

Amniyosentez ile Prenatal Tanı: 315 Olgunun Değerlendirilmesi

PRENATAL DIAGNOSIS WITH AMNIOCENTESIS: EVALUATION OF 315 CASES

Dr. Merve BİÇER,^a Dr. İncim BEZİRCİOĞLU,^a
Dr. Levent KARCI,^a Dr. Sultan BAYAZIT,^a Dr. Ali BALOĞLU^a

^a1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

Özet

Amaç: Kliniğimizde prenatal tanı amacı ile uygulanan amniyosentez girişimlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2000-Ocak 2006 tarihleri arasında prenatal tanı amacı ile amniyosentez yapılan 315 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Amniyosentez yapılan olgularda büyük endikasyon grubunu 147 hasta ile (%46.6) ileri maternal yaş (> 35 yaş), 121 olgu ile (%38.4) üçlü tarama testinde risk yüksekliği (eşik değer $\geq 1/250$) saptanan olgular oluşturdu. İleri maternal yaş endikasyonu ile invaziv girişim yapılan 4 (%2.7) olguda kromozomal anomali izlendi. Üçlü tarama testinde risk yüksekliği olan olguların ikisinde (%1.6) anormal karyotip saptandı. Ultrasonografide fetal anomali izlenen 2 olguda (%10.5), kombine tarama testinde risk yüksekliği endikasyonu ile girişim yapılan olguların birinde (%9) kromozomal anomali belirlendi.

Sonuç: Kromozomal anomali ileri maternal yaş endikasyonu ile amniyosentez uygulanan olgularda %2.7, üçlü testte risk yüksekliği olan olgularda %1.6 oranında saptanmıştır. Ultrasonografide fetal anomali ve kombine testte risk yüksekliği endikasyonu ile invaziv girişim yapılan olgularda kromozomal anomali görülme sıklığı, ileri maternal yaş ve üçlü testte risk yüksekliği saptanan olgulardan daha fazladır. Bu nedenle kombine tarama testi ve 2. trimester ultrasonografide kromozomal anomali belirteçlerinin taranması ile kromozomal anomalilerinin daha yüksek oranda saptanması mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Amniyosentez; prenatal tanı

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:163-167

Abstract

Objective: The aim of the study was to evaluate the results of diagnostic amniocentesis performed in our clinic.

Material and Methods: The data of 315 patients who were performed amniocentesis in the first clinic of Gynecology and Obstetrics Department of İzmir Education and Research Hospital between January 2000 and January 2006 were evaluated retrospectively.

Results: The large indication groups of amniocentesis were advanced maternal age group (> 35 age) in 147 patients (46.6%), high risk in the triple test group (cut off $\geq 1/250$) in 121 patients (38.4%). Chromosomal abnormalities were encountered in 4 patients (2.7%) who were performed amniocentesis for advanced maternal age. Chromosomal abnormality were detected in 2 patients who had high risk triple test and in 2 patients (10.5%) who were seen fetal abnormality by ultrasonography and in one patient (9%) who had high risk combined screening test.

Conclusion: Chromosomal abnormalities were detected in 2.7% of patients with advanced maternal age and in 1.6% of patients with high risk in triple test. The chromosomal abnormality incidence was higher in patients who were detected fetal anomaly by ultrasonography and patients with high risk combined screening test than patient with advanced maternal age and patients with high risk in triple test. For this reason the detection of chromosomal abnormalities will be possible at higher ratios by combined screening test and the screening of chromosomal anomaly findings in second trimester ultrasonography.

Key Words: Amniocentesis; prenatal diagnosis

Fetal hastalıkların prenatal tanısında invaziv ve noninvaziv yöntemler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.¹ Amniyo-

sentez invaziv prenatal tanı yöntemleri arasında en sık kullanılan ve komplikasyonları en az olan tekniktir.

