

Laboratuvarımıza Prenatal Tanı İçin Sevk Edilen Ailelerde Endikasyon ve Sonuç Uygunluklarının Değerlendirilmesi

Ayşegül Türkyılmaz, Turgay Budak

ÖZET

Bu çalışmada amaç prenatal tanının önemini, gereğini, konseptini, yöremizde yerleştirmek ve bu konuda rutin hizmeti geliştirmek olduğundan; bir alıştırma dönemi olarak kabul ettiğimiz bu aşamada, laboratuvarlarımıza gönderilen Amniyosentez (AS), Kordosentez (KS) ve Koryon Vili Örnekleme'sine (CVS) ait materyallerin hiç biri geri çevrilmeden, tümü değerlendirilmiştir.

Toplam 481 örnek değerlendirilmeye alınmıştır. Bu örneklerin endikasyonlarını sıraladığımız zaman; 164 örnekte Down riski (%34) (Triple test sonucuna göre), 122 örnekte fetal anomali riski (%25) (USG bulgusu), 69 örnekte ileri yaş (%14), 27 örnekte kötü obstetrik anamnez (%5), 20 örnekte Down sendromu çocuk öyküsü (%4), 17 örnekte aile isteği (%3), 17 örnekte habitual abortus (%3) vb. gibi karşımıza çıkmıştır. Her örnek için iki kültür yapılmış kromozom elde edilmiş ve ortalama on preparat hazırlanmıştır. Bu preparatlar Giemsa Bantlama Tekniği (GTG Banding) ile boyanmıştır. Değerlendirmeye alınan preparat sayısı (10x481) 4810 adettir. Yanlış pozitif yanlış negatif sonucumuz yoktur.

Anahtar Kelimeler: Prenatal Tanı, Kromozom Analizi, Endikasyon

Evaluation of Outcome- Prenatal Diagnosis Indication and Results Suitability in Families Referred to our Laboratory For Prenatal Diagnosis

SUMMARY

Since our aim is to establish the importance, necessity and concept of prenatal diagnosis in our region and supply routine service at a stage which we admit as a transitional period for application, all of the materials of amniocentesis, cordocentesis and corion villi sample referred to laboratories were evaluated without refusal.

When we examined prenatal diagnoses of these specimens, we found Down Risk (according to triple test result) in 164 specimens (%34), fetal anomaly risk in 122 (%25), advanced age in 69 (%14) poor-obstetric anamnesis in 27(%5), Down Syndrome- infant history in 20 (%4), family request in 17, and habitual abortus (%3) etc. in specimens. Lymphocyte Culture prepared in duplicate for each specimen and chromosome were obtained from total of ten slides for each specimen. Slides were stained with Giemsa Banding Technic (GTG Banding). Total (10x481) 4810 slides were evaluated for diagnosis. There were no false positive and false negative results.

Key Words: Prenatal diagnosis, Chromosome analysis, Indications

GİRİŞ

Genetik, laboratuvar teknikleri ve klinik görüşlerin birleşmesiyle oluşur. Prenatal tanı alanındaki en belirgin ilerlemeler, özellikle

1980'lerden sonraki ultrasonografi (USG) teknolojisindeki gelişmelere dayanır. Bu dönemden sonra yapılan çalışmalar katlanarak



artmış, çok daha cesur, doğru ve yeterli girişimler yapılmış ve doğru teşhislerle endikasyonlar oluşturulabilmiştir (1).

Prenatal tanı endikasyonlarının en başta geleni, ileri anne yaşıdır (2) (Tablo 1). İleri anne yaşından dolayı riskin arttığı sendromlar; Trizomi 21 (Down Sendromu), Trizomi 13 (Patau Sendromu), Trizomi 18 (Edwards Sendromu) vb.dir. En genel endikasyon, ileri anne yaşı veya daha önce kromozom anomalili bir gebeliğin bulunmasıdır ve bunda tekrarlanma riski 35 yaşın altındaki anneler için % 1,5'tur. Yaşlı annelerde prenatal tanı ile, XXY, XYY ve XXX gibi daha az sıklıkta görülen cinsiyet kromozomu anomalileri de belirlenebileceğinden, bütün anneler bu sonuçlar için hazırlıklı hale getirilmelidirler ve gebeliğin devamı hakkında seçimlerinin ne olacağını ileri düzeyde incelemelidirler (3,4).

