

Kliniğimizde Kordosentez Uygulaması ve Sonuçlarımız

ANALYSIS OF CORDOCENTESIS AT OUR DEPARTMENT

Dr. Özgür DÜNDAR,^a Dr. Ercüment MÜNGEN,^a Dr. Murat MUHCU,^a
Dr. Levent TÜTÜNCÜ,^a Dr. Bülent ATASEVER,^a Dr. Yusuf Z. YERGÖK^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Kliniğimizde uygulanan kordosentez sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 1999-2005 yılları arasında tanı amacıyla, gebeliğin 21-37. haftaları arasında yapılan 41 kordosentez olgusu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kordosentez olgularımızda işleme bağlı fetal kayıp izlenmedi. Kırkbir fetal invazif girişimin 40'ında kültürde üreme başarısı sağlanırken (%97.6), bir olguda (%2.4) başarı sağlanamadı. Kültürde üreme başarısı sağlanan 40 olguda da kromozomal anomali saptanmadı. Karyotip tayini için yaptığımız kordosentez işleminde endikasyon olarak en büyük kısmı, ultrasonografide fetal anomali tespit edilen 30 olgu (%73.2) ve üçlü testte yüksek risk saptanan 11 olgu (%26.8) oluşturdu. En sık transplasental geçiş ile fetal kan örnekleme yapıldı (41/33, %80.5).

Sonuç: Yirminci gebelik haftasından sonra tanı ve tedavi amacıyla invazif girişim gereken olgularda, kordosentez güvenli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı, fetal tedavi, kordosentez

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:234-238

Abstract

Objective: The aim of our study was to evaluate our cordocentesis results.

Material and Methods: We have analysed 41 cordocentesis carried out in our hospital in 1999-2005 retrospectively.

Results: Cordocentesis were performed due to: fetal malformation in current pregnancy in 30 cases (73.2%), abnormal results of triple test in 11 cases (26.8%). The cordocentesis was performed from the 21st to the 37th week of gestation. Complications of the cordocentesis were not diagnosed. Tissue cultures were successful in 40 of 41 cases (97.6%) evaluated by cordocentesis. Chromosomal abnormality was not obtain in all cases with successful cultures.

Conclusion: After 20th gestational weeks, cordocentesis is safe and very useful tool of diagnosis in management of high risk pregnancies.

Key Words: Prenatal diagnosis, fetal therapy, cordocentesis

Prenatal tanı; fetal kromozomal anomalilerin, diğer fetal malformasyonlar veya hastalıkların in utero olarak saptanması anlamına gelmekte olup, ailelere genetik danışma hizmeti verilmesinin önemli bir komponenti haline gelmiştir. DNA teknolojisi ve moleküler genetik alanındaki gelişmeler prenatal tanıda da büyük

ilerlemeler sağlanmasına yol açmıştır. Bu teknikler yardımıyla çok sayıda kromozomal anomalinin ve tek gen hastalıklarının erken dönemde saptanabilmesi mümkün olmakta ve evli çiftleri gebelikleri ile ilgili bilgilendirme fırsatı doğmaktadır.

Yakın zamanlara kadar kromozomal anomalili bebek doğurma riskine sahip olguların seçimi ve invazif prenatal tanı yöntemlerinin önerilmesinde; anne yaşının ileri olması ve daha önceden kromozomal anomalili bebeğe sahip olma, kriter olarak alınmıştır.¹ Son yıllarda ise ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemeler sonucunda rezolüsyonun artımı, üçlü tarama testi ve ilk trimester tarama testleri (Nuchal translucency, free β hCG, PAPP-A) gibi prenatal tanıya yönelik tarama testlerinin kullanımının artımı ile daha fazla oranda

Geliş Tarihi/Received: 10.07.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 13.09.2006

Bu çalışma 16-21 Mayıs 2006 "5. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi"nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Özgür DÜNDAR
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Tıbbiye Cad., 34668, Üsküdar, İSTANBUL
ozgurdundar72@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