Amniyotik hücrelerin incelenmesi esasına dayanan amniyosentez, bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. İlk olarak 19. yüzyılda polihidramnios tedavisinde kullanılmıştır. 1956 yılında Fuchs ve Riis amniyosentezle elde edilen hücrelerden fetal cinsiyet tayininde bulunmuşlardır.²

Geliş Tarihi/Received: 13.09.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.12.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. İncim BEZİRCİOĞLU
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İZMİR
drincimbezircioglu@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Genetik tanı amaçlı amniyosentez ise yaklaşık 30 yıldır kullanımdadır. Amniyosentez 1960'larda rutin olarak uygulanmaya başladıktan sonra yaygın bir şekilde kabul görmüş ve diğer invaziv metodlarla karşılaştırıldığında altın standart halini almıştır. Günümüzde amniyosentez invaziv prenatal tanı teknikleri arasında en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir.

Amniyosentez endikasyonları arasında fetal karyotipleme ilk sırayı almaktadır. Genetik amniyosentez genellikle 16-20. gebelik haftaları arasında uygulanmaktadır.³

Son yıllarda ileri maternal yaş gebeliklerinin artması ve prenatal tarama testleri ile 2. düzey ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması, genetik tanı amaçlı amniyosentez girişimlerinin artmasına neden olmuştur.

Kliniğimizde 6 yıllık dönemde prenatal tanı amacı ile uygulanan amniyosentez girişimlerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2000-Ocak 2006 tarihleri arasında, prenatal tanı amacı ile amniyosentez yapılan 315 hastanın verileri retrospektif olarak klinik ve genetik açıdan değerlendirildi.

Amniyosentez endikasyonu konulan her gebe ve eşine genetik danışmanlık verildi. Girişimin yapılış tekniği ve olası komplikasyonları hakkında bilgilendirildi. Girişimi kabul eden çiftlerden, işlem öncesi yazılı onam alındı.

Görüntüleme için Shimadzu 450 ultrasonografi cihazı 3.5 MHz transabdominal probu kullanıldı. Sistemik, detaylı ultrasonografik inceleme ve plasenta lokalizasyonunun saptanmasından sonra ultrasonografi eşliğinde amniyosentez işlemi uygulandı. Amniyosentez 16-20. gebelik haftaları arasında 20 gauge iğne kullanılarak yapıldı. Amniyosentez sırasında maternal hücre bulaşını önlemek amacıyla ilk 2 ml sıvı ayrıldıktan sonra, hafta başına ortalama 1 ml amniyon sıvısı alındı. Rh uygunsuzluğu bulunan 12 olguya 300 µg Rh Ig anti-D uygulandı. Girişim

sonrasında olgular 1 saat gözlem altında tutulduktan sonra fetal kardiyak aktivite ultrasonografi ile kontrol edildi. Hastalar vaginal sıvı kaçağı, enfeksiyon bulguları gibi olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilerek evine gönderildi. Girişim sonrasında tüm olgular karyotip sonuçları elde edildikten sonra en az bir kez olmak üzere kontrol edildi. Amniyotik sıvı genetik laboratuvarında hücre kültürüne tabi tutuldu. Giemsa bantlama tekniği ile 20 metafaz plağı değerlendirilerek karyotip sonuçları elde edildi.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı 32.26 ± 6.28 yıl olup, yaş aralığı 21-44 yıl arasındadır. Ortalama pariteleeri 2.21 ± 1.07 olup, 123 olgu primigravid idi. En sık amniyosentez endikasyonları 147 hastada (%46.6) ileri maternal yaş (> 35 yaş), 121 olguda (%38.4) üçlü tarama testinde risk yüksekliği saptanması idi. Endikasyonların dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Girişimlerin 297'si (%94.3) transamniyotik, 18'i (%5.7) transplasental olarak gerçekleştirildi. Olguların 5'inde amniyotik hücre kültürü başarısız oldu. 310 olgu değerlendirmeye alındı. Karyotip sonuçları verebilme oranı %98.4 olarak bulundu.