Kromozomal translokasyonların bulunduğu ailelerde, kromozomal olarak anormal olan bir fetüs doğurma riski, yaşlı annelerin sahip olduğu riskten daha fazladır. Tam olarak risk, translokasyona bağlıdır ve ortalama olarak % 15 dolayındadır(4).

Tablo 1. Anne Yaşına Bağlı Olan Down Sendromlu Çocuk Doğurma Riski

Anne Yaşı (Yıl)	Down Snd. Riski
25	1/1500
30	1/800
35	1/350
36	1/300
37	1/200
38	1/170
39	1/140
40	1/100
45	1/30

Prenatal tanının en geniş kullanıldığı alan Trizomi 21'dir. Trizomi 21'in sıklığı genel popülasyonda yaklaşık olarak 700 doğumda 1'dir. Trizomilerde tekrarlanma riski, gelecek hamileliklerde %1'dir(5).

Babasal yaşın etkisi için kanıt çok zayıftır. Erkeklerde spermatogoninin mitoz bölünmesi sırasında gen mutasyonunda artış olabilir. Ama bu oran oogenezisden düşüktür. İşte bu yüzden 35 yaşın üstündeki kadınlara prenatal tanı önerilmektedir (6).

Amniyosentez komplikasyon oranları (genellikle abortus) yaklaşık 1/200'dür. Bir fetüsün kromozom anormalliğine yakalanma riski de 35 yaş üstü bireyler için 1/200'dür. Down sendromlu fetüslerin %60'ında triple teste başvurulmuşken, anormal triple test sonucu çıkan hastaların %95'inde trizomiye rastlanmamıştır (7).

Prenatal tanı endikasyonlarını Tablo 2'de inceleyebiliriz (1).

Tablo 2. Prenatal Tanı Endikasyonları

Öyküde;

- İleri anne yaşı,
- Önceki çocukta kromozom düzensizliği,
- Anne veya babanın dengeli kromozom düzensizliği taşıyıcısı olması,
- Ailede kalıtsal metabolik hastalık öyküsü,

- Ailede hemoglobinopati öyküsü,
- Öyküde iki veya daha fazla spontan abortus,

- Eşler arasında akrabalık ilişkisi,
- İntrauterin enfeksiyonlar (genetik dış etkiler),

Gebelik sırasındaki izlem muayenelerinde;

- Ultrasonografik incelemede artmış nukhal mesafe,

- Maternal serum biyokimyasal taramalarında (ikili-üçlü test gibi) yüksek risk

- Patolojik ultrasonografik bulgusu (fetal anomali, şiddetli gelişme geriliği gibi)

Down sendromu, konjenital mental sakatlıkların en yaygınlarından biridir. Çoğu ebeveyn, tanının doğum öncesinde konulmasını ve etkilenmiş hamileliğin sonlandırılmasını ister. Prenatal tanı açısından önemi, bu yönde ortaya çıkmaktadır. (8). Anne yaşı ve Fetal Nukkal Translüsensi NT ile tarama yapıldığı takdirde %5 yanlış pozitif sonuçla Trizomi 21'li fetüslerin % 80'i saptanabilmektedir (9).

