

İkinci Trimester Genetik Amniyosentez İşleminin Sonuçları: Türkiye'deki 22 Merkezin Sonuçlarıyla Birlikte, Adnan Menderes Üniversitesi Deneyimi

THE RESULTS OF SECOND TRIMESTER GENETIC AMNIOCENTESIS PROCEDURE: ADNAN MENDERES UNIVERSITY EXPERIENCE WITH THE RESULTS OF 22 CENTERS IN TURKEY

Dr. Ali Rıza ODABAŞI,^a Dr. Hasan YÜKSEL,^a Dr. Selda DEMİRCAN SEZER,^a Dr. Kübra TEMOÇİN,^b Dr. Filiz BAL,^c Dr. Saadet YAPICI,^a Dr. Münevver TÜRKMEN,^d Dr. Ergün ONUR^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, ^bTıbbi Genetik AD, ^cÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, AYDIN
^dGENTAN, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İZMİR

Özet

Amaç: Amniyosentez endikasyon, sonuç ve komplikasyonlarımızı, Türkiye'deki diğer merkezlerin verileriyle kıyaslayarak değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, Aralık 2003-Eylül 2006 tarihleri arasında amniyosentez uygulanan 99 olgunun kayıtları retrospektif tarandı. Türk araştırmacıların, 1996 yılından sonra yayımlanmış Türkçe ve İngilizce makaleleri, Türk Tıp Dizini, Türkçe süreli yayımların arşivleri ve Pubmed, "amni(y)osentez", "karyotip" ve "prenatal tanı" anahtar sözcükleriyle taranarak veya doğrudan araştırmacıardan elde edildi ve incelendi. Araştırmaların özellikleri, endikasyonlar, karyotiplerin endikasyonlara göre dağılımı ve komplikasyonlar özetlendi.

Bulgular: Olgularımızın yaş ortalaması 36.6 ± 4.8 yıl (20-44) idi. Endikasyonlar, ileri maternal yaş (%57.5); 3'lü test risk yüksekliği (%19.2); anomali öyküsüne veya görüntülemeye dayalı riskler (%11.1); 2'li test risk yüksekliği (%10.1) ve anomali kaygısı (%2) oranlarında bulundu. En çok Down sendromu olmak üzere karyotip anomali oranı %5.1 idi. Transplental giriş oranı %35.4; 2 ve daha fazla sayıdaki deneme oranı %13.1 olan serimizde, kültür başarısızlığı ve fetal kayıp gözlenmedi. Türkiye'deki 23 merkezden 14.093 olgusunun verilerine ulaşıldı. Bu araştırmaların %47.8'i, "doğrudan"; %52.2'si "dolaylı" olarak amniyosentez sonuçlarını vermektedir. Endikasyonlar, araştırmaların %39.1'inde ileri maternal yaş ve %26.1'inde 3'lü test risk yüksekliği şeklinde bulundu. Karyotip anomali oranı, %1.5-14.3 arasındaydı. Araştırmaların %71.4'ünde, en çok Down sendromu olmak üzere, daha çok sayısal kromozomal anomali tespit edildi. Araştırmaların %52.4'ünde komplikasyonlardan söz edilmezken, kültür başarısızlığı %0.3-7.1 ve fetal kayıp %0-9.5 olarak belirlendi.

Sonuç: Kliniğimizin amniyosentez endikasyon, kültür başarısı, kromozomal anomali oran ve dağılımı, komplikasyon ve sonuçları, Türkiye'deki diğer merkezlerin sonuçlarına benzerdir. Prenatal invaziv tanı testi olarak amniyosentez işlemi, kabul edilebilir bir komplikasyon oranıyla, güvenli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı; amni(y)osentez; sitogenetik analiz

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:196-206

Geliş Tarihi/Received: 06.01.2007 Kabul Tarihi/Accepted: 28.02.2007

Bu çalışma, kısmen, 5.Ulusal Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Kongresinde (11-14 Kasım 2006, İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ali Rıza ODABAŞI
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, AYDIN
arodabasi@adu.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Abstract

Objective: To evaluate the indications, results and complications of our amniocentesis experience by comparing the counterpart data of other centers in Turkey.

Material and Methods: The medical records of 99 cases, underwent to amniocentesis between December 2003-September 2006 in Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, were searched retrospectively. Turkish and English articles of Turkish investigators, published after 1996, were obtained by searching Turkish National Medical Index, the archives of Turkish periodical journals and Pubmed with the key words of "amni(y)ocentesis", "karyotype" and "prenatal diagnosis" or directly from the authors and examined. The characteristics of the articles, indications, the proportions of karyotypes according to indications and complications were summarized.

Results: The mean age of the cases was 36.6 ± 4.8 years (20-44). The indications were advanced maternal age (57.5%); having a high risk of 2. trimester screening (19.2%); having a history of anomaly or abnormal imaginary screening (11.1%); having a high risk of 1. trimester screening (10.1%) and maternal anxiety (2%). The rate of karyotype anomalies, of which the most Down Syndrome, was 5.1%. In the present series, of which the rates of transplental insertions and number of punctures more than 1 were 35.4% and 13.1%, respectively, no culture failure and fetal loss were observed. The data of 14 093 cases of 23 centers in Turkey were obtained. Of the articles, 47.8% was "direct", 52.2% was "indirect" results of amniocentesis procedure. The indications were advanced maternal age and having a high risk of 2.trimester screening (39.1% and 26.1% of the articles, respectively). The rate of karyotype anomaly was 1.5%-14.3%. Numeric anomalies were dominant in 71.4% of the articles, being the most Down Syndrome. There were no data about the complications of 52.4% of the articles whereas the rates of culture failure and fetal loss were 0.3%-7.1% and 0%-9.5% respectively.

Conclusion: The indications, culture success, the rate and proportions of chromozomal abnormalities and the results of the amniocentesis procedure of our clinic were as same as the counterpart data of other centers in Turkey. Amniocentesis procedure as a prenatal invaziv diagnostic test is a reliable technique with acceptable complication rates.

Key Words: Prenatal diagnosis; amniocentesis; cytogenetic analysis

O bstetrik izlemin önemli bir parçası olan genetik hastalıklar için prenatal tanı, fetusun morfolojik, yapısal, işlevsel, kromozomal ve moleküler bozukluklarının saptanmasını sağlayacak tüm tanısal ve tarama yöntemlerini içerir.

Erken gebelik kayıplarının %50'sinden,¹ tüm ölü doğum ve yenidoğan mortalitesinin %6-11'inden² ve morbiditesinin %0.62'sinden³ kromozomal anomaliler sorumludur.

Prenatal tanı yöntemleri, invaziv olan ve olmayan tekniklerden oluşur. Fetal morfolojik anomalili tanısı ve anöploidi taraması için ultrasonografik görüntüleme ve maternal dolaşımında fetal DNA tayini, invaziv olmayan teknikleri oluşturur.^{4,5} Koriyon villus örnekleme, amniyosentez ve kordosentez ise, invaziv tekniklerdir. İlk kez 1967 yılında, Jacobson ve Barter'in 56 olguda başarıyla amniyosentez ve fetal karyotip analizi yapmalarının ardından,⁶ amniyosentez, çok sayıda fetal konjenital anomalinin belirlenmesinde standart bir yöntem haline gelmiştir. Koriyon villus örneklemesine kıyasla 17 kat daha fazla kullanılan ve en yaygın invaziv prenatal tanı yöntemi kabul edilen amniyosentez,⁷ günümüzde, monogenik hastalıklarda DNA ve metabolik hastalıklarda enzimatik analiz veya in utero enfeksiyon tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu testleri için de kullanılmaktadır.⁸

Amniyosentez hâlâ en sık, ileri yaş gebelerde prenatal tanı amacıyla uygulanmasına karşın, çok sayıda başka uygulama alanına da sahiptir. Amniyosentez, pozitif biyokimyasal ve sonografik anöploidi taramasında, in vitro fertilizasyon gebeliği alanında, fetal enfeksiyonların ve spontan erken doğumu tetikleyen intrauterin enfeksiyonların tanısında da kullanılır.⁹

İnvaziv prenatal tanı teknikleri, bazı maternal ve fetal riskler taşır. Maternal riskler oldukça azdır. Ancak amniyosentez işlemiyle ilişkili fetal riskler arasında, öncelikle fetal yaralanma ve kayıp; daha az oranda, solunumsal distres sendromu, pnömoni ve talipes ekinovarus sayılır.^{10,11}