Tüm serimizde kromozom anomalisi oranı %2.85 idi. İleri maternal yaş nedeniyle amniyosentez yapılan olguların dördünde (%2.7), üçlü tarama testinde yüksek riskli olguların ikisinde (%1.6), ultrasonografide fetal anomali saptanan olguların ikisinde (%10.5), kombine tarama testinde yüksek riskli olguların birinde (%9) anormal fetal karyotip saptandı. Kromozom anomalisi saptanan olguların özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. Olgularımızın amniyosentez endikasyonlarının dağılımı.

Endikasyonlar	Sayı	Yüzde
İleri maternal yaş >35 yıl	147	46.6
Üçlü testte risk yüksekliği	121	38.4
Ultrasonografide fetal anomali	19	6.0
Kombine testte risk yüksekliği	11	3.4
Kötü obstetrik anamnez	8	2.5
Önceki çocukta kromozom anomalisi varlığı	6	1.9
Maternal anksiyete	3	0.9

Tablo2. Amniyosentezde kromozom anomalisi saptanan olguların özellikleri.

Endikasyon	Yaş	Karyotip	Prognoz
İleri maternal yaş	44	47, XX + 21	Terminasyon
İleri maternal yaş	37	47, XXY	Fenotip normal
İleri maternal yaş	39	47, XX + mar	Fenotip normal
İleri maternal yaş	36	46, XY, inv(9)(p11q12)	Gebelik devam ediyor
Üçlü testte risk yüksekliği	20	47, XX + 13	Terminasyon
Üçlü testte risk yüksekliği	21	47, XY t(6:7)	Fenotip normal
USG'de fetal anomali	30	47, XY + 18	Terminasyon
USG'de fetal anomali	26	47, XYY	Fenotip normal
Kombine testte risk yüksekliği	23	47, XY + 21	Terminasyon

Amniyosentez serimizde 3 olguda erken fetal kayıp gelişti. Girişimi takip eden iki hafta içinde gelişen bu kayıplar işleme bağlı komplikasyon olarak değerlendirildi. Girişime bağlı fetal kayıp oranı %0.95 olarak belirlendi.

Tartışma

Prenatal tanı, obstetri pratiğinde en çok tartışılan konulardan biridir. Konjenital malformasyonlu ve kromozomal anomalili fetusların antenatal tanısı amacı ile tarama ve risk belirleme çalışmaları yıllar içinde geliştirilmiştir. Bu amaçla invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılmaktadır. Birinci trimesterde kombine test (ense deri plisi kalınlığı, serbest β -hCG ve PAPP-A), ikinci trimesterde üçlü tarama testi (α -fetoprotein, β -hCG ve serbest estriol) ve ikinci düzey ultrasonografiyle kromozomal anomali belirteçlerinin araştırılması en sık kullanılan noninvaziv tarama yöntemleridir. Günümüzde en sık kullanılan invaziv prenatal tanı yöntemi ise amniyosentezdir.

İleri maternal yaş, kombine ve üçlü tarama testlerinde risk yüksekliği, ultrasonografide fetal anomali saptanması, kromozom anomalili çocuk öyküsü, kötü obstetrik anamnez varlığı klasik amniyosentez endikasyonlarıdır. Çalışma grubumuzda bu endikasyonların hepsi yer alırken en büyük endikasyon grubunu %46.6 ile ileri maternal yaş oluşturmuştur. Preis ve ark. serilerinde ileri maternal yaş endikasyonunu %76.6, Bal ve ark. ise %51 olarak yayınlamışlardır.^{1,4}

Amniyosentez endikasyonlarımız içinde ikinci sıklıkta girişim nedeni %38.4 ile üçlü tarama testinde risk yüksekliğidir. Turhan ve ark. 131 olgu-

luk serilerinde bu oranı %68.7, Yüce ve ark. ise %37.64 olarak saptamışlardır.^{5,6}

Amniyosentez serimizde fetal hücre üretme başarımlarımız %98.4'dür. Cengizoğlu ve ark. 109 olgulu serilerinin %99.1'inde fetal hücre ürettiklerini bildirmişlerdir.⁷ Yayla ve ark. ise bu oranı %92.57 olarak belirlemişlerdir.⁸