Risk gruplarından biri de spontan abortuslardır. Özellikle, ilk dönem düşük öyküsü bulunan hastalarda düşük materyalinde, kromozom analizleri sonucunda %40-60 arasında bir oranda kromozomal anomali varlığı belirlenmiştir. Habitual abortuslar da



anne ve babanın sitogenetik analiz sonuçlarında %4.8-7.2 oranında anomali varlığı bildirilmektedir (10). Amacımız, prenatal tanının önemini, gereğini, konseptini, yöremizde yerleştirmek ve bu konuda rutin hizmeti geliştirmek olduğundan; bir alıştırma dönemi olarak kabul ettiğimiz bu aşamada laboratuvarlarımıza gönderilen materyallerin hiçbiri geri çevrilmeden, tümü değerlendirilmiştir. Bu çalışmamızla, yapılmakta olan prenatal tanıların endikasyon ve ön tanı uygunluklarını, elde edilen sonuçlarla örtüşürlüklerini ve dolayısıyla hekimlerin bu konudaki yaklaşımlarının doğruluk derecesini ve laboratuvarımızın, çalışmalarındaki başarı düzeyini belirlemek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sitogenetik çalışma için 1999-2001 tarihleri arasında Anabilim dalımıza gönderilen prenatal tanı endikasyonu olan gebeliklerden 317'si AS 139'u KS ve 25'i de CVS olmak üzere toplam 481 fetal örnekten, kromozom analizi yapılmıştır. Her örnek için iki kültür yapılmış kromozom elde edilmiş ve ortalama on preparat hazırlanmıştır. Bu preparatlardan bir tanesi Giemsa ile doğrudan boyanmış, geri kalan preparatlar ise Giemsa Bantlama tekniği ile hazırlanmıştır.

Çalışmamızda kordosentez için Moorhead ve arkadaşlarının geliştirdikleri 'standart' makrokültür tekniğinin modifiye şekli olan 'tüm kan tekniği' ya da 'mikroteknik' olarak bilinen yöntem uygulanmıştır (11). Amniyosentez ve CVS için de Brambati ve Simoni'nin (12) katkılarıyla geliştirilen kültür yöntemi kullanılmıştır. Preparasyon ve GTG bantlama aşamalarında Seabright (1971)'in yöntemi modifiye edilerek uygulanmıştır (7,13).

BULGULAR

Laboratuvarımıza gönderilen CVS, AS ve KS için endikasyon ve gönderilen örnek sayısı Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Endikasyon- AS, KS ve CVS oranları

ENDİKASYON	KS	AS	CVS	Toplam
Non immün hidrops fetalis	9	1	---	10
Yüksek triple test	39	125	---	164
Eritroblastosis fetalis	2	2	---	4
İleri Yaş	8	61	---	69
Hidrocefali	1	5	---	6
İlaç alımı	8	---	---	8
Fetal anomali	26	12	2	40
Polihidroamnioz	5	3	---	8
Aile isteği	2	21	1	24
Nöral tüp defekti	4	8	---	12
Kötü obstetrik anemnez	5	18	4	27
Fetüste hemofili taraması	1	---	---	1
Habitual abortus	---	1	16	17
Üriner sistem anomali	6	3	---	9
Oligohidroamnioz	2	2	---	4
Gastrointestinal sist. Anomalisi	3	3	---	6
Daha önceki çocukta Down snd. Öyküsü	3	17	---	20
Dolaşım sist. anomali	1	---	---	1
Yakın akraba evliliği	---	3	---	3
Yarık damak - dudak	1	---	1	2
Torakopagus	1	1	---	2
İkizden ikize transfüzyon sendromu	---	1	---	1
Toxoplazma	1	---	---	1
Trizomi 13	---	2	---	2
İntrauterin mort	1	---	---	1
Sakral teratom	2	---	---	2
Spina bifida	1	1	---	2
Spastik Çocuk Öyküsü	1	1	---	2
Lenf Sist. Anomalisi	---	1	---	1
Metabolizma düzensizlikleri	1	---	---	1
Trizomi 18	2	7	---	9
Dengeli	---	3	1	4
Translokasyon				
Taşıyıcısı Ebeveyn				
Triple X Sendromu	1	---	---	1
Nukkal Kalınlık Testi	2	---	---	2
Parsiyel mol	---	1	---	1
Turner Sendromlu Çocuk Öyk.	---	1	---	1
Toplam	147	309	25	481

Bu çalışmamızda gönderilen endikasyon ve sonuç ilişkilerini de tablo 4'de inceleyebiliriz.