Ülkemizde çok sayıda merkez, invaziv prenatal tanı yöntemlerini uzun yıllardır başarıyla uygulamakta ve genetik hastalıkların prenatal tanısı alanında büyük işlevler görmektedir. Farklı tasarım ve amaçlarla uygulansa da, ülkemizin neredeyse tüm bölgelerindeki merkezler, özellikle amniyosentez başta olmak üzere, prenatal invaziv tanısall girişimlerinin sonuçlarını yayımlamışlardır.¹²⁻³³

Bu araştırmayla, geriye dönük olarak, kliniğimizdeki sınırlı sayıdaki amniyosentez olgusundan oluşmuş ilk deneyimimizi, amniyosentez endikasyon, sonuç ve komplikasyonlarımızı, özellikle ülkemizin diğer bölgelerindeki 22 merkezden elde edilen verilerle kıyaslayarak değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntemler

Olgular

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde amniyosentez endikasyonu konularak, Aralık 2003-Eylül 2006 tarihleri arasında, en erken 16. gebelik haftasından sonra amniyosentez uygulanan 99 olgunun kayıtları, geriye dönük olarak tarandı. Ailelere işlem öncesinde, işlemle ilgili sözlü ve yazılı bilgi verildi; yazılı bilgilendirilmiş onam formları alındı.³⁴

İşlem

Helsinki Deklarasyonu ilkelerine ve "Royal College of Obstetricians and Gynaecologists" kuruluşunun revize edilmiş Ocak 2005 kılavuzuna³⁵ uygun olarak yapılan tüm amniyosentez girişimlerinden önce, gerekli kan biyokimyası, kan grubu tayini, tam kan sayımı, TORCH taraması ve hepatit serolojisi testleri uygulandı. Medison Sonoace 9900 (Cypress, Calif, USA) ultrasonografi cihazı ile 3.5 mHz transabdominal Konveks prob kullanılarak ayrıntılı obstetrik ultrasonografik inceleme yapıldı. Fetal biparietal çap kullanılarak gebelik yaşı ve girişime uygun plasental ve amniyotik alan belirlendi. Batın cilt yüzeyi ve ultrason probuna geçirilen kılıf, %10'luk povidin+iodin poliyot çözeltisi (Poviodeks) veya sulu çözeltide 100 gramı 0.1 gram oktenidihidroklorid ve 2 gram 2-fenoksietanol içeren çözelti ile (Oktenisept) dezenfekte edilerek en az 5 dakika beklendi. Ardından dezenfektan, steril %0.9 NaCl çözeltisiyle yıkılarak ortamdaki uzaklaştırıldı. Sürekli ultrasonografi kontrolü altında,³⁶ fetus, ekleri ve plasentadan olabildiğince uzak bir alandan, 22 gauge, 9-12.7 cm spinal iğneyle, amniyotik zarla dik açı oluşturacak şekilde uygun amniyotik boşluğa girildi. Aspire edilen ilk 2 cc'lik amniyon sıvısı, maternal

kontaminasyonu önlemek için ayrıldı. Gebelik haftası başına 1 ml amniyon sıvısı, karyotip analizi için uygun enjektöre alındı.³⁷ Bir uygulama seansında en çok 2 giriş yapıldı. İlk girişte amniyotik sıvı alınamadığında, spinal iğne değiştirilerek 2. giriş uygulandı. Yine başarılı olunamadığında, 3-5 gün ara verilerek olgular 2. seansa çağrıldı. Hiçbir olguda lokal anestezi veya antibiyotik kullanılmadı; yatak istirahati önerilmedi. Rh uygunsuzluğu olan olgulara 300 µg Rh immunglobulin anti-D uygulandı. Girişimi izleyen iki hafta içindeki her türlü komplikasyonun, işlemle ilişkili olduğu kabul edildi.

Genetik inceleme

Amniyosentez işlemiyle elde edilen amniyotik sıvı örneği santrifüje edilerek, hücreler, BİO-AMF medyum ve flask tekniği ile kültüre edildi. Ortalama 2 hafta sonra, GTG bantlama ile karyotip analizi yapıldı. Kromozomlar, en az 20 metafaz plağı görüntü analiz sistemi kullanılarak değerlendirildi. Tüm örnekler, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve GENTAN-İzmir laboratuvarında çalışıldı.

Ölçülen değişkenler

Amniyosentez uygulanan olguların aşağıdaki verileri kaydedildi:

1. Demografik verileri: Maternal ve paternal yaş; Vücut Kitle İndeksi [VKİ= Ağırlık (kg)/boy (m²)]; parite sayısı; akraba evliliği, abdominopelvik cerrahi geçirme ve anomalili bebek doğurma öyküsü.

2. Obstetrik verileri: 1. (2'li test) ve 2 trimester (3'lü test) Down sendromu tarama testi sonuçları, ultrasonografik ölçüme göre gebelik yaşı ve plasenta yerleşim yeri.

3. Amniyosenteze ilişkin verileri: Deneme sayısı, endikasyonları, karyotip sonuçları ve komplikasyonları.

Literatür taraması

Tarama yöntem ve süreci, aşağıda ayrıntılıyla tanımlandığı üzere, Türkiye'nin çok çeşitli bölgelerindeki merkezlerde çalışan Türk araştırmacıların, ya araştırmamızdaki gibi "doğrudan" ya da "dolaylı" gerçekleştirdikleri amniyosentez serileri-

nin sunulduğu toplam 22 makale, araştırmamızda ölçülmesi hedeflenen değişkenler açısından, serimizde elde edilen verilerle kıyaslanarak değerlendirilmeye alındı.

A. Türkçe yazılmış makaleler

1. Tübitak Ulakbim, Türk Tıp Dizini taraması: 1996 yılından sonraki, "amni(y)osentez", "karyotip" ve "prenatal tanı" anahtar sözcükleriyle elde edilen 13 makale.^{13-16,20,22-28,30}

2. Türkiye'deki Türkçe süreli yayımların arşivlerinin taranması ile elde edilen 4 makale.^{17-19,32}

3. Doğrudan araştırmacılar elde edilen 2 makale.^{12,33}

B. İngilizce yazılmış makaleler

1. Pubmed taraması: Türk araştırmacıların, İngilizce yazılmış yabancı süreli yayımlardaki 3 makalesi.^{21,29,31}

Tablolarda sonuçları ilk satırda verilen araştırmamız ve sonuçları en eski yayım tarihinden en yenisine doğru sıralanan 22 araştırma, toplam 23 araştırmamızın verileri, aşağıdaki değişkenler açısından değerlendirildi:

I. Araştırmanın "genel tanımlayıcı özelliği":

Merkezin bulunduğu il ve açık adı; ekibin ilk yazarı ve yayımlandığı yıl; amaç; süre; amniyosentez uygulanan olgu sayısı; tüm invaziv işlemlerden elde edilen materyalle yapılan toplam sitogenetik inceleme sayısı; tüm invaziv girişim sayısı ve eşik değerler (yaş, 2'li ve 3'lü test için).

II. Araştırmanın, "amniyosentez endikasyonlarına" ilişkin verileri:

Yaş, 2'li ve 3'lü test riskleri ile öyküye ve görüntüleme yöntemine dayalı riskler.

III. Araştırmanın, "karyotip anomali" sonuçlarına ilişkin verileri:

Sayısal ve yapısal anomali özellik ve sayıları ile kültür üretimi başarısız olgu sayıları.

IV. Araştırmanın, "endikasyonlara göre karyotip anomalilerin dağılımına" ilişkin verileri:

Karyotip anomaliye sahip olguların, sayısal olarak, izole ve kombine risklere göre dağılımı.

V. Araştırmanın, “amniyosentez komplikasyonlarına” ilişkin verileri:

Komplikasyonla ilişkili olabilecek özellikler (plasenta yerleşim yeri ve deneme sayısı) ve komplikasyonların tipi ve sayıları.