fetal kromozomal anomalinin tanısı mümkün hale gelmiştir.²

Fetal kromozomal anomali açısından risk altında olan gebeliklerde kesin tanı konulabilmesi için ilk trimesterde koryon villus biyopsisi (CVS) ve erken amniyosentez, ikinci trimesterde amniyosentez veya daha ileri gebelik haftalarında ise kordosentez gibi invazif prenatal tanı yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerden CVS yapılması için daha fazla deneyim gerekmesi, işleme bağlı fetal kayıp oranının %1-1.5 olması ve erken dönemde yapılan CVS'lerde ekstremitelerde defektlerdeki olası artışlar,³ erken amniyosentezde işleme bağlı fetal kayıp oranlarının yüksek olarak bildirilmesi ve fetuslarda bazı postural deformitelerin oluşabilmesi, kordosentezin ise yine fazla deneyim gerektirmesi ve fetal kayıp oranlarının yüksek olabilmesi¹ nedeni ile amniyosentez halen en sıklıkla kullanılan invazif prenatal tanı yöntemi olma özelliğini sürdürmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız, yüksek riskli gebeliklerde kliniğimizde yapılan midtrimester kordosentez olgularında; işlemin başarı oranını, komplikasyonları, gebelik ve doğum üzerine olan etkisini ve alınan materyalde karyotipleme sonrası elde edilen sonuçları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya, 1999-2005 yılları arasında antenatal polikliniğimize müracaat eden ve çeşitli endikasyonlar ile kordosentez işlemi uygulanan tüm olguların klinik arşiv dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi sonucu 41 gebe dahil edilmiştir. Kordosentez uygulanan çalışma grubunu; yapılan üçlü tarama testinde Down sendromu riski 1/270 veya üzerinde saptanan, daha önceden kromozomal anomalili bebek doğurma hikayesi olan, yapılan ultrasonografide fetal anomali tespit edilen ve 20. gebelik haftasından sonra bölümümüze başvuran gebeler oluşturmaktaydı. Çalışma grubuna dahil edilen gebelerden hiçbirisinde, gebelik sonuçlarını komplike edebilecek, daha önceden bilinen kronik bir medikal hastalık veya tekrarlayan düşük anamnezi yoktu.

Kordosentez yapılmadan önce aile ile detaylı bir görüşme yapılarak ailelerde kromozomal ano-

malili kişi veya doğumlar ya da gebelik sonlandırılması, ölü doğum, motor ve mental retardasyonu olan kişiler olup olmadığı sorgulandı. Tüm bu bilgileri içeren detaylı tıbbi genetik formu dolduruldu ve aile ağacı çıkarıldı. Aileye işlemin neden gerekli olduğu, işlem ile ilgili olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve işlemin riskleri ayrıntılı olarak anlatıldı. Gebelere işleme bağlı olarak oluşabilen %1-2'lik abortus riskinin olduğu belirtildi ve 2 eşin işleme izin verdiğine dair imzalı onam formu alındı. Gebelere, işlem esnasında kordon kanı almada başarısızlık, alınan kanın kültürde ürememe gibi nedenlerden dolayı her zaman kesin sonuç elde edilemeyebileceği konusunda da bilgi verildi. Bütün hastalar işlem öncesi rutin biyokimyasal testler, hepatit portörlüğü ve Rh uyumsuzluğu yönünden değerlendirildi. Kordosentez işlemine başlamadan önce kullanılacak olan böbrek küveti, steril gazlı bez, 1'i heparinle yıkanmış 3 adet 2.5 ml'lik steril tek kullanımlık enjektör ve 20 Gauge spinal iğne steril bir örtü üzerinde toplandı. Tüm gebelere işlem öncesi ve esnasında kliniğimizde mevcut olan ultrasonografi cihazı (Toshiba Powervision 6000, SSA-370A, Tokyo, Japan) kullanıldı ve 5 mHz'lik prob ile değerlendirme yapıldı. Olguların tamamına işlem tek bir doktor tarafından yapıldı. Tüm girişimlerden önce ayrıntılı ultrasonografi yapılarak girişimin yapılacağı yer belirlendi. Tüm olgularda batın ve ultrason probuna geçirilen kılıf %10'luk Povidine - İodine poli iyot solüsyonu ile sterilize edildi. Kordosentez, gebeliğin 21-37. haftaları arasında plasentanın yerleşimine bağlı olarak, uygun olgularda transplasental geçilerek kord insersiyon yerinden, plasentanın posterior yerleşimli olduğu olgularda ise transamniotik geçilerek serbest kordondan veya kordonun plasentaya giriş noktasının 1-2 cm uzağından 20 Gauge iğne ile umbilikal venden 0.5 cc heparinin bulunduğu enjektöre 2 ml fetal kan alınmasıyla yapıldı. Kordon kanının alınmasını takiben spinal iğne, aksına paralel olacak şekilde çekilerek batın duvarından çıkarılarak işleme son verildi. Daha sonra ultrasonografi ile fetal viabilite tespit edildi. Tüm olgulardan fetal hemogram, kan grubu ve karyotip istendi. Kanın fetal kaynaklı olduğu Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume, MCV) tayini

ile belirlendi. İntrauterin transfüzyon olguları dışında profilaktik antibiyotik kullanılmadı. Rh uyuşmazlığı olan gebelere ise immunizasyon riski nedeni ile 300 µgr Rh IgG intramusküler yapıldı.