Amniyosentez invaziv prenatal tanı yöntemlerinin içinde en sık kullanılan ve komplikasyonları en az olan tekniktir. Fetal kayıp amniyosentezin önemli komplikasyonlarından biridir. Amniyosentez sonrası fetal kayıp oranları değerlendirilirken yaşa ve gebelik haftasına bağlı spontan abortus oranı ile amniyosentez sonrası geçen sürenin doğru değerlendirilmesi gerekir. İşleme bağlı fetal kayıp, amniyosentez sonrası iki hafta içinde normal fetal karyotipe sahip fetusun kaybedilmesi olarak tanımlanmaktadır. Amniyosentez serimizde girişime bağlı fetal kayıp oranı %0.95 olarak belirlendi. Blackwell ve ark. serilerinde bu oranı %0.27 olarak bildirmektedirler.⁹ Tabor ve ark. 4606 düşük riskli kadın üzerinde yaptıkları kontrollü, randomize bir çalışmada girişime bağlı fetal kayıp oranının %1 oranında arttığını göstermişlerdir.¹⁰ Bu çalışma literatürdeki en iyi risk tahmin çalışmasıdır.

315 olgulu serimizde kromozomal anomali oranı %2.85 olup literatür ile uyumludur. Milewicz ve ark. 420 amniyosentez olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada 23 olguda (%5.5) kromozomal anomali tespit etmişlerdir.¹¹ Cengizoğlu ve ark. bu oranı %4.5 olarak saptamışlardır.⁷ Bilindiği gibi Down sendromu için 1970'lerde ilk başlatılan tarama metodu için endikasyon ileri anne yaşı idi. Tek başına

maternal yaş endikasyonu kullanılarak yapılan taramada Down sendromu olgularının %30'u yakalanabilmektedir. Serimizde ileri maternal yaş endikasyonu ile amniyosentez yapılan olguların %2.7'sinde kromozomal anomali saptandı. Kellner ve ark. ileri maternal yaş endikasyonu ile Down sendromu yakalama oranını %2.5 olarak bildirmektedirler.¹² Taner ve ark. ileri maternal yaş nedeni ile amniyosentez uyguladıkları 359 olguluk çalışmalarında %5.84 oranında kromozomal anomali tespit etmişlerdir.¹³

Üçlü tarama testi, tek başına ileri maternal yaşın kullanılmasından daha etkin bir yöntem olup, Down sendromlu fetusların %60'ını belirtebilmektedir.¹⁴ Çalışmamızda üçlü tarama testinde risk yüksekliği endikasyonu ile girişim yapılan olguların %1.6'sında anormal karyotip saptanmıştır. Yüce ve ark. üçlü tarama testinde risk yüksekliği endikasyonu ile amniyosentez yaptıkları 134 olgunun %3.7'sinde kromozom anomali tespit etmişlerdir.⁶

İkinci trimesterde detaylı ultrasonografik inceleme ile major fetal anomalilerin ve anöploidi belirteçlerinin tanısı konulabilmektedir. Ultrasonografide saptanan fetal anomali endikasyonu ile amniyosentez yapılan olguların %10.5'inde kromozom anomali tespit edildi. Chew ve ark. ultrasonografi ile saptanan 153 fetal anomalili olgu üzerinde yaptıkları çalışmada %12.4 oranında kromozomal anomali saptamışlardır.¹⁵ Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Anne yaşı ve ense deri plisi kalınlığı (NT) ile tarama yapıldığı takdirde, %5 yanlış pozitiflikle trizomi 21'li fetusların %80'i saptanabilmektedir.¹⁶ Eğer 11-14. gebelik haftasında bu parametreye maternal serum serbest beta human koryonik gonodotropin (free β hCG) ve Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A) ölçümleri de eklenirse, Down sendromu saptama oranı %90'a ulaşmaktadır.¹⁷ Tek başına maternal yaş kullanıldığında saptama oranı %30, üçlü tarama testinde %60 olarak kabul edilirse, kombine tarama testinin daha ideal bir yöntem olduğu görülmektedir.