Araştırmada ilgili veri, açıkça tanımlanmamış veya belirtilmemişse, “veri bulunmamaktadır” şeklinde değerlendirildi. Aşağıdaki durumlarda ilgili veriler, dipnot düşülerek değerlendirmeye alındı:

a. Makalenin herhangi bir bölümünde dolaylı ancak kuvvetli ima yoluyla veriliyorsa,

b. Nitelik veya sayısal olarak birbirini tutmuyor ancak makalenin diğer bölümlerindeki verilerle doğrulanıyorsa.

Bulgular

I. Araştırmanın “genel tanımlayıcı özelliği”

Bu araştırma dahil, Türkiye’deki, amniyosentez sonuçlarını bildiren 23 merkezin araştırmaları-

nın “genel tanımlayıcı özellikleri”, Tablo 1’de verilmiştir.

Sonuçlarımızı kıyaslamak için değerlendirmeye aldığımız en kısa süren araştırma 21 ay,²⁰ en uzun süreni 132 aydır.²⁶ Bu merkezlerin ülke genelindeki dağılımı ve nüfusları göz önüne alınırsa, Türkiye’nin çok büyük bir kesiminin sonuçlarını yansıttığı düşünülebilir. En az olgu sayısı 18;²⁰ en çoğu 6041’dir.³³ “Doğrudan” amniyosentez sonuçlarının değerlendirilmesinin amaçlandığı, bu araştırma yanı sıra diğer 11 makalede^{12,16,17,25-28,30-33} 10.910; farklı amaçlarla “dolaylı” olarak amniyosentez sonuçlarının verildiği 8 makalede,^{13,14,18,20-23,29} 2.704 olguda sadece amniyosentez uygulanmıştır. Bu iki grup araştırmada amniyosentez uygulanan toplam olgu sayısı, 13.654’tür. Amniyosentez veya kordosentez, her iki invaziv girişimden birinin uygulandığı ancak verilerinin ayrılmadan birlikte verildiği 3 araştırmadaki^{15,19,24} olgu sayısı, 439’dur.

Tablo 1. Türkiye’deki, amniyosentez sonuçlarını bildiren merkezlerin araştırmalarının “genel tanımlayıcı özellikleri”.

Merkez	Araştırmacı ^a	Çalışmanın kısa adı, amacı	Süre (ay) ^b	AS ^c olgu sayısı	Sitogenetik inceleme ^e	İnvaziv girişim ^d	Eşik değerler ^e		
							İleri yaş	2’li test	3’lü test
Aydın, A.Menderes ^f	Odabaşı, 2006	AS sonuçlarının değerlendirilmesi	45	99	99	99	35	1/250	1/250
Ankara, Gazi ^f	Bal, 1997 ¹²	Fetal kromozomal anormallikler	30	110	110	110	35	-	-
Ankara, Gülhane ^g	Tunca, 1998 ¹³	Prenatal ultrason ve karyotip ilişkisi ^h	32	51 ^h	107	98	-	-	-
İstanbul, İstanbul Çapa 1 ⁱ	Apak, 1999 ¹⁴	Genetik hastalıkların prenatal tanısı	35	1897 ⁱ	2725	2725	-	-	-
İstanbul, İstanbul Çapa 2 ^f	Konus, 1999 ¹⁵	Koroid pleksus kistinde karyotip ^j	88	78 ^k	109	109	-	-	-
Ankara, Ankara 1 ^f	Tekşen, 2000 ¹⁶	AS sonuçlarının değerlendirilmesi	-	125	125	125	-	-	-
İstanbul, Kartal ^l	Cengizsoğlu,2002 ¹⁷	AS sonuçlarının değerlendirilmesi	36	109	109	109	35	-	-
İzmir, SSK Ege ^m	Taner, 2002 ¹⁸	İleri maternal yaşta AS ⁿ	58	359 ⁿ	359	359	35	-	-
Ankara, SSK Ankara ^o	Çakmak, 2003 ¹⁹	Üçlü tarama testi ve Down Send. ^o	60	317 ^p	317 ^p	317 ^p	35	-	1/270
İstanbul, Marmara 1 ^f	Kavak, 2003 ²⁰	1.trimester taramanın etkinliği	21	18 ^r	18	18	-	1/300	-
İstanbul, Memorial Hst. ^s	Samli, 2003 ²¹	ICSI’de fetal kromozomal analiz ^s	59	98 ^s	98	98	-	-	-
İstanbul, Marmara 2 ^f	Ukudeeva, 2003 ²²	1.,3.trimester tarama testi etkinliği ^r	-	23 ^t	23	23	-	1/300	1/300
Konya, Selçuk Meram ^f	Balci, 2004 ²³	Ultrasonografik fetal anomalide AS ^h	50	42 ^h	42	42	-	-	-
Diyarbakır, Dicle ^f	Kaya, 2004 ²⁴	3’lü test, sitogenetik değerlendirme ^r	25	44 ^k	44	44	35 ^t	-	1/250
İstanbul, Süleymaniye ^h	Yazıcıoğlu, 2004 ²⁵	Prenatal invaziv girişimlerin analizi	30	327	327	419	-	1/300	1/300
Antalya, Akdeniz ^f	Alper, 2005 ²⁶	Prenatal sitogenetik sonuçları	132	2102 ^u	2405	2454 ^u	-	-	-
Mersin, Mersin ^f	Dilek, 2005 ²⁷	AS sonuçlarının değerlendirilmesi	65	843	843	843	35	1/270	-
K.Maraş, Sütçüimam ^f	Güven, 2005 ²⁸	AS ve KS ^u ile prenatal tanı	36 ^v	153 ^y	184	181	35	1/270	1/270
Ankara, Ankara 2 ^f	İlgin-Ruhi, 2005 ²⁹	≥35 yaşta, genetik danışmanlık	-	216	216	216	35	-	1/250
Isparta, S.Demirel ^f	Köse, 2005 ³⁰	AS sonuçlarının değerlendirilmesi	48 ^v	300	300	300	35	-	-
Ankara, Fatih ^f	Turhan, 2005 ³¹	AS sonuçlarının değerlendirilmesi	48	131	131	131	35	-	-
İstanbul, Marmara 3 ^f	Başgüç, 2006 ³²	AS sonuçlarının değerlendirilmesi	48 ^v	610	610	610	-	-	-
4 MERKEZ İşbirliği Ankara, Gazi ^f , İzmir, GENTAN ^z , Bursa, Uludağ ^f , İstanbul, Amerikan Hst. ⁿ	Karaoguz, 2006 ³³	AS materyali sitogenetik sonuçları	48-96 ^v	6041	6041	6041	35	-	1/270

^aMakaledeki ilk yazar ve yayım tarihi; ^bVerilerin toplandığı süre; ^cAmniyosentez uygulanan olgu sayısı; ^dTüm invaziv girişimlerden elde edilen materyalden gerçekleştirilen sitogenetik analiz sayısı toplama; ^eHer türlü invaziv girişim sayısı toplama; ^fAraştırmada invaziv girişim endikasyonu için kabul edilen risk eşik değerleri;

^gÜniversitesi, Tıp Fakültesi; ^hAskeri Tıp Akademisi; ⁱAraştırmaya, sadece ultrasonografide anomali saptanan olgular alınmıştır; ^jSadece amniyosentez uygulanan olgu sayısı; ^kKaryotip sonuçları belirtilmemiş; ^lMakalede 1899 olgu bildirilmesine karşın, endikasyonlar toplandığında 1897 olgu çıkmaktadır; ^mAraştırmaya, sadece ltrasonografide fetal koroid pleksusu kisti saptanan olgular alınmıştır; ⁿAmniyosentez veya kordosentez olguları birlikte, ayırım yapılmamış; ^oEğitim ve Araştırma Hastanesi; ^pSosyal Sigortalar Kurumu, Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi; ^qAraştırmaya, sadece maternal yaşı ileri ve üçlü test riski yüksek olgular alınmıştır; ^rÇocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi; ^sAraştırmaya, sadece maternal yaşı ileri veya üçlü test riski yüksek olgular alınmıştır; ^tAmniyosentez ve kordosentez olguları birlikte, ayırım yapılmamış;