Tablo 4.Endikasyon – Sonuç İlişkisi

Endikasyon	Test	Hasta	Sonuç	Sonuç Verme Süresi (Gün)
Aile isteği	AS	1	46,XX,22p+	10
Üriner Sistem Anomalisi	KS	2	47,XX,+21	5
	AS		46,XX[4]/47,XX,+21[16]	16
İleri Yaş	AS	6	45,X[8] /46,XY[23]	12
	KS		46,XY,22p+	4
	AS		46,XY,9qh+	10
	AS		46,XX,22p+	10
	KS		47,XY,+21	5
	AS		46,XX,22p+	11
Fetal Anomali	KS	6	46,XX,11q+	6
	AS		45,X	13
	KS		46,XY,9qh+	5
	KS		46,XX, del(9),22p+	5
	AS		46, XY,del(20p)	13
	KS		46, XY,inv(9)(p13q13)	5
Polihidroamnioz	KS	1	46, XY,t(14,21)(p10q10)	5
Non Immün Hidrops	KS	2	47, XX,+21	6
	KS		47, XY,+21	5
Kötü Obstetrik Anemnez	AS	2	46, XY,21p+	10
	CVS		farklı metafazlarda tekrarlamayan sayısal ve yapısal düzensizlik	12
Oligohidroamnioz	AS	1	45, X	13
Nöral Tüp Defekti	AS	1	47, XX,+21	15
İskelet Sistem Anomalisi	KS	1	47, XX,+21	5
Yüksek Triple Test	AS	9	47,XX,+21	10
	AS		46,XY[3]/46,XX[13]/45,X[5]	15
	AS		47,XX,+21	12
	AS		46,XX,15p+	14
	AS		46,XY,22p+	10
	AS		46,XX,22p+	15
	AS		47,XY,+21	10
	AS		46,XX,16ph+	13
	AS		47,XY,+mar	13
Triple Test Sonucu 1/416	AS	1	47,XY,+21	14
Daha Önceki Çocuklarında	AS	2	47,XY,+21	10
Down Sendromlu Olan Aileler	AS		46,XY,inv(9)(p13q13)	14
Trizomi 18	AS	1	69,XXY	10
Dengeli Translokasyon	CVS	2	46,XY,t(14;21)(p10q10)	12
Taşıyıcısı Olan Ebeveyn	AS	2	45,XY,t(14;21)(p10q10)	14
Triple X	KS		47,XXX	6
Partiyel Mol	AS	1	69,XXY	10
Habitual Abortus	AS	1	46,XXder(6)t(3;6)(q25;q27)del(3)(q 25)	13

AS ve CVS için kültür süremiz 10 ila 15 gün arasında değişmektedir. Ama 9. gün sonucu belli olan AS ve CVS sonucumuz olduğu gibi 20. güne uzayan kültür sürelerimiz de vardır. KS için sonuç verme süremiz 4 gün ile 9 gün arasında değişmektedir. Ama ortalama 5. günde KS sonuçları hazır olmaktadır. Bizim çalıştığımız hastalardaki anne yaşları, sayısı ve yüzdelik dilimi aşağıdaki gibidir.

Tablo 5. Anne Yaşı ve Bize Başvuran Annelerin Oranı

Yaş Grupları	Anne Sayısı	Oran (%)
18 ve öncesi	8	1.67
19 - 24	76	15.8
25 - 30	149	30.98
31 - 36	132	27.44
37 ve üzeri	116	24.11
Toplam	481	100

Toplam 481 örnek değerlendirilmiş, 15 örnekte üreme olmamıştır(%3). Kültür başarı oranımız % 97'dir. Yanlış pozitif yanlış negatif sonucumuz yoktur.

TARTIŞMA

Bulgularımızı literatür bilgilerinin ışığında değerlendirdiğimizde

Waters VJ. ve ark. (14) tarafından yapılan bir çalışmada kültür süreleri amniyotik sıvının 20.2 den 13.8 güne koryon vili örnekleme ise 21.3 den 14.5 güne düşmüştür.