Kombine testte risk yüksekliği endikasyonu ile amniyosentez yapılan olguların %9'unda kromo-

zom anomali saptandı. Marks ve ark. 39572 olguluk serilerinde kombine tarama testinde risk yüksekliği endikasyonu ile fetal karyotipleme yaptıkları 37 olgunun 29'unda (%78.3) anormal fetal karyotip saptamışlardır.¹⁸ Kombine tarama testinin klinik pratikte daha fazla uygulama alanı bulması ile bu endikasyonla yapılan invaziv girişim oranları da zamanla artacaktır.

Çalışmamızda, ultrasonografide fetal anomali ve kombine testte risk yüksekliği endikasyonu ile invaziv girişim yapılan olgularda kromozomal anomali görülme sıklığı, ileri maternal yaş ve üçlü testte risk yüksekliği saptanan olgulara göre daha fazla olarak saptanmıştır.

Amniyosentez prenatal tanı amacıyla en sık kullanılan ve komplikasyonları en az olan yöntemdir. Prenatal tanı için endikasyonların seçilmesi çok önemlidir. Bu amaçla daha yüksek duyarlılıkta tarama testlerinin kullanımı ve 2. trimester ultrasonografide kromozomal anomali belirteçlerinin taranması ile kromozomal anomalilerin daha yüksek oranda saptanması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Preis K, Ciach K, Swiatkowska-Freund M. Correlation between indication for amniocentesis and the time of its performing. *Ginekol Pol* 2004;75:760-4.
2. Fuchs F, Riis P. Antenatal sex determination. *Nature* 1956;177:330.
3. Schemmer G, Johnson A. Genetic amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20:497-521.
4. Bal F, Uğur G, Yıldız A, Şahin İ, Menekşe A. Kromozomal anomali riski taşıyan gebeliklerde amniyotik hücre kültürü ile fetal kromozomların incelenmesi. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1995;5:249-56.
5. Turhan NO, Eren U, Seçkin NC. Second trimester genetic amniocentesis. 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:19-21.
6. Yüce H, Çelik H, Gürateş B, Erol D, Hanay F, Elyas H. Karyotip analizi amacıyla genetik amniyosentez uygulanan 356 olgunun retrospektif analizi. *Perinatoloji Derg* 2006;14:73-6.
7. Cengizoğlu B, Karageyim Y, Kars B, Altundağ M, Turan C, Ünal O. Üç yıllık dönemdeki amniyosentez sonuçları. *Perinatoloji Derg* 2002;10:14-7.
8. Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, et al. Yüksek riskli gebeliklerde 2. trimester genetik amniyosentez: 165 olgunun klinik değerlendirilmesi. *Perinatoloji Derg* 1999;7:40-6.

9. Blackwell SC, Abundis MG, Nehra PC. Five year experience with midtrimester amniocentesis performed by a single group of obstetricians-gynecologists at a community hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:1130-2.
10. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Petersen B. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
11. Milewczyk P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, et al. Genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical university of Warsaw. *Ginekol Pol.* 2004;75:603-8.
12. Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, et al. The advantages of using triple marker screening for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:831-6.
13. Taner CE, Altınbaşoğlu FH, Özkirişçi FS, İmren A, Büyüktosun C, Özgenç Y, Derin G. İleri maternal yaş gebeliklerinde amniyosentez sonuçları. *Perinatoloji Derg* 2002;10:336-9.
14. Ross HL, Elias S. Maternal serum screening for fetal genetic disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:33-47.
15. Chew S, Anandakumar C, Jayanthi V, et al. Incidence of chromosomal abnormalities in 153 pregnancies with ultrasound detected fetal abnormalities. *Singapore Med J* 1996;37:595-7.
16. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
17. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6.
18. Marks A, Grunewald C, Saltvedt S, Valentin L, Almstrom H. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:534-8.