

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki Dört Yıllık Genetik Amniyosentez Sonuçlarının Retrospektif Bir Analizi

Seyit Ali Köse

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

Özet

Bu çalışmada; 2000-2004 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılan genetik amniyosentez uygulamalarının endikasyonları ve sonuçları retrospektif olarak araştırılmış ve sunulmuştur. Bu retrospektif analizde amniyosentez uygulanan 300 ailenin kayıtları değerlendirilmiş, amniyosentez ile elde edilmiş olan fetal doku örneklerinde sitogenetik tetkikle yapılmış olan prenatal tanılar ve elde edilen bulgular literatür ışığı altında tartışılmıştır. En sık genetik amniyosentez endikasyonunu ileri yaş gebeliği % 42.3 (127/300) oluşturmaktaydı. Kromozom bozukluğu oranı % 6.6 (20/300), en sık saptanan kromozom bozukluğu Trizomi 21 (Down Sendromu) olarak bulundu.

Anahtar kelimeler: Amniyosentez, prenatal tanı.

Abstract

A Retrospective Analysis of the Four Year Results of Genetic Amniocentesis Performed in the Department Obstetrics and Gynaecology at Suleyman Demirel University School of Medicine

In this study, the indications and the results of genetic amniocentesis performed in the Gynaecology and Obstetrics Department at Suleyman Demirel University, School of Medicine between 2000 and 2004 were investigated retrospectively. In this retrospective analysis the hospital records of three hundred patients who were undergone genetic amniocentesis were evaluated thoroughly and the prenatal diagnosis based on the cytogenetic analysis of the fetal tissue obtained by amniocentesis were discussed in the light of the relevant literature findings. The most common indication for amniocentesis was advanced maternal age 42.3 % (127/300). The rate of chromosomal disorders was 6.6 % (20/300) and most common chromosomal disorder seen was Trisomy 21 (Down Syndrome).

Key words: Amniyosentez, prenatal tanı.

Giriş

İkinci trimesterde yapılan genetik amaçlı amniyosentez intrauterin fetusun genetik hastalıklarına tanı koymak amacıyla yapılan özellikle prenatal tanıda önemli olan invaziv bir girişimdir. Obstetrik pratiğinde prenatal genetik tanı dışında, akciğer maturasyon tayini ve intrauterin enfeksiyonların taranması amacıyla da yapılan amniyosentez, günümüzde 35 yaş üzeri gebelerde prenatal tanı amacıyla yapılan invaziv girişimlerin en çok tercih edilenidir (2). Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 2000-2004 yılları arasında intrauterin fetal tanı amacıyla başvuran ve amniyosentez işlemi uygulanmış olan 300 gebenin kayıtları retrospektif

olarak incelenmiştir. Amniyosentez gerekliliği, amniyosentez işlemi esnasında ve sonrasında meydana gelen komplikasyonlar, amniyosentez genetik sonuçları gözden geçirilmiştir.

Genetik tanı amacıyla yapılan amniyosentez kliniğimizde en fazla yapılan prenatal invaziv girişim olup genetik amniyosentez sonuçları ve işlemin komplikasyonları ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimize 2000-2004 tarihleri arasında başvuran ve çeşitli sebeplerden dolayı amniyosentez yapılan 300 ailenin kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu ailelerin tamamının ayrıntılı anamnez ve öyküleri mevcuttu. Anamnez, klinik muayene ve laboratuvar testleri tamamlanıp genetik açıdan artmış hastalık riski saptananlara prenatal tanı için amniyosentez uygulandı. Genetik amaçlı amniyosentez işlemi yapılacak olan gebelere işlemin kendisi ve potansiyel

Yazışma Adresi: Dr. Seyit Ali Köse
SDÜ Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğ. Kliniği 32040, ISPARTA
Tel: 0 532 710 5283 Fax: 0 246 237 1762
e-mail: seyitali1974@yahoo.com

komplikasyonları hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Amniyosentez kararı verilen ailelerden işlemin risklerinin ayrıntılı olarak anlatıldığı onay formları okutulup imzalatıldı.