^uAmniyosentez, sadece üçlü test riski yüksek olgularda uygulanmıştır; ^vHastanesi; ^wAraştırmaya, sadece ICSI gebeliği olan olgular alınmıştır; ^xAçıkça belirtilmemekle birlikte, tartışmadan, eşik değer 35 yaş alındığı düşünülmüştür; ^yAmniyosentez (2102 olgu), kordosentez (214 olgu) ve koryon villus biyopsisi (138 olgu) olguları birlikte, toplam 2454 olgunun ayırımı yapılmamış; ^zKordosentez; ^{aa}Açıkça ay olarak belirtilmemiş; ^{ab}Kültürde üremeyen 3 olgu, değerlendirmeye alınmadığı için, 150 olgu üzerinden hesaplanmıştır; ^{ac}Genetik Tanı Merkezi-İzmir; ^{ad}“Veri bulunmamaktadır”

İnvaziv girişim için, 4 araştırmada^{14,16,26,32} yaş veya tarama testi, hangi risk endikasyonu alındığı açıkça belirtilmemiş iken; 1 araştırmada sadece ileri maternal yaş (≥ 35) alınmıştır.¹⁸ Sadece tarama testlerini eşik alan 3 araştırma vardır.^{20,22,25} Bunlardan biri, 1. trimester tarama testini,²⁰ ikisi, her iki trimester tarama testini birlikte eşik olarak almıştır.^{22,25} Sadece tarama testini eşik alan araştırmaların tümünde eşik değer, 1/300 alınmıştır. Hem ileri maternal yaş hem de tarama testlerini eşik alan, bu araştırma dahil 7 makale vardır.^{19,24,27-29,32} Bunlardan biri, 2'li test;²⁷ dördü, 3'lü test;^{19,24,29,33} bu araştırma dahil ikisi, her iki trimester tarama testini birlikte almıştır.²⁸ Tarama testi olarak en sık, 3'lü test kullanılırken; en sık kabul edilen eşik değer, 5'er kez ile, 1/270 ve 1/300'dür.

Bu araştırmada yer alan olguların, maternal yaş, vücut kitle indeksi, parite durumu, geçirilmiş batın cerrahisi öyküsü ve işlem sırasındaki gebelik haftasına göre dağılımı, Tablo 2'de verilmiştir. Tabloda gösterilmeyen veriler olarak, bu araştırma dışında kalan makalelerde, maternal yaş ortalaması en düşük 26.3 ± 5.7 yıl (aralık 17-43)²³ ve en yüksek 38.2 ± 2.3 yıl (aralık 35-48)²⁹ bulunmuştur. İşlem sırasındaki en küçük ve en büyük gebelik haftası aralığı, 14-30.5'tir.^{21,33} Sadece 6 araştırmada maternal yaşla ilgili veri bulunmaktadır.^{12,16,21,23,27,29,33} Dört araştırmada, amniyosentez uygulanan gebelik haftası belirtilmemiştir.^{13,22,24,26} Üç araştırmada, ne maternal yaş ne de işlem sırasındaki gebelik haftası verilmiştir.^{13,22,26} Bu araştırma yanı sıra, sadece 3 araştırmada daha, parite durumu ile ilgili veri vardır.^{23,27,32} Bu araştırma dışında başka hiçbir araştırmada, vücut kitle indeksi ve geçirilmiş batın cerrahisi öyküsüne ilişkin veri bulunmamaktadır.

II. Araştırmanın, “amniyosentez endikasyonlarına” ilişkin verileri

Bu veriler Tablo 3'te görülmektedir. En sık amniyosentez endikasyonu, serimiz dahil 9 araştırmada, ileri maternal yaş;^{12,14,16,17,26,27,30,33} 6 araştırmada, 3'lü test riskinin yüksek olması bulunmuştur.^{22,25,28,29,31,32} İleri maternal yaş endikasyonu, olguların en çok %61.6;¹⁴ en az, %40.5'inde izlenmiştir.²⁷ Üçlü testte riskin yüksek olması, en fazla %68.7 oranında³¹ ve en az %43.5 oranında²² bulunmuştur.

III. Araştırmanın, “karyotip anomali” sonuçlarına ilişkin verileri

Bu veriler Tablo 4'te gösterilmiştir. Karyotip anomali sıklığı, en çok %14.3²³ ve en az %1.5³¹ bulunmuştur. Bu araştırma dahil 17 araştırmada, sayısal kromozomal anomali sıklığı, yapısal anomali sıklığından fazla saptanmıştır. Sadece 3 araştırmada yapısal anomali sıklığı, sayısal anomaliden fazla^{17,18,25} ve 2 araştırmada sayısal ve yapısal anomali sıklığı eşittir.^{20,21} Bu araştırma dahil 17 araştırmada, en çok görülen sayısal kromozom anomalisi, Down sendromu iken; sadece 2 araştırmada Edward^{15,23} ve birer araştırmada Turner¹³ ile Klinefelter sendromudur.¹² Bir araştırmada ise, Down, Turner ve Klinefelter sendromu, eşit oranda görülmüştür.²¹ Hücre kültürü üretim başarısızlığı, bu seride hiçbir olguda görülmezken; en düşük başarısızlık oranı %0.3 (16 olgu),³³ en fazla başarısızlık oranı %7.1 (3 olgu)²³ olarak bulunmuştur.

IV. Araştırmanın, “endikasyonlara göre karyotip anomalilerin dağılımına” ilişkin verileri

Bu veriler Tablo 5'te görülmektedir. Farklı endikasyonların birlikte alındığı araştırmalar içinde

Tablo 2. Araştırmamızdaki olguların, maternal yaş, vücut kitle indeksi, parite durumu, geçirilmiş batın cerrahisi öyküsü ve amniyosentez uygulanan gebelik haftasına göre dağılımı, n (%).

Ort \pm SS ^c	Maternal yaş (yıl)				VKİ ^a (aralık)	Parite		Cerrahi öykü ^b	AS haftası ^c
	≤ 34.9	≥ 35	≤ 36.9	≥ 37		Nullipar	Multipar		
36.6 ± 4.8	43	56	72	27	25.4 ± 3.6	36	63	6	17.2 ± 2.8
(20-44)	(43.4)	(56.6)	(72.7)	(27.3)	(19.7-33.3)	(36.4)	(63.6)	(6.1)	(15-22)

^aVücut kitle indeksi; ^bGeçirilmiş batın cerrahisi öyküsü; ^cAmniyosentezin uygulandığı gebelik haftası;

^cOrtalama \pm standart sapma

Tablo 3. Türkiye'deki, amniyosentez sonuçlarını bildiren merkezlerin, "endikasyonları", n (tüm olguların %'si)*

Merkez	İzole riskler			Anomali öyküsüne veya görüntülemeye dayalı riskler					Diğer		
	İleri yaş	2'li test	3'lü test	Fetal	Fetal karyotip	Parental karyotip	Tekgen hst. ^a	Kötü obst. ^b	US ^c	ICSI ^e	Endişe
A.Menderes	57 (57.5)	10	19	6	2	0	0	3	0	0	2
Gazi	61 (55.5)	0	31	4	3	0	0	0	11	0	0
Gülhane	0	0	0	0	0	0	0	0	107	0	0
İstanbul Çapa 1	1168 (61.6)	0	386 (20.4)	9	120(6.3)	11	27	0	113 (5.9)	9	54 (2.9)
İstanbul Çapa 2	0	0	0	0	0	0	0	0	78	0	0
Ankara 1	61 (48.8)	23 ^d	23 ^d	8	13	1	10	0	9	0	0
Kartal	65 (59.6) ^e	0	34 ^f	3	0	0	0	2	3	1	1
SSK Ege	359 ^e	0	19 ^e	0	0	0	0	0	0	0	0
SSK Ankara	317	0	317	0	0	0	0	0	0	0	0
Marmara 1	0	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0
Memorial	0	0	0	0	0	0	0	0	0	98	0
Marmara 2	9	4	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Selçuk Meram	0	0	0	0	0	0	0	0	42	0	0
Dicle	0	0	44	0	0	0	0	0	0	0	0
Süleymaniye	44	27	159 (48.6) ^f	0	0	0	1	7	85 (26)	0	3
Akdeniz	1038 (49.4)	0	628 (29.9)	225 (10.7) ^g	69 (3.3)	7	0	0	135 (6.4)	0	225 (10.7) ^g
Mersin	341 (40.5)	220 (26.1)	0	160 (18.9) ^g	-	-	-	-	122 (14.5)	-	160 (18.9) ^g
Sütçüimam ^h	48	3	72 (48)	2	0	0	0	4	21	0	0
Ankara 2	82 (37.9) ⁱ	0	134 (62.1) ⁱ	0	0	0	0	0	134(62.1) ⁱ	0	0
S.Demirel	127 (42.3)	0	85 (28.3)	22	16	3	6	0	26	0	15
Fatih	24	0	90 (68.7)	2	0	0	0	0	15	0	0
Marmara 3	218 (36) ^j	31 ^k	267 (44)	12	3 ^l	8 ^m	0	15	50 (8)	0	6
4Merkez İşbirliği	3197 (52.9)	0	2011(33.3)	70 (1.2)	103(1.7)	14	0	78(1.3)	492 (8.1)	0	76 (1.3)