Çalışmada kordosentez yapılan olgularda, spinal iğne ile yapılan giriş sayısı gibi teknik farklılıkların ya da işlem sonrası erken dönemde (işlem sonrası ilk 2 hafta), gebelik seyri esnasında veya neonatal dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar ve doğum şekli ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizi Windows için hazırlanmış SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) paket programı ile yapıldı.

Bulgular

Kordosentez uygulanan 41 olgunun en küçüğü 19, en büyüğü 34 yaşında olup, yaş ortalaması 26.12 ± 4.69 idi. Kordosentez işlemi fetal anomali nedeniyle 30 olguya (41/30, %73.2), üçlü test risk yüksekliği nedeniyle 11 olguya (41/11, %26.8) yapıldı. Fetal anomali nedeniyle kordosentez uygulanan olguların, sistemlere göre anomali dağılım oranları Tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışmamızda, ileri maternal yaş (≥ 35) endikasyonu ile kordosentez yapılmadığı görüldü. Kordosentez uygulanan olguların sadece 1'inde (%2.4) maternal bulaşma nedeniyle hücre kültüründe başarılı sonuç alınmadı. Girişimsel işlem uyguladığımız hiçbir olguda girişime bağlı komplikasyon izlenmedi. Kordosentez uygulanan 40 olgunun hiçbirinde kromozomal anomali raporlanmadı.

Çalışmaya dahil edilen olguların gebelik haftaları en küçüğü 21 hafta, en büyüğü 37 hafta olup

Tablo 1. Fetal anomali saptanan olguların dağılımı.

	Olgu sayısı	%
Santral Sinir Sistemi	14	46.7
Üriner Sistem	8	26.7
İskelet Sistemi	6	20
Gastrointestinal Sistem	1	3.3
Kardiyovasküler Sistem	1	3.3

ortalama gebelik haftası 25.65 ± 4.08 idi. Ortalama gravida 1.6 ± 0.7 ve ortalama parite 0.58 ± 0.66 olarak bulundu.

41 olgunun 40'unda (%97.6) 1 kez giriş, 1 olguda (%2.4) ise 2 kez giriş yapıldı.

Kordosentez uygulan 40 olguda kromozomal anomali raporlanmamasına rağmen (1 olguda hücre kültüründe başarılı sonuç alınmadı), olguların 14'ünde (%34.2) ultrasonografide ağır fetal anomali izlenmesi nedeniyle gebelik sonlandırıldı. Fetal anomali nedeniyle fetal invazif girişim uygulanan 16 olguda (%39) ve üçlü test riski yüksekliği nedeniyle girişim yaptığımız 11 olguda (%26.8) canlı doğum izlendi.

Kordosentez uygulanan 41 olgunun 8'inde (%19.5) transamniotik geçilerek, 33'ünde (%80.5) ise transplental geçilerek kord insersiyonundan fetal kan örnekleme yapıldı.

Fetal invazif girişim uyguladığımız olguların sadece 1'i (%2.4) ikiz gebe idi. Bu olgu gebeliğinin 31. haftasında kontrollerde fetuslardan birinde hidrosefali saptanması üzerine kliniğimize refere edilmişti. Bunun üzerine fetal anomali tanısıyla hidrosefali tespit edilen fetusa kordosentez yapıldı.

Sonuç

Prenatal tanının amacı, intrauterin fetal anomalilerin, hastalıkların ve acil durumların erken dönemde tanısını koymak ve mümkünse tedavilerini planlayarak, aileleri olabilecek sonuçlar hakkında zamanında bilgilendirmektir.^{2,3} Bu amaca yönelik olarak CVS rapsiz bir alternatif olmasına karşın, yurdumuzda istenen yaygınlığa ulaşamamıştır. Bunun nedenleri; yeterince deneyimli uygulayıcı ve genetik laboratuvar sayısının az olması, kadın doğum hekimleri arasında ve gebe popülasyonunda yöntemin ya hiç bilinmemesi ya da yanlış bir biçimde son derece zor ve komplike bir yöntem olarak tanınmasıdır. Öğrenme süreci amniyosentez ve kordosentezden uzun zaman alan CVS bir kez öğrenildiğinde son derece basit ve komplikasyon hızı düşük bir girişimdir.