Hastalarda genetik analiz için amniyosentez endikasyonları olarak; maternal yaşın 35 üzerinde olması, daha önce kromozom patolojisi bulunan abortus veya doğum hikayesi, ikinci trimester tarama testinde yüksek risk, yakın aile bireylerinde kromozom patolojisi bulunması, daha önce karyotip tayini yapılmamış multibl majör malformasyonlu infant doğum öyküsü, ultrason incelemesinde malformasyon düşündürülen bulgular, psikolojik nedenler, konjenital adrenal hiperplazili kardeş öyküsü, ailede kan hastalığı öyküsü bulunması gibi nedenler kabul edildi. Genetik hastalıkların prenatal tanısını koymak amacıyla yapılan amniyosentez işlemi transabdominal yoldan 16-20. gebelik haftaları arasında uygulandı. Amniyosentez işlemi öncesi fetusun viabilitesi, gestasyonel yaşı, fetal biparyetal çap, fetal abdominal çevre ve fetal femur uzunluklarını ölçüldü. Fetal anomalileri, çoğul gebelik olup olmadığını, amniyotik sıvı miktarını ve plasentanın pozisyonu saptandı. Takiben amniyosentez işlemi için iğne giriş yeri seçimi yapıldı ve polivinilpirolidon-iyot-kompleksi (povidon iyot) ile bu bölge silindi, cilt steril örtüler ile kapatıldı, işlem sırasında anestezi madde kullanılmadı. İşlem baştan sona ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirildi ve serbest el tekniği ile işlem uygulandı. Operatörün bir elinde ultrason probu diğer elinde ise iğne bulunmaktaydı. Yirmi gauge (G) spinal iğne ile mümkün olduğunca plasentanın olmadığı bir taraftan, fetusun kafasından ve gövdesinden uzak bir bölgeye girildi. Ultrasonografi kontrolü ile iğne istenilen yere kolaylıkla yerleştirildi. Maternal hücre kontaminasyon riskini azaltmak için ilk 2 ml ayrı bir enjektöre aspire edildi. Daha sonra toplam 18-20 ml amniyotik sıvı genellikle iki enjektöre aspire edildi ve hemen hastanın adı, soyadı yazıldı. Materyal laboratuara transfer için özel olarak hazırlanmış olan transfer kabında gönderildi. İşlem sonrası iğne giriş yeri ve plasenta sonografik olarak tekrar değerlendirildi. Rh uygunsuzluğu olan sensitize olmamış gebelere anti D-Ig (immunglobulin) uygulandı. Amniyosentez işlemi sonrası hastalara üç gün istirahat tavsiye edildi.

Bulgular

Toplam 300 amniyosentez olgusu değerlendirildiğinde amniyosentez endikasyonları tablo 1'de belirtildiği gibi saptanmıştır (Tablo 1). Gebelerin büyük

çoğunluğunda amniyosentez endikasyonunu 35 yaş üzeri gebeler oluşturmuş olup 300 hastanın 127 sine (% 42.3) bu nedenle amniyosentez uygulanmıştır. İleri yaş gebeliğini takiben ikinci sırada gelen endikasyon ise ikinci trimester tarama testinde belirtilen yüksek risk olmuştur 85/300 (% 28.3).

Tablo 1. Amniyosentez uygulanan gebelerde amniyosentez endikasyonları.

Endikasyon	n (%)
İleri anne yaşı (35 yaş ve üzeri)	127 (42.3)
İkinci trimester tarama testinde patoloji	85 (28.3)
Patolojik ultrasonografi bulgusu	26 (8.6)
Anomalili bebek öyküsü	22 (7.3)
Kromozomal anomalili bebek doğurma öyküsü	16 (5.3)
Kromozomal anomalili aile öyküsü	3 (1)
Psikolojik nedenler	15 (5)
Konjenital adrenal hiperplazi öyküsü	1 (0.3)
Kas hastalığı öyküsü	2 (0.6)
Kan hastalığı tanısı amaçlı	3 (0.9)
TOPLAM	300 (100)

En sık kromozom anomalisi saptanan grup daha önceki öyküsünde kromozom anomalili bebek sahibi olan ailelerdir (% 12.5). En sık amniyosentez endikasyonu konulan grupta (ileri yaş gebeliği) kromozomal anomali oranı % 7.8 olarak bulundu. Psikolojik nedenle amniyosentez uygulanan hastalarda kromozomal patoloji saptanmadı. Amniyosentez uygulanan toplam 300 hastadaki endikasyonlarına göre amniyosentez sonuçları, tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2).

En sık saptanan kromozomal anomali, % 55 (11/20) oranla Trizomi 21 (Down sendromu) olarak bulunmuştur. Kromozom bozukluğu saptanan hastalarda bu bozuklukların endikasyon gruplarına göre ayrıntılı değerlendirme sonuçları tablo 3'de belirtilmiştir (Tablo 3).