*Olgu sayısı 50'nin altında ise, yüzde oranı verilmedi; ^aHastalığı; ^bKötü obstetrik öykü veya seyir; ^cUltrasonografi; ^dIntrastoplazmik sperm enjeksiyonu gebeliği;

^eHangi trimester tarama testi olduğu belirtilmediği için, her iki risk grubunda da aynı sayı verildi; ^fBu olguların 19'u, ileri maternal yaş ve üçlü testte yüksek risk birlikte, ayrı ayrı yapılmamış; ^gİleri maternal yaş olmaksızın, sadece üçlü testte yüksek risk saptanan olgu sayısı; ^hMaternal endişe, ailede çoklu anomali ve sendromik hastalığa sahip çocuk öyküsü olguları birlikte sayılmış; ⁱAile öyküsü, endişe ve birden fazla risk endikasyonu ile amniyosentez uygulanan olgu sayısı; ^jMakalede ilgili tablodaki verilerde kayma söz konusu; ^kSadece ileri yaş nedeniyle amniyosentez uygulanan olgu sayısı; ^l3'lü testte yüksek risk ve ultrasonografide fetal anomalilik endikasyonu ile amniyosentez uygulanan olgu sayısı, ayrı ayrı yapılmamış; ^mBu olguların 30'u, hem 3'lü testte yüksek risk hem de ileri maternal yaş endikasyonu taşıyor; ⁿ2'li test riski yüksek olup, koriyon villus örnekleme istemeyen olgu sayısı; ^oKoriyon villus örneklemesinde mozaizim saptanan olgular, bu gruba alındı; ^pAkraba evliliği olguları, bu gruba alındı; ^qVeri bulunmamaktadır

Tablo 4. Türkiye'deki, amniyosentez sonuçlarını bildiren merkezlerin, "karyotip anomali" dağılımı, n (tüm olguların %'si)*

Merkez	Karyotip anomaliler					Yapısal	Toplam	Üremeyen
	Down	Edward	Turner	Klinefelter	Diğer			
A.Menderes	3	1	0	0	0	1	5	0
Gazi	3	1	0	2	0	0	6	5
Gülhane	1	0	2	0	0	2	5 ^a	0
İstanbul Çapa 2	2	6	0	0	0	0	8 ^b	0
Ankara 1	2	0	0	1	0	0	3	0
Kartal	2	0	0	0	0	3	5	1
SSK Ege	4	1	1	0	2	13	21	0
SSK Ankara	23 ^c	0	0	0	0	0	23 ^c	0
Marmara 1	1	0	0	0	0	1	2	0
Memorial	1	0	1	1	0	3	6	0
Marmara 2	1	0	0	0	0	0	1	0
Selçuk Meram	1	3	2	0	0	0	6	3
Dicle	2 ^e	1 ^e	0	0	0	1 ^d	4 ^e	0
Süleymaniye	3	0	2	0	2	12	19	0
Akdeniz	21	1	3	1	19	26	71 ^f	49 ^g
Mersin	7	2	0	1	5	2	17	6
Sütçüimam	2	0	0	0	1	0	3	3
Ankara 2	6	2	0	0	2	4	14	0
S.Demirel	11	2	2	4	1	0	20	0
Fatih	2	0	0	0	0	0	2	0
Marmara 3	7	1	4	1	3	5	21	4
4 Merkez İşbirliği	85 (1,5)	13	-	-	26	55 (0,9)	179 (3)	16

*Olgu sayısı 50'nin altında ise, yüzde oranı verilmedi ve "karyotip anomali dağılımı" ilişkin verileri belirtilmeyen 1 merkez (14) tabloya alınmadı; ^aSadece amniyosentezle anormal çıkanlar verilmiştir; ^bAmniyosentez veya kordosentez olgularından, ayrı ayrı yapılmadan, anormal çıkan olgu sayısı; ^cPrenatal dönemde bir risk taşımadığı için, genetik inceleme uygulanmayıp, postpartum Down Sendromu çıkan 3 olgu, değerlendirilmeye alınmadı; ^dAmniyosentezde saptanmış; ^eAmniyosentezde üreme olmayınca, ardından yapılan kordosentezde saptanmış; ^fAmniyosentez veya kordosentez olgularından, ayrı ayrı yapılmadan, anormal çıkan olgu sayısı; ^gMakalede ilgili tabloda, dağılımın toplamı, toplam kromozomal anomali fetus sayısını tutmamakta, 6 olgu fazla çıkmaktadır; ^hAmniyosentez, kordosentez ve koriyon villus örnekleme yapılan olgular birlikte, toplam 2454 olguda kültürde üretilmeyen olgu sayısı, ayrı ayrı yapılmamış; ⁱVeri bulunmamaktadır

Tablo 5. Türkiye'deki, amniyosentez sonuçlarını bildiren merkezlerin, "endikasyonlara göre karyotip anomalisi" dağılımı, n (anormal olguların %'si)*

Merkez	İzole riskler				Kombine riskler				
	İleri yaş	2'li test	3'lü test	US ^a anomali	İleri yaş + 2'li test	İleri yaş + 3'lü test	İleri yaş + US anomali	Parental karyotip anomali	Endişe + aile öyküsü
A.Menderes	2	0	1	0	2	0	0	0	0
Gazi	4	0	1	1	0	0	0	0	0
Gülhane	-	-	-	5 ^b	-	-	-	-	-
İstanbul Çapa 2	0	0	0	8 ^c	0	0	0	0	0
Kartal	4	0	1	0	0	0	0	0	0
SSK Ege	21 ^e	0	0	0	0	0	0	0	0
SSK Ankara ^d	1	0	9	0	0	13	0	0	0
Marmara 1	0	0	2 ^e	0	0	0	0	0	0
Marmara 2	0	0	1 ^e	0	0	0	0	0	0
Selçuk Meram	0	0	0	6 ^b	0	0	0	0	0
Dicle	0	0	2 ^f	0	0	2 ^g	0	0	0
Akdeniz ^h	27 ^g	0	12 ^g	17 ^g	0	0	0	6 ^g	15 ^g
Mersin	5	6	0	3	2	0	1	0	0
Sütçüimam	0	0	3	0	0	0	0	0	0
Ankara 2	0	0	0	0	0	11	3	0	0
S.Demirel	10	0	5	2	0	0	0	0	3
Marmara 3	1	4 ^h	5	7	0	1	0	3 ⁱ	-
4 Merkez İşbirliği	84 (46.9)	0	51(28.5)	26	0	0	0	12	6 ⁱ

* Olgu sayısı 50'nin altında ise, yüzde oranı verilmedi ve "Endikasyonlara göre karyotip anomalisi dağılımına" ilişkin verileri belirtmeyen 4 merkez (14,16,25,31) tabloya alınmadı; ^aUltrasonografi; ^bAraştırmaya, sadece ultrasonografide anormallik saptanan olgular alınmış; ^cAraştırmaya, sadece ultrasonografide fetal koroid pleksusu kisti saptanan olgular alınmış; ^dAraştırmaya, sadece maternal yaşı ileri olanlar alınmış; ^ePrenatal dönemde bir risk taşımadığı için, genetik inceleme uygulanmayıp, postpartum Down Sendromu çıkan 3 olgu, değerlendirilmeye alınmadı; ^fAmniyosentez, sadece üçlü test riski yüksek olgularda uygulanmış; ^gBiri sadece amniyosentezle, diğeri ise amniyosentezde üreme olmayınca, ardından yapılan kordosentezde saptanmış; ^hAraştırmaya esas olarak, sadece üçlü test riski yüksek olgular alınmasına karşın, 2 olguda, beraberinde ileri maternal yaş riski de çıkmış; ⁱMakalede ilgili tabloda, kromozomal anomaliye sahip fetüslerin endikasyonları dağılımının toplamı, 6 olgu fazla çıkmaktadır; ^j2'li test riski yüksek olup, koryon villus örnekleme istemeyen olgulardaki anomali sayısı; ^kDiğer endikasyonlarda çıkan anomali sayısı, bu gruba alındı, ayırım yapılmamış; ^lKötü obstetrik öykü endikasyonunda anomali saptanan 2 olgu, bu gruba alındı; ^mVeri bulunmamaktadır

