608.
- 32.Nassar AH, Martin D, Gonzalez-Quintero VH, Gomez-Marin O, Salman F, Gutierrez A, O'Sullivan MJ. Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated? *Gynecol Obstet Invest*, 2004; 58: 100-104.
- 33.Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Matsuyama A, Wilson C. Cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet Lond*, 1980; 44: 15-64.
- 34.Binstorfer VE, Genger H, Huber J. Amniotic AFP concentration in pregnancies with numerical chromosome aberrations. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1986; 46: 732-734.
- 35.Ashwood ER, Cheng E, Luthy DA. Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal trisomy-21 in women 35 years and older: implications for alpha-fetoprotein screening programs. *Am J Med Genet*, 1987;26:531-539.
- 36.Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M. Evalution of routine prenatal ultrasound examination in detecting fetal chromosomal abnormalities in a low risk population. *Hum Genet*, 1993; 91: 37-41.
- 37.Rizzo N, Pittalis MC, Pihı G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L. Prenatal karyotyping in malformed fetuses. *Prenatal Diagnosis*, 1990; 10: 17-23.
- 38.Hsieh FJ, Ko TM, Tseng LH, Chang LS, Pan MF, Chuang SM, Lee TY, Chen HY. Prenatal cytogenetic diagnosis in amniocentesis. *J Formos MedAssoc*, 1992; 91: 276-282.
- 39.Özkinay C, özkinay E. Genetik Danışma, in: Beksaç M S, Demir N, Koç A, Yüksel A Eds. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2001: 118-124.
- 40.Wertz DC, Fletcher JC. Ethical problems in prenatal diagnosis. A cross cultural survey of medical geneticists in 8 nations. *Prenatal Diagnosis*, 1988; 9:145-147.
- 41.Eydoux P, Choiset A, Porrier NL, Thepot F, Tapia SS, Alliet J, Ramond S, Viel JF,

Gautier E, Morichon N, Orgeolet SG. Chromosomal prenatal diagnosis: Study of 936 cases of intrauterin abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat Diagn*, 1989; 9: 255-268.

42. 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.
43. Working Party on Amniocentesis: An Assessment of Hazards of Amniocentesis. Turnboil AC, Fainveather DV, Hibbard M. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:1-7
44. Laurence E, Rothvvel R Ultrasonic Placental Localisation and Bloody Taps In Midtrimester Amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1977;50:589-93.