Amniyosentez sonrasında gelişmesi muhtemel maternal ve fetal komplikasyonlar mevcuttur. Amniyosentez yapılan gebede işlem sonrasında hemen ortaya çıkabilen komplikasyonlar; ağrı, kanama ve amniyotik sıvı sızıntısıdır. Ağrı, sadece amniyosentez işlemine bağlı olmayıp psikojen faktörler de ağrıya sebep olabilir. Bizim serimizde işlem sırasında ağrı şikayeti oranı % 10, amniyotik sıvı sızıntısı oranı ise % 0.6 olarak görüldü. Bir hastamızda vajinal diğer

hastamızda ise abdominal amniyotik sıvı sızıntısı oldu. Bizim serimizde işlem sonrası abortus bir hastada görülmüştür 1/300 (% 0.3).

Genetik amniyosentez sonrasında görülen komplikasyonlar sıklık sırasına göre Tablo 4'de belirtilmiştir (Tablo 4).

Tablo 2. Endikasyon gruplarına göre amniyosentez sonuçları

Amniyosentez endikasyonu	Amniyosentez yapılan hasta sayısı (n)	Kromozom anomalili fetus (n)	%
İleri anne yaşı (35 yaş ve üzeri)	127	10	7.8
İkinci trimester tarama testinde patoloji	85	5	5.8
Anomalili bebek öyküsü	22	1	4.5
Patolojik ultrasonografi bulgusu	26	2	7.6
Kromozom anomalili bebek doğurma öyküsü	16	2	12.5
Kromozom anomalisi olan aile bireyi	3	-	-
Psikolojik nedenler	15	-	-
Kas hastalığı olan kardeş	2	-	-
Kan hastalığı öyküsü	3	-	-
Konjenital adrenal hiperplazi öyküsü	1	-	-
TOPLAM	300	20	6.6

Tartışma

Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri'nin prenatal tanı birimlerine yapılan başvuruların en büyük grubunu kromozom anomalisi araştırılmasını isteyen çiftler oluşturmaktadır (1,2). Genetik tanı amacı ile direkt başvuran ve/veya kliniğimize genetik tanı amacı ile sevk edilen hastaların % 92'sini kromozom anomalisi araştırılması için başvuran riskli gebelikler oluşturmaktaydı.

Literatürde amniyosentez endikasyonlarını değerlendiren bir çok çalışma bulunmaktadır. Marthin ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada kromozom analizi amacıyla yapılan amniyosentez endikasyonları; ileri anne yaşı (% 77.2), anksiyete (% 15.6), daha önceki çocukta kromozom patolojisi (% 2.1), anomalili bebek hikayesi (% 2.1), ultrason patolojisi (% 1.1), aile hikayesi (% 0.7) ve kalıtsal hastalık (% 0.7), 1998 yılında yapılan bir çalışmada

da amniyosentez endikasyonları ise şu şekilde bildirilmiştir; ileri anne yaşı (% 86.3), daha önceki çocukta kromozom patolojisi (% 5), eşlerde veya ailede kromozom patolojisi (% 3.1), X'e bağlı hastalık riski (% 0.8), ultrason patolojisi (% 0.6), mental retarde bebek öyküsü (% 0.8) ve diğer (% 1.4) olarak belirtilmiştir (6,7). Apak ve arkadaşlarının 1994-1996 yılları arasında yaptıkları 1898 amniyosentezde endikasyonlar ise şu şekilde bildirilmiştir; ileri anne yaşı (% 30), patolojik USG (% 2.9), üçlü teste patoloji (% 9.8), kromozom anomalili çocuk öyküsü (% 3.2), anksiyete (% 1.3) (8).

Bizim çalışmamızda ise; ileri anne yaşı (% 42.3), ikinci trimester tarama testinde patoloji (% 28.3), patolojik ultrason bulgusu (% 8.6), anomalili bebek hikayesi (% 7.3), psikolojik nedenler (% 5) en sık amniyosentez endikasyonunu oluşturmaktadır. Çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında kromozom analizi amacıyla yapılan amniyosentez endikasyonlarımız ile diğer prenatal tanı merkezlerinin endikasyonları farklılık göstermektedir. Bunun sebebi de kliniklerin prenatal tarama testlerinde kullandıkları yöntem ve endikasyon çeşitliliği olabilir. Literatürde en sık saptanan kromozomal patoloji Trizomi 21'dir (Down Sendromu). Down Sendromlu çocuk doğurma riski tüm yaş gruplarında % 0.15 iken 35 yaş üzerinde bu riskin % 0.76-8.33 arasında olduğu bildirilmektedir (3). İleri yaş gebeliklerde fetal karyotip taraması yapılan toplumlarda Down Sendromu'nun doğumdaki prevalansının % 6-20 oranında azaldığı gösterilmiştir (4). Bizim çalışmamızda ileri anne yaşı grubunda incelenen 127 gebelikte % 7.8 (n=10) kromozom anomalisi bulundu. Bunun % 4.7'si Down Sendromu olup sonuçlar literatürle de uyumludur. Maternal serumda ikinci trimester tarama testinde patoloji saptanan gebeliklerde kromozom anomalisi riskinin arttığı literatürde bildirilmektedir. Literatürde 35 yaşın altındaki gebelerde kromozom anomalilerinin taranmasında kullanılan bu test ile Down Sendromu'nun % 80'lere varan oranlarda, diğer kromozom anomalilerinin ise % 60 oranlarda yakalanabildiği belirtilmektedir (5,6). Çalışmamızda ikinci trimester tarama testinde patoloji tespit edilen yüksek risk grubuna giren gebelerde yapılan amniyosentez sonucunda % 5.8 (5/85) oranında, fetal ultrasonografide patoloji saptanan gebelerde ise % 7.6 oranında kromozomal anomali saptandı. Yapılan çalışmalarda fetal ultrasonografide patoloji saptanarak amniyosentez yapılan gebelerde anomalilerin izole ya da multibl oluşuna ve yöntemin uygulandığı gebelik