Tablo 6. Türkiye'deki, amniyosentez sonuçlarını bildiren merkezlerin, "amniyosentez komplikasyonları" dağılımı, n (tüm olguların %'si)*

Merkez	Plasenta yerleşimi		İğne girişi ^a				Sızıntı ^b	EMR ^c	Sp. abort. ^e	Ka-nama	Ağrı	Kayıp ^d	Toplam
	Ön	Arka	1	2	3	4							
A.Menderes	35	64(64.6)	86(86.9)	10	1	2	0	0	0	0	0	0	0
Ankara 1	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
Kartal	-	-	109	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SSK Ankara ^e	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4(1.3) ^f	4	4
Selçuk Meram	-	-	-	-	-	-	1 ^g	1 ^g	2 ^g	0	0	4(9.5)	4
Süleymaniye	-	-	305(93.3)	19	2	1	0	0	1 ^g	15	0	1(0.3)	16
Mersin	23 ^h	-	822(97.5)	21 ^h	0	0	-	-	-	-	-	3(0.4) ⁱ	3
Sütçüimam	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
S. Demirel	-	-	-	-	-	-	2 ⁱ	0	1 ^j	0	30	1(0.3)	33
Fatih	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0	2(1.5) ^k	2
Marmara 3	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	3 ^l	3
4 Merkez İşbirliği	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5(0.1) ^l	10 ^m

* Olgu sayısı 50'nin altında ise, yüzde oranı verilmedi; sadece fetal kayıp oranı bu kuralın dışında tutuldu ve amniyosentez komplikasyonlarına ilişkin verileri belirtilmeyen 11 merkez (12-15, 18, 20-22, 24,26,29) tabloya alınmadı; ^aİğne girişi sayısı; ^bAmniyotik sızıntı; ^cErken membran rüptürü; ^dSpontan abortus; ^eFetal kayıp; ^fAmniyosentez ve kordosentez olguların birlikte; ^gFetal kayıp olgularının nedene yönelik dağılımı verilmemiş; ^hFetal kayıpla sonuçlanmış; ⁱTransplasental giriş yapılan olgu sayısı; ^jBirden çok iğne girişi yapılan olgu sayısı, ayırım yapılmamış; ^kFetal kayıp olgularının nedene yönelik dağılımı verilmemiş; ^lBir olguda vajinal, 1 olguda abdominal sızıntı; ^mFetal kayıpla sonuçlanmış; ⁿBir olguda girişim sırasında ani fetal bradikardi epizodu gelişmiş ve fetus 10 gün sonra kaybedilmiş; ^oBunların 1'i, Down sendromlu, 1'i uterin myomlu olduğu için, yazarlara göre işleme bağlı fetal kayıp sayısı 1'dir; ^pGirişime bağlı komplikasyonların nedene yönelik dağılımı verilmemiş, amniyon sızıntısı, vajinal kanama, erken membran rüptürü ve enfeksiyon şeklinde özetlenmiş; ^qVeri bulunmamaktadır

en çok oranda karyotip anomaliye sahip olgular, 3 araştırma dışında^{19,24,29} en çok, izole riskler nedeniyle amniyosentez uygulanan araştırmalarda görülmüştür. İzole riskler içindeyse, bu araştırmanın da dahil olduğu 6 araştırma ile ilk sırayı, ileri maternal yaş endikasyonu almıştır.^{12,17,26,30,33} Ultrasonografide fetal anomali endikasyonu, 2 araştırmayla ikinci^{22,23} ve 2'li²⁷ veya 3'lü²⁸ test riski yüksekliği endikasyonu, birer araştırmayla üçüncü sırada yer almıştır.

V. Araştırmanın, “amniyosentez komplikasyonlarına” ilişkin verileri

Bu veriler ile komplikasyonlarla ilişkili olma olasılığı yüksek diğer etkenler (plasenta yerleşim yeri ve deneme sayısı), Tablo 6'da verilmiştir. Amniyosentez komplikasyonlarına ilişkin veriler, 11 araştırmada belirtilmemektedir.^{12-15,18,20-22,24,26,29} Bu araştırma yanı sıra, sadece 1 araştırmada daha, transplasental girişe ilişkin veri,²⁷ 3 araştırmada daha, deneme sayısına ilişkin veri bulunmaktadır.^{17,25,27} En fazla fetal kayıp oranı, %9.5 bulunmuştur.²³ Bu araştırma yanı sıra, sadece 3 araştırmada daha, hiç fetal kayıp olmamıştır.^{16,17,28}

Tartışma

Genetik hastalıklar için prenatal invaziv tanı yöntemlerinin her birinin, kendine özgü olumlu ve olumsuz yönleri vardır.³⁶ Düşük komplikasyon oranı ve yüksek tanı koydurucu özelliği nedeniyle amniyosentez, haklı olarak en yaygın uygulanan invaziv tanı yöntemi haline gelmiştir. Çok sayıda merkezde uygulanan amniyosentez sonuçları bir bütün olarak göz önüne alınırsa, ülkemiz için gerçekçi çıkarımlara ulaşmak olasıdır. Sadece, “doğrudan” amniyosentez sonuçlarının değerlendirilmesinin amaçlandığı, bu araştırma dahil 11 makale^{12,16,17,25-28,30-33} göz önüne alınsa bile, toplam 10.950 olgunun verileri, gerçekçi bir değerlendirme için uygundur. Kaldı ki, farklı amaçlarla “dolaylı” olarak amniyosentez sonuçlarının verildiği 8 makalede^{13,14,18,20-23,29} yer alan 2.704 olgu da eklenirse, araştırmamızda, toplam 13.654 olguyla, bir bütün halinde, ülkemizin amniyosentez sonuçları görülebilir. Amniyosentez ve kordosentez olguları birlikte değerlendirilmiş makale de²⁴ dahil edilirse, araştırmaların yapıldığı il merkezlerinin dağılımına

göre, ulaşabildiğimiz kadarıyla, Doğu Anadolu ve Karadeniz Bölgesi dışında verileri elimizde olmayan hiçbir bölgemiz yoktur.

Olguları girişim şekline göre ayırmayan 3 makale de^{15,19,24} dahil edilerek, tüm araştırmalar amaçlarına göre değerlendirilirse, amniyosentez sonuçları yayımlanmış 23 merkezin 3'ü (%14),^{13,15,23} prenatal ultrasonografik fetal anomaliler ile karyotip analizi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı hedeflemiştir. İkişer araştırma (%9), 2. trimester tarama testinin etkinliğini^{19,24} veya ileri maternal yaş ile karyotip anomali arasındaki ilişkiyi^{18,29} araştırmayı hedeflemiştir. Birer araştırma (%5) sadece birinci²⁰ veya 1. ve 2. trimester tarama testinin birbirine göre etkinliğini²² amniyosentezle test etmeyi amaçlamıştır. Yine 1 araştırma (%5), intrastoplazmik sperm enjeksiyonu gebelikleriyle karyotip anomali arasındaki ilişkiye odaklanmıştır.²¹