Kim SK. ve ark. (15) 35 yaş üzerindeki 15-20 haftalık 458 hamile bayan üzerinde çalışmışlar ve 20 vakada kromozomal anormalliğe rastlamışlardır. Bunların 6'sı trizomi 21 dir. 1 vaka 46,XY/47,XY, +21 dir. 2 vaka trizomi 18, 1 vaka trizomi 13,2 vaka 45, X bulmuşlardır. Anormallik yüzdesi 4.3 dür.

Simoni G. ve ark. (16) 1972 - 1980 yılları arasında 4952 vaka üzerinde çalışmışlar, bu vakaların 2882'si ileri anne yaşı, 847 si normal karyotipli ama bir önceki çocuklarında kromozomal anomalisi olan ve 97'si de ebeveynlerden birinde kromozomal anomali olan, 1126 vakada herhangi bir sitogenetik risk olmayan vakalar üzerinde çalışmışlardır. Bunlar içerisinde 125 anormal fetal karyotip (% 2.5) bulmuşlardır.

Bell JA. ve ark.(17) 1974-1983 yılları arasında 1000 vaka değerlendirmişlerdir. Bu

vakaların %75'i ileri anne yaşı, % 10'unda daha önce Down sendromu öyküsü olan aileler ve %15'i diğer sebeplerdir. Bu çalışmalar sonucunda % 2.06 oranında kromozomal anomali bulmuşlardır. % 2 oranında sonuç elde edememişlerdir.

Gunduz C. ve ark. (18) 4 yıllık bir çalışmalarında 1190 prenatal sitogenetik hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada en yaygın ön tanı olarak ileri anne yaşının ilerleyen yıllarda triple testiyle yer değiştirmiş olduğunu gözlemlemişlerdir.

Smith-Bindman R. ve ark.(19) yaptıkları bir çalışmada 335184 prenatal karyotip değerlendirmişlerdir.5393 Down sendromu vakasına rastlamışlardır.

Turhan-Öztürk N. ve ark.(20) 16 ve 20 haftalık hamilelerden 131 genetik amniyosentez yapılmış bunların endikasyonları; 24 örnekte ileri anne yaşı, 15 örnekte anormal ultrason bulgusu, 90 örnekte yüksek triple test, 2 örnekte de daha önce down sendromlu çocuk öyküsü olarak belirlemişlerdir.

Laboratuvarımızda daha önce yapılan prenatal tanı çalışmasında 158 örnek materyal değerlendirilmiş kültür başarı oranı %96 olarak gözlemlenmiştir.

Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonucumuz yoktur. Kültür inceleme süremiz AS ve CVS için ortalama 13.3 gündür. KS için sonuç verme süremiz 5 gündür. Sonuç elde etme sürelerimiz literatür bulgularıyla uyumludur.

Bu çalışmalarımız sonucunda gördük ki; iyi eğitilmiş hekim, sitogenetik uzmanı, psikolog ve biyologdan oluşan iyi organize edilmiş bir ekip ancak yeterli finans ve yeterli donanım ile desteklendiğinde başarılı bir prenatal tanıya ulaşılabilir.

Prenatal tanı, aynı zamanda çok iyi bir ön tanı gereksinim duyar. Prenatal tanıda ön tanı ve endikasyon uyumu muhakkak aranmalıdır. Endikasyonlar, bazı tetkiklerle ve ultrasonografi ile desteklenmelidir. Gen düzeyindeki hastalıklar için kromozom analizi istemek, hem hastayı hem de laboratuvarı boş yere yormak demektir. Hekimin, hastayı yanlış yönlendirmemek için prenatal tanı endikasyonlarını destekleyici bazı tetkikleri ve bulgularını edinmesi muhakkak gereklidir. Özellikle FISH tekniğinde, endikasyon uyumunun olması,



sonuçların sağlıklı elde edilmesi açısından önem arz etmektedir. Bunun yanı sıra laboratuvarımıza gönderilen materyalin laboratuvar koşullarına uygunluk göstermesi de çok önemlidir.