haftasına göre bu oran % 18 ve % 35.6 oranında değişmektedir (9,10).

komplikasyon da abortustur. Amniyosentez sonrası abortus oranlarını değerlendirirken iki nokta özellikle

Tablo 3. Amniyosentez sonuçları

Kromozom anomalisi			İleri anne yaşı	İkinci trimester tarama testinde patoloji	Anomalili bebek öyküsü	Patolojik USG Bulgusu	Kromozom Anomalili bebek doğurma öyküsü
	n	%					
47, XXY (Klinefelter sendromu)	4	20	2	1	-	-	1
47, XX,+21 (Down sendromu)	6	30	4	2	-	-	-
47, XY,+21 (Down sendromu)	5	25	2	1	1	-	1
47, XX,+13 (Patau sendromu)	1	5	1	-	-	-	-
45,X (Turner Sendromu)	2	10	1	-	-	1	-
47, XY,+18 (Edwards sendromu)	2	10	-	1	-	1	-

Psikolojik endikasyon grubunu, topluma oranla kromozom anomalisi için artmış bir riski olmayan ancak bu konuda aşırı endişelenen anne ve baba adayları oluşturuyordu. Literatürde psikolojik nedenler tüm fetal kromozom analiz endikasyonları içinde % 18-25 gibi oldukça yüksek oranda yer almaktadır (11). Bizim serimizde bu grup, fetal karyotip endikasyonlarının % 5' ini oluşturuyordu ve bu grupta hiç kromozomal patoloji saptanmadı. Amniyosentez sonrasında gelişmesi muhtemel maternal ve fetal komplikasyonlar mevcuttur. Amniyosentez yapılan gebelerde işlem sonrasında hemen ortaya çıkabilen komplikasyonlar; ağrı, kanama ve amniyotik sıvı sızıntısıdır. Yapılan çalışmalarda amniyosentez yapılan hastalarda % 12.1 oranında ağrı saptanırken, amniyosentez yapmadan sadece ultrasonografi yapılan hastalarda bile % 5.8 oranında ağrı saptanmıştır (12). Ağrı, sadece amniyosentez işlemine bağlı olmayıp psikojen faktörler de ağrıya sebep olabilir. Bizim serimizde işlem sırasında ağrı şikayeti oranı % 10 olarak bulunmuştur. Amniyosentez sonrası vajinal kanama sıklığı literatürde % 0.2 olarak bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda amniyosentez sonrası vajinal kanama % 0.3 olarak bulunmuş olup literatürle benzerdir. Literatürde amniyotik sıvı sızıntısı % 0.2-1.7 olarak bildirilmektedir (13,14). Bizim serimizde % 0.6 (2/300) oranında amniyotik sıvı sızıntısı görüldü. Bir hastamızda vajinal diğer hastamızda ise abdominal amniyotik sıvı sızıntısı oldu. Her iki hasta hastaneye yatırılarak tedavi edildi ve iki gebelikte terme ulaşarak sağlıklı bebek doğurtuldu.