En çok görülen kromozomal anomali olan Down sendromu insidansı ve ileri maternal yaş arasındaki doğrusal ilişki nedeniyle, en sık amniyosentez endikasyonunun, ileri maternal yaş olması anlaşılır bir durumdur. Gerçekten de, doğrudan amniyosentez sonuçlarını değerlendiren 11 araştırmanın 7'sinde, en sık amniyosentez endikasyonu, ileri maternal yaştır.^{12,16,17,26,27,30,33} Bunlar içinde oran, %40.5 ile %59.6 arasında değişmektedir. Sadece 4 araştırmada,^{25,28,31,32} üçlü test risk yüksekliği, en sık görülen amniyosentez endikasyonunu oluştururken, oranı, %44-68.7 arasındadır. İkili test risk yüksekliği, sadece 1 araştırmada en sık ikinci amniyosentez endikasyonudur. Benzer şekilde, bu araştırmanın en sık amniyosentez endikasyonu, %57.5'le ileri maternal yaştır. Bunu %19.2'yle üçlü ve %10.1'le ikili test riski yüksekliği izlemektedir. Bu sıralama, prenatal tanısal testlerin tarihsel gelişimine de uygundur. Başlangıçta 40 yaş ve üzeri gebelere prenatal invaziv tanısal test önerilirken, bu yaş sınırı giderek 35'e inmiştir. Çünkü 35 yaş ve üzeri gebe kadınların tüm gebeliklerdeki oranı %5 iken; Down sendromlu bebeklerin %30'u bu yaş grubu kadından dünyaya gelmektedir.³⁸

Ancak giderek 35'ten daha yaşlı gebelerin, tüm gebeliklerin %10'unu oluşturmaya başlaması,

35 yaş altındaki riskli gebelikleri saptama ve 35 yaş üstü gebeliklerde invaziv girişimlere bağlı fetal kayıpları azaltma ihtiyacı, prenatal tarama testlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu amaçla önce 3'lü, sonra 2'li test gündeme gelmiştir. Endikasyonların sıklığı bu tarihsel sürece uygun seyrediyor görünmektedir.

Türkiye'deki merkezlerin araştırmalarının tümünde, ileri maternal yaş endikasyonu için eşik değer 35 alınmışken; tarama testleri için farklı trimester testleri ve eşik değerleri kullanılmaktadır. İzole risk olarak sadece ileri maternal yaşı eşik değer almakla, kromozomal anomali yakalama oranı %5.8 bulunmuştur.¹⁸ Tek başına ileri maternal yaş endikasyonu ile yapılan amniyosentez, maliyetine kıyasla etkin değildir ve ultrasonografik görüntüleme yöntemleri ve tarama testlerinin birlikte kullanılması daha akılcıdır.²⁷ Gerçekten de, rutin ultrasonografik incelemede fetal anomali saptanan gebelerin %11,2'sinde sitogenetik analiz, tanıyı doğrulamıştır.¹³

İkili testle eşik değer 1/300 alınarak herhangi bir anomali yakalama oranının, 18 olguyla %100;²⁰ üçlü testle eşik değer 1/270 alınarak, 655 olguyla %84.6 olduğu saptanmıştır.¹⁹ Ancak ilk araştırmada olgu sayısının az olması; ikincisindeyse ileri maternal yaş endikasyonu taşıyan 299 olgunun da araştırmaya alınması, yanıltıcı olabilir. İkili ve üçlü testi kıyaslayan bir araştırmadaysa, her iki tarama testinin duyarlılığı %100'le eşit bulunurken; özgül-lüğü, 3'lü teste kıyasla daha fazla olan 2'li testin, daha güvenilir olduğu ileri sürülmektedir.²²

Buna karşın, farklı endikasyonlar taşıyan olgular birlikte değerlendirildiğinde, ileri maternal yaş nedeniyle uygulanan amniyosentezin anomali yakalama oranı, en az %0,^{20,22,23,28,29} ve en çok %80¹⁷ bulunmuştur. Araştırmamızda bu oran, %40'tır.

Maternal yaş göz önüne alınmaksızın, sadece 2'li testle eşik değer 1/300 alınarak anomali yakalama oranı, %100'dür.²⁰ Ancak her iki tarama testi birlikte kullanıldığında oran, %50'ye düşmektedir.²²

İleri maternal yaş ve tarama testleri birlikte kullanıldığında çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. İleri maternal yaş ve 1/270 eşik değerle 2'li test

birlikte kullanılırsa, hiç anomali yakalanmamaktadır.²⁷ İleri maternal yaş ve 3'lü test birlikte kullanılırsa, 1/250 eşik değerle %0²⁹ ve %50;²⁴ 1/270 eşik değer ile, %28.5³³ ve %39.1²³ oranında anomali yakalanmaktadır. Bu araştırmada, ileri maternal yaş ve her iki tarama testi birlikte kullanıldığında, 1/250 eşik değerle %20 anomali saptanırken; 1/270 eşik değerle, %100 yakalanmaktadır.²⁸ Sonuç olarak, bu kadar farklı oranın bulunması, seçilen gebe popülasyonunun özelliği ve sayısına, araştırma tasarımının farklılığına ve seçilen eşik değere bağlı gibi görünmektedir.

Türkiye'deki, "doğrudan" amniyosentez sonuçlarını bildiren merkezlerin serilerinde karyotip anomali oranı, en az %1.5³¹ ve en çok %6.7 bulunmuştur.³⁰ Bu araştırmadaki karyotip anomali oranı, %5.1'le, bu merkezlerin oranlarına yakındır. "Dolaylı" olarak amniyosentez sonuçlarının verildiği araştırmalarda ise oran, en az %4.4²² ve en çok %14.3'tür.²³ Sadece ultrasonografide fetal anormallik saptanan olguların alındığı serideki %14,3'lük oran dikkate alınmazsa, en çok karyotip anomali oranı %11.1'dir.²⁰ Bu araştırmada, 2'li test riski 1/300 eşik değer üzerinde bulunarak amniyosentez uygulanan 18 olgunun 2'sinde anomali saptanmıştır. Olguların ortalama yaş aralığının 18-40 yıl olması, yüksek oranda karyotip anomali bulunmasına yol açmış olabilir.

Bu araştırma dahil 17 araştırmada, sayısal kromozomal anomali oranı, yapısal anomali oranından fazladır. En çok görülen sayısal koromozom anomali, beklendiği üzere, Down sendromudur. Sadece 2 araştırmada, en çok Edward sendromu (trizomi 18) görülmüştür.^{15,23} Her iki araştırma da, prenatal ultrasonografi taramasında fetal anomali veya koroid pleksus kisti saptanan olgulardan oluşmaktadır. İlginç olan, Edward sendromu saptanan 3 olgunun birinde²³ ve 6 olgunun tamamında,¹⁵ prenatal ultrasonografik taramada izole veya başka anormalliklerle birlikte fetal koroid pleksus kisti saptanmasıdır. Bu veriler, ultrasonografik anomali belirteçlerinin, trizomi 13 ve 18 olgularında daha fazla oranda saptandığı gerçeğiyle uyumludur.³⁹ Hücre kültürü üretim başarısızlığı, bu seride hiçbir olguda görülmezken; en düşük başarısızlık oranı %0.3 ve en fazla %7.1 olarak bulunmuştur.^{23,33}

Türkiye'deki, "doğrudan" amniyosentez sonuçlarını bildiren merkezlerin serilerinde amniyosenteze bağlı fetal kayıp oranları, %0, %0.1, %0.3, %0.4, %0.49 ve %1.5'tir.^{16,17,25,27,28,30-33}

Bu araştırmada 99 olguda hiç fetal kaybımız olmamıştır. Olgu sayısının artmasına koşut, kayıp oranımızın artması beklenirse de, ilk 99 amniyosentez deneyimimizde fetal kaybımızın olmaması, gelecek için umut verici sayılmalıdır. Olguların %13.1'inde birden fazla deneme, dahası, %35.4'ünde transplasental giriş yapılmasına karşın fetal kaybımızın olmaması, 22 gauge iğne kullanılmasına bağlı olabilir. Aslında olguların %6.7 ve 2.5'inde, birden fazla deneme yapmanın, sırasıyla, %0.3 ve 0.4'lük fetal kayba yol açması,^{25,27} tekniğe uygun davranmanın katkısı yanı sıra, işlemin görece güvenilir olmasına bağlanabilir. "Dolaylı" olarak amniyosentez sonuçlarının verildiği bir araştırmadaki %9.5'lik kayıp, Türkiye'deki merkezlerin bildirdiği en yüksek orandır.²³ Araştırmacılar, görece yüksek fetal kayıp oranını, amniyosentez girişimine ek olarak fetal anomali olmasına bağlamışlardır. İlginç olarak, amniyosentez ve kordosentez olgularının verilerinin ayrılmadan birlikte verildiği bir araştırmada fetal kayıp oranı, Türkiye ortalamasına yakın bulunmuştur (%1.3).¹⁹