Canlı doğumlarda izlenen konjenital anomaliler (%2-3), yapısal ve sayısal kromozom anomalileri

leri (1/160, %0.62), tek gen bozuklukları (%1), poligenik-multifaktöriyel bozukluklar, plasenta patolojileri, ileri anne yaşı, intrauterin enfeksiyonlar ve tarama testlerinde yüksek risk prenatal invazif girişimlerin endikasyonlarını oluşturmaktadır.⁴

Kordosentez ile elde edilen kanda fetal kan grubu, fetal anemi ve trombositopeni, karyotip tayini, moleküler genetik tanı ve enfeksiyon tetkikleri yapılabildiği gibi bu yöntemle intrauterin kan ve trombosit transfüzyonları, ilaç tedavileri de uygulanabilmektedir.

Kordosentez, önceleri fetoskopi altında uygulanıyor iken, ilk olarak 1983 yılında ultrasonografi eşliğinde uygulanmasını takiben, seksenli yılların sonuna doğru fetal kanın; asfiksi, karyotip tayini ve enfeksiyonun tespit edilmesinde kullanılması ile pratiğe girmiştir.^{5,6} Problemler gebeliklerde girişimsel prosedüre bağlı fetal mortalitenin daha yüksek olabileceği bilinmekle beraber, genel ortalamanın %1-2 olduğu kabul edilmektedir.^{7,8} Nicolaidis ve ark. hastalara sedatif, tokoliz, antibiyotik uygulamadan ve fetal paralizi yapmadan poliklinik şartlarında umbilikal kordona plasental yapışma yerinden girerek fetal kan örnekleme için daha kolay uygulanabilir bir girişim olduğunu göstermiştir.⁶ Bizde fetal invazif girişim uyguladığımız hiçbir hastada sedatif, tokoliz, fetal paralizi ve antibiyotik uygulaması yapmadık.

Bettelheim ve ark., prenatal invazif girişim uyguladıkları 2256 olgunun, inutero fetus kaybını ve girişim sonrası ilk 14 gündeki abort vakalarını şiddetli komplikasyon olarak değerlendirdikleri retrospektif incelenmesinde, kordosentezde fetal kayıp riskini %0.75 olarak bildirirken, amniyosentez olgularında %0.74 ve CVS olgularında %0.99 olarak bildirmişlerdir.⁹ Ayrıca bu çalışmada, prenatal invazif girişimlerden önce ailelere ayrıntılı bilgi verilmesinin gerekliliğini vurgulamışlardır. Güven ve ark. 150'si amniyosentez, 31'i kordosentez olmak üzere 181 prenatal invazif girişim sonrası hiçbir olguda girişime bağlı fetal kayıp olmadığını ve 4'ü kordosentezde (4/31, %12.9), 3'ü amniyosentez (3/150, %2) ile toplam 7 olguda (7/181, %3.8) kromozom anomalisi bildirmektedir.¹⁰ Yazıcıoğlu ve ark., 327 amniyosentez, 33

CVS ve 59 kordosentezi içeren toplam 419 prenatal invazif girişimi uyguladıkları çalışmalarında, amniyosentez uyguladıkları 1 olguda fetal kayıp bildirirken, CVS ve kordosentez olgularında fetal kayıp olmadığını raporlamaktadırlar.¹¹ Bu çalışmada, amniyosentezin en sık üçlü tarama testinde yüksek risk nedeni ile, kordosentezin ultrasonografide belirteç görülmesi nedeni ile, CVS'nin ise ikili taramada yüksek risk nedeni ile yapıldığı belirtilmektedir. Sonuç olarak Yazıcıoğlu ve ark., göreceli olarak yüksek laboratuvar maliyetine rağmen düşük tanı maliyeti, ilk trimesterde uygulanabilir oluşu, düşük komplikasyon hızı ve yüksek verimi ile CVS'nin bizim popülasyonumuz için en tercih edilir prenatal invazif tanı girişimi olduğunu bildirmektedirler.¹¹ Bizim çalışma grubumuzda da kordosentez işlemine bağlı fetal kayıp izlenmedi ve kordosentez materyallerinde kromozomal anomali tespit edilmedi. Anensefali, spina bifida gibi santral sinir sistemi patolojileri olan 16 olgunun (%46.7) 14'ünde (34.2) gebelik sonlandırılırken, 2 hafif ventrikülomegali olgusunda canlı doğum izlendi.