Çalışmalarımız sonucunda elde ettiğimiz bulgular, diğer araştırmacıların sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Uygulamamız, prenatal tanı amaçlı CVS, AS ve KS tekniklerinin D.Ü. Tıp Fakültesi'nde rutin olarak uygulanmasını sağlamıştır.

Bu durumun bir bölge hastanesi niteliğindeki D.Ü. Eğitim ve Araştırma Hastanesi için önemli bir kazanım olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Şener T. Prenatal tanıda genel prensipler. *Obstet ve Jin. Sürekli Eğitim Dergisi*, 1997; 1: 131-142.

2. Beksaç MS. Fetal Tıp, Prenatal Tanı, Ankara Medical Network, 1996; III: 32-35.

3. Uludağ S. İleri yaş faktörünün gebeliğin antenatal takibinde önemi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi*, 2000; 14: 143-151.

4. Atasü T. Gebelikte Fetüse ve Yeni Doğana Zararlı Etkenler. Nobel Tıp Kitapları, 2000: 31-48.

5. Akkum Z. Kalıtsal geçiş gösteren hastalıkların prenatal tanısında invaziv yaklaşımlar amniyosentez ve fetal doku biyopsileri. *Jin. Obst. Bülteni*, 2000; 4: 51-59.

6. Kocun CC. Changing trends in patient decisions concerning genetic amniocentesis. *2000 Am. J. Obstet Gynecology*, 2000; 5.

7. Bruce R K. Human Genetics. Blackwell Science, 1999; 109.

8. Howe DT. Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid - trimester ultrasound scans. *BMJ*, 2000, 320: 606 – 610.

9. Ermiş H. Ense cilt altı kalınlığı. Gebelikte 10-14. haftaları arasında trizomi taraması. *İstanbul Jin. Ve Obst. Der.* 1999;5-18.

10. Bahçe M. Tekrarlayan spontan düşüklerde fetal maternal ve paternal sitogenetik incelemeler ve klinik korelasyonları. *GATA Tıp Fak. Tıbbi Genetik ABD.* 1995: 23.

11. Nussbaum RL. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. Six edition, WB. Saunders Company, 2001; 359-372.

12. Ferguson S. Cambridge University Department of Patoloji. Cambridge, England, 1990; 99

13. Başaran N. Tıbbi Genetik Kitabı. Genişletilmiş 6. Baskı, Bilim Teknik Yayınevi, 1996: 6.

14. Waters JJ. Trends in cytogenetic prenatal diagnosis in the UK: results from UKNEQAS external audit, *Prenat Diagn.*, 1987 – 1998; 10,19: 1023-1026.

15. Kim SK. Triple marker screening for fetal chromosomal abnormalities in korean women of advanced maternal age. *Yonsei Med. J.*, 2001; 42: 199–203.

16. Simoni G. Cytogenetic findings in 4952 prenatal diagnoses. An Italian collaborative study. *Hum Genet*, 1982; 60: 63-68.

17. Bell JA, Pearn JH, Wilson BH. Prenatal cytogenetic diagnosis-a current audit. A review of 2000 cases of prenatal cytogenetic diagnoses after amniocentesis, and comparisons with early experience. *Med J AUst.* 1987; 146: 12-15.

18. Gündüz C, Çoğulu Ö, Cankaya T. Trends in cytogenetic prenatal diagnosis in a reference hospital in İzmir /Turkey: a comparative study for four years. *Genetic Couns.* 2004; 15:53-59.

19. Smith-Bindman R, Chu P, Bacchetti P. Prenatal screening for Down syndrome in England and Wales and population- based birth outcomes. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2003; 189: 980-985.

20. Turhan NÖ, Eren Ü, Seçkin NC. Second-trimester genetic amniocentesis: 5-year experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics Springer Verlag* 2004 0635: 9-13.

Yazışma Adresi

Ayşegül TÜRKYILMAZ

D. Ü. Tıp Fak Tıbbi Biyoloji A.D. Diyarbakır

E-mail: abbcan@dicle.edu.tr