Sonuç

Türkiye'deki 23 merkezin amniyosentez verileri tüm yönleriyle değerlendirildiğinde, ulusal ölçekte durumumuzu gerçekçi olarak yansıtacak sonuçlara ulaşılmıştır. Verilerin ülkemizin neredeyse tüm bölgelerine yayılmış merkezlerden gelmesi; büyük olgu sayılarına sahip olması; araştırmaların yaklaşık %50'sinin "doğrudan" amniyosentez sonuçlarını bildirmesi; "dolaylı" olarak sonuçlarını bildiren merkezlerin, konunun çok değişik yönlerini araştırmaları ve her türden endikasyonun ve farklı tarama testi ve eşik değerinin ayrı ayrı veya birlikte alınması, değerlendirmenin gerçekçiliğinin kanıtlarıdır. Kliniğimizin amniyosentez endikasyon, kültür başarısı, kromozomal anomali oran ve dağılımı, komplikasyon ve sonuçları, Türkiye'deki diğer merkezlerin sonuçlarına benzerdir. Prenatal invaziv tanı testi olarak amniyosentez işlemi, kabul edilebilir bir komplikasyon oranıyla, güvenilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Gardner RJM, Sutherland GR. Pregnancy loss and infertility: In: Chromosomal abnormalities and genetic counseling. Oxford Monographs on Medical Genetics. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p.311-21.
2. Alberman ED, Creasy MR. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths. J Med Genet 1977;14:313-5.
3. Milunsky A, Milunsky J. Genetic counselling: preconception, prenatal and perinatal. In: Milunsky A, ed. Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment. 4th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1998. p.1-52.
4. Erdinç AS, Beksaç S. Maternal kanda fetal hücreler ve DNA. T Klin J Gynecol Obstet 2002;12:361-3.
5. Guetta E, Simchen MJ, Mammon-Daviko K, et al. Analysis of fetal blood cells in the maternal circulation: challenges, ongoing efforts, and potential solutions. Stem Cells Dev 2004;13:93-9.
6. Jacobson CB, Barter RH. Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. Am J Obstet Gynecol 1967;99:796-805.
7. ACOG Practise Bulletin No: 27. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol 2001.
8. Stefos T. Amniocentesis. The fetus as a patient. In: Chervenak FA, Kurjak A, Papp Z, eds. Boca Raton: The Parthenon Publishing Group; 2002. p.175-80.
9. Tsatsaris V, Carbone B, Cabrol D. Place of amniocentesis in the assessment of preterm labour. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;93:19-25.
10. Uludağ S. Prenatal tanı amacıyla yapılan girişimlerde komplikasyonlar ve zamanlama. Perinatoloji Derg 1999;7:281-90.
11. Şen C. Amniyosentez ve Koryon Villus Örnekleme. Perinatoloji Derg 2002;10:55-8.
12. Bal F, Yirmibeş M, Bahçe M, Menevşe S, Yıldız A, Oğur G. Prenatal cytogenetic diagnosis in 110 amniocenteses. Gazi Med J 1997;8:51-3.
13. Tunca Y, Oğur G, Başer İ ve ark. Fetal ultrasound abnormalities in 108 pregnancies: correlation with fetal karyotype, autopsy findings, radiological findings and postnatal outcome. Gülhane TD 1998;40:455-65.
14. Apak M, Başaran S, Aydınlı K ve ark. Genetik hastalıkların prenatal tanısı: İ.Ü. PRETAM'daki üç yıllık uygulama ve araştırmalarımızın sonuçları. İstanbul Üniversitesi Tıp Fak Mecm 1999;62:171-9.
15. Konoş R, Yüksel A, Başaran S, Ermiş H, Has R. Fetal koroid pleksus kisti: İnvazif girişim için bir endikasyon mu? Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 1999;9:91-7.
16. Tekşen F, Koç A. Initial amniocentesis cases from Ankara University Obstetrics and Gynecology Prenatal Diagnosis Laboratory. J Ankara Med School 2000;22:159-61.
17. Cengizöğlü B, Karageyim AY, Kars B, Altundağ M, Turan C, Ünal O. Üç yıllık dönemdeki amniyosentez sonuçları. Perinatoloji Derg 2002;10:1-4.
18. Taner CE, Altınbaşoğlu FH, Özkirişçi FS, ve ark. İleri maternal yaş gebeliklerinde amniyosentez sonuçları. Perinatoloji Derg 2002;10:1-4.

19. Çakmak FN, Acun C, Petek E ve ark. Türk popülasyonunda üçlü tarama testi ile gebelikte fetal Down Sendromu riskinin değerlendirilmesi. *Artemis* 2003;4:28-32.
20. Kavak ZN, İlhan AH, Pekin T, Gökaslan H, Uzuner A, Ukudeeva A. Birinci trimester tarama programı kromozomal anomalileri ne kadar etkindir? *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet* 2003;13:113-6.
21. Samli H, Solak M, Imirzalioglu N, Beyatli Y, Simsek S, Kahraman S. Fetal chromosomal analysis of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection with amniotic tissue culture. *Prenat Diagn* 2003;23:847-50.
22. Ukudeeva A, İlhan AH, Kavak ZN, Pekin T, Gökaslan H. Comparing the first trimester and second trimester screening programmes for the screening of Down's Syndrome. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet* 2003;13:194-8.
23. Balcı O, Gezginç K, Acar A, Akyürek C. Prenatal ultrasonografi taramasında fetal anomali saptanan gebelerde amniyosentez sonuçlarının değerlendirilmesi. *Kadın Doğum Derg* 2004;3:438-42.
24. Kaya H, Çerçi SS, Kömek H ve ark. Bölgemiz gebelerinde triple test ile prenatal tarama sonuçları ve sitogenetik değerlendirilmeleri. *Perinatoloji Derg* 2004;12:38-42.
25. Yazıcıoğlu HF, Dülger Ö, Çankaya A ve ark. Süleymaniye Doğumevindeki prenatal invazif girişimlerin komplikasyon hızı, verim ve maliyet açısından analizi. *Perinatoloji Derg* 2004;12:128-34.
26. Alper Ö, Çalışkan MÖ, Nal N ve ark. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin prenatal tanı sitogenetik sonuçları. *Jinekoloji ve Obstetrik Derg* 2005;19:10-6.
27. Dilek TUK, Pata Ö, Yazıcı G ve ark. 2000-2005 yılları arasında gerçekleştirdiğimiz genetik amniyosentez işlemlerinin sonuçları, verim ve maliyet analizi. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2005;6:285-9.
28. Güven MA, Ceylaner S. Amniyosentez ve kordosentez ile prenatal tanı: 181 olgunun değerlendirilmesi. *Perinatoloji Derg* 2005;13:25-30.
29. Ilgin-Ruhi H, Yurur-Kutlay N, Tukun A, Bokesoy I. The role of genetic counseling on decisions of pregnant women aged 35 years or over regarding amniocentesis in Turkey. *Eur J Med Genet* 2005;48:13-9.
30. Köse SA. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki 4 yıllık genetik amniyosentez sonuçlarının retrospektif bir analizi. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2005;12:14-8.
31. Turhan NO, Eren U, Seckin NC. Second-trimester genetic amniocentesis: 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:19-21.
32. Başgül A, Kavak Z, Uyar E. Amniyosentez ile fetal karyotip tayini: 610 olgumuzun değerlendirilmesi. *Kadın Doğum Derg* 2006;4:880-3.
33. Karaoguz MY, Bal F, Yakut T, et al. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. *Genet Couns* 2006;17:219-30.
34. <http://www.perinatology.org.tr/dergi/PDF/20053/11.pdf>. Erişim Tarihi: 04.11.2006.
35. http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/amniocentesis_chorionicjan2005.pdf. Erişim tarihi: 04.11.2006.
36. Demir N. Prenatal tanıda preinvaziv işlemlerin emniyetliliği. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet* 2002;12:312-9.
37. Altunyurt S. Koryon villus örnekleme, amniyosentez ve kordosentez. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet* 2002;12:303-5.
38. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risks produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. *Prenat Diagn* 2002;22:244-6.
39. Viora E, Errante G, Bastonero S, Sciarone A, Campogrande M. Minor sonographic signs of trisomy 21 at 15-20 weeks' gestation in fetuses born without malformations: a prospective study. *Prenat Diagn* 2001;21:1163-6.