Kordosentez işlemi ile alınan materyal direkt fetal hücreleri fazla miktarda içerdiğinden tanısal değeri daha önce bahsedilen yöntemlerden daha fazladır. Ayrıca alınan materyalden hücre kültürü yapılmaksızın direkt kromozom çalışmaları yapılabilmekte ve karyotipleme işlemi çok daha kısa sürede tamamlanabilmektedir. Oysa amniyosentez sonrası karyotipleme 3-5 hafta gibi bir sürede mümkün olabilmektedir. Bu nedenle 19. gebelik haftasından sonraki gebeliklerde prenatal tanı için amniyosentez uygulaması, bazen sonuca fetus için viabilite sınırı olan 24. gebelik haftasından sonra ulaşmamıza neden olmaktadır. Bu durumda da gebeliğin terminasyonu için karar alınması daha zor olabilmektedir. Böyle bir durumla karşılaşmamak için 19. gebelik haftasından sonraki gebelerde prenatal tanı için amniyosentez yerine kordosentez yapılması düşünülebilir.

Kordosentez, ultrason probuna takılan biyopsi ataçmanı veya iğnenin serbest elle yönlendirilmesi şeklinde farklı 2 teknikle yapılabilir. İşlem genellikle 20-22 Gauge spinal iğneler kullanılarak yapılır. Plasental yerleşim ve hastanın obez olması

bazen daha uzun bir iğne gerektirebilir. Umbilikal kordonun plasental ucu tercih edilir. Ancak fetal ucu ya da serbest bir bölgesi de zaman zaman kullanılsa da bu bölgelerde fetusun hareketleri ile işlemin zorlaşabileceği unutulmamalıdır.¹²

Umbilikal kordona transplasental veya transamniotik ulaşılır. Transplasental kullanımda fetal damarların hareketi ortadan kalktığı için teknik açıdan kolaylık sağlamakta ve bu nedenle daha çok tercih edilmektedir. Fakat transplasental yol ile yanlışlıkla maternal kan alınma olasılığı daha fazladır. Bu nedenle kan örneği umbilikal kordun plasental yerleşim yerinin en az 1 cm uzatıldığında fetomaternal hemoraji daha fazla olacağından Rh uygunsuzluğu olan gebelerde olası Rh izoimmünizasyonu riski artacaktır.¹² Çalışma grubumuzda da en sık transplasental geçiş ile fetal kan örnekleme yapıldığı (41/33, %80.5) gözlemlendi.

Kordosentez işlemi esnasında veya sonrasında hekimin tecrübesi ile ilgili olarak fetal komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar; fetal kayıplar, umbilikal kordondan kanama, kordon hematomu, fetal bradikardi, fetomaternal kanama ve erken doğumdur. Bizim serimizde kordosentez uygulanan olguların hiçbirinde komplikasyon izlenmedi.

Hekimin tecrübesine bağlı olarak, 20. gebelik haftasından sonra tanı ve tedavi amacıyla invazif girişim gereken olgularda kordosentez güvenli bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Lynch L, Berkowitz RL. Amniocentesis, skin biopsy, umbilical cord blood sampling in the prenatal diagnosis of genetic disorders. In: Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ, eds. *Medicine of the Fetus and Mother*. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p.641-52.
2. ACOG Committee Opinion. Down Syndrome Screening. Publication no 141, 1994, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC.
3. Lippman A, Tomkins DJ, Shime J, Hamerton J. Canadian multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. *Prenat Diagn* 1992;12:385-476.
4. Young ID. Congenital malformations; incidence and genetics of congenital malformations. In: Brock DIH, Redek CH, Ferguson-Smith MA, eds. *Prenatal diagnosis and screening*. Longman Group UK Limited: Edinburgh; 1992. p.171-87.
5. Hobbins J, Grannum PA, Romero R, Reece EA, Mahoney MJ. Percutaneous umbilical blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:1-6.
6. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Campbell S. Ultrasound guided sampling of umbilical cord and plasental blood to assess fetal well-being. *Lancet* 1986;1:1065-7.
7. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:655-60.
8. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:892-7.
9. Bettelheim D, Kolinek B, Schaller A, Bernaschek G. Complication rates of invasive intrauterin procedures in a centre for prenatal diagnosis and therapy. *Ultraschall Med* 2002;23:119-22.
10. Güven MA, Ceylaner S. Amniyosentez ve kordosentez ile prenatal tanı: 181 olgunun değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2005;13:25-30.
11. Yazıcıoğlu HF, Dülger Ö, Çankaya A, ve ark. Süleymaniye Doğumevindeki prenatal invazif girişimlerin komplikasyon hızı, verim ve maliyet açısından analizi. *Perinatoloji Dergisi* 2004;12:160-6.
12. Altunyurt S. Koryon villus örnekleme, amniyosentez ve kordosentez. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 2002;12:303-5.