Amniyosentez sonrası tartışılan diğer bir

göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi amniyosentezden sonra geçen süre, ikincisi yaşa ve gebelik haftasına bağlı spontan düşük oranı. Amniyosentezden 2 hafta sonra görülen komplikasyonları doğrudan amniyosenteze bağlamak zordur. Genel olarak tecrübeli ellerde yöntemle bağlı düşük riski % 0.5 olarak kabul edilmektedir (15). Bizim serimizde işlem sonrası abortus bir hastada görülmüştür 1/300 (% 0.3). Bu hasta ileri yaş nedeniyle amniyosentez kararı verilen primer infertil bir gebe olup, işlem sonrası birinci haftada abortus meydana geldi. Amniyosentez sonucu normal olarak bildirildi. Bundan dolayıdır ki amniyosentez işlemi yapılacak olan hasta seçimi titizlikle yapılmalıdır.

Tablo 4. Genetik amniyosentez sonrası gördüğümüz komplikasyonlar

Komplikasyon	n	%
Ağrı	30	10
Amniyotik sıvı sızıntısı	2	0.6
Abortus	1	0.3
Kanama	1	0.3
Enfeksiyon	-	-
Batında Hematom	-	-

Amniyosentez sonrası immünizasyon oranı % 1.4-3.4 olarak bildirilmektedir (16). İşlem sonrasında biz rutin olarak 300 g RhIg (immunglobulin) intramüsküler uyguluyoruz.

Genetik hastalıkların prenatal tanısı amacı ile yaptığımız amniyosentez uygulamaları Isparta il ve ilçelerinde prenatal tanı gerekliliği olan aileler açısından büyük yarar sağlamaktadır. Multidisipliner bir ekip tarafından yürütülen çalışmalarımızın

güvenirliliği oldukça yüksek komplikasyon oranları da düşük seviyelerdedir. Her ne kadar amniyosentez işleminde komplikasyon az oranda görülse de gerçek amniyosentez endikasyonu olmayan hastalarda bu işlemde kaçmak önemlidir. Bizim çalışmamızda 15 hastaya (% 5) psikojenik endikasyonla amniyosentez uygulandı. Bu gruptaki hastalarda kromozomal patoloji saptanmadı.

Genetik hastalıklarla ilgili morbidite ve mortalitenin giderek daha ön sıralara geçtiği günümüzde bu hastalıkların prenatal tanısı ile ilgili merkezlerin sayıca artırılması ve riskli gebeliklerin yurt genelinde belirlenmesinde görev alacak ekibin yetiştirilmesine özel önem verilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Prenatal tarama testlerinin yaygınlaştırılması ve tüm kayıtların ülke genelinde bir merkezde toplanması ülkemizin genetik hastalıklarla ilgili sağlıklı kayıtlarının olması için çok önemli bir adım olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Apak MA. Genetik hastalıklara yaklaşım ve genetik danışma “Prenatal tanı ve tedavi” Editör: K. Aydın. İstanbul Perspektiv, 1992;1-18.
2. Tabor A. “Amniocentesis” Kurjak A. (ed): Textbook of perinatal medicine. New York, USA Parthenon Publishing, 1998;1047-55.
3. Ferguson-Smith MA. Prenatal chromosome analysis and its impact on the incidence. BMC 39, 1983: 355-57.
4. Boure A, Gallano PA. Collaborative study of the serration of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnosis. Pre Diag (special diag), 1994 (4): 45-51.
5. Milunsky A. The use of biochemical markers in maternal serum screening for chromosome defects. “Genetic disorders and the fetus” Editor A. Milunsky. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1992.
6. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk factors associated with second trimester amniocentesis. Acta Obstet Gynecol Scand, 1997; (76): 728-32.
7. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P. Amniocentesis-related fetal loss; a cohort study. Obstet Gynecol, 1998; (92): 64-7.
8. Apak M, Başaran S, Aydın K, Kayserili H, Karaman B, Polat D, et al. Genetik hastalıkların prenatal tanısı: I.U. Pretam’daki üç yıllık uygulama ve araştırmanın sonuçları. İstanbul Tıp Fak. Mecm, 1999: 62- 4.
9. Halliday J. Karyotype abnormalities in fetuses diagnosed as abnormal on US before 20 weeks gestational age. Pre Diag, 1994; (14): 689-92.
10. Rizzo N. Prenatal karyotyping in malformed fetuses. Pre Diag, 1990; (10):17-9.
11. Sjögren B. Prenatal diagnosis for psychological reasons: Comparison with other indications, advanced maternal age and known genetic risk. Pre Diag, 1990; (10): 11-2.
12. Tabor A, Philip J, Madsen M. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986; (327): 1287-93.
13. Brumfield CG, Lins, Conner W. Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks gestation. Obstet Gynecol, 1996; (88): 114-18.
14. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 1998; (351): 242-47.
15. Milunsky A. Prenatal diagnosis of genetic disorders. Am J Med, 1981; (3): 70-7.
16. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. Br. Med J 1987; (293): 533-36.