

## Konjenital Anomali ve Malformasyonların Antenatal Tanısı

Dr.Ayşe GÜNAY\*  
Doç.Dr.Akgün YILDIZ\*

IWG (International working group)'nin taht ettiği terminolojiye göre konjenital anomali ve malformasyonlar şu şekilde taht edilmektedir:

**Konjenital Anomali:** Bir organ veya sistemin normal anatomik yapıdan sapmasıdır.

**Malformasyon:** Bir organ veya organ parçasının morfolojik defektidir.

Konjenital anomaliler organın intrinsek bozukluğuna bağlı olabileceği gibi, gelişim süresince ekstrinsek faktörler de etkin olabilmektedir. Malformasyonlar ise genellikle intrinsek gelişim anomalisine bağlı olarak ortaya çıkarlar.

Malformasyonlar monotopik veya politopik olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Monotopik malformasyonlar birbiri ile bağıntılı anomalileri içerir (ör: holoproensefali ve siklopi veya cleft lip-palate olması gibi). Politopik malformasyonlarda defektler birbirinden uzak lokalizasyonlarda bulunur (Ör: Di-George send).

Malformasyonların etyolojisinde üç temel faktör rol oynar:

1. Morfogenezin tam olmaması (ör: renal agenezis).
2. Gereksiz morfogenez (ör: polidaktili),
3. Aberran morfogenez (ör: mediastinal tiroid).

Tüm malformasyonlar hep veya hiç kuralını izler. Malformasyon hafif dahi olsa normal popülasyonun bir varyantı olarak düşünülmemelidir. Akciğerlerin anormal lobasyonu, aksesuar dalak, renal mikrokistler, meckel divertikülü örnek olarak verilebilir. Bu malformasyonlar genellikle otozomal dominant geçişli olup, anöploidi sendromları içinde bulunurlar.

Mendelyen geçişli minör anomali bildirilmemiştir. Normal gelişimin varyantları minör anomali olarak karşımıza çıkabilir. Minör anomaliler sendromların içinde bulunduğu ailevi geçiş göstermediği halde, normalin varyantı olarak karşımıza çıktığında ailevi geçiş gösterir.

\* Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

**Sendrom:** Patolojik olarak birbiri ile bağıntılı bulgular grubudur, iki veya daha fazla gelişim alanındaki defektleri içerir.

**Disrupsiyon:** Bir organ veya organ sisteminin morfolojik defektidir. Normal gelişim olayı bozulmuştur (ör: amniotik band sendromu). Sporadik olup, tekrarlama olasılığı düşüktür.

**Sekuens:** Bilinen bir anomali veya mekanik faktöre bağlı olarak oluşan multiple anomalilerdir (ör: Potter sekuensi: Oligohidramnios sonucu Potter yüzü, intrauterin gelişme geriliği, amnion nodozum, pulmoner hipoplazi oluşması).

**Deformasyon:** Mekanik etkiler ile oluşan anormal şekil, pozisyon ve formdur (ör: Talipes ekinovarus).

**Displazi:** Hücrelerin doku içinde anormal organizasyonudur. Displaziler anöploidi sendromları içinde bulunurlar.

**Asosiasyon:** Politopik malformasyon, sekuens ve sendrom olmadığı bilinen multiple anomalilerdir. Patolojik veya nedensel bir anlamı yoktur.

Bu terimlerin bilinmesi, doğru klasifikasyon, tanı, tedavi ve genetik danışmanın yapılabilmesi açısından gereklidir.

### KROMOZOMAL ANOMALİLER

İnsan hücresinin nukleusunda 46 kromozom bulunur. Kromozomlar 7 grup içinde toplanır: A (1, 2, 3); B (4, 5); C (6-12, x); D (13-15); E (16-18); F (19-20); G (21, 22, Y). İlk trimester spontan abortuslarının %50'sinden, ölü doğumların %5'inden kromozomal anomaliler sorumludur.

Kromozomal anomaliler yapısal ve sayısal olmak üzere iki gruba ayrılır. 50000 vakalık bir çalışmada yenidoğanlarda kromozomal anomali oranı 1\160 olarak saptanmıştır. Bu anomalilerin çoğunluğunu sayısal anomaliler oluşturmaktadır (Tablo 1) (1).

**Tablo 1.** Kromozom anomalileri

1. Sayısal kromozom anomalileri:

Poliploidi	(3n,4n)
Anöploidi	(2n+1)
Monozomi (2n-1):	Turner Sendromu
Trizomi (2n+1)	
Genozomlar:	Kleinfelter (47, XXY) Multipl X sendromu (47, XXX)
Otozomlar :	Down sendromu (47,+18) Edwarde sendromu (47, +18) Patau sendromu (47, +13)
Tetrazomi (2n+2)	

2. Yapısal kromozom anomalileri

Translokasyon (Dengeli, Dengesiz)
Delesyon
inversiyon
Dublikasyon
Izokromozom
Ring Kromozom

**Sayısal anomaliler iki gruba ayrılabilir:**

1. Temel sayının tam katı ve katlan kadar somatik kromozomun oluşması: öploidi.
2. Temel sayının katları kadar olmayan değişiklikler: anöploidi.

Triploidiler öploidi tipleri içinde en sık görülenidir. Temel sayı üç katına çıkmıştır (3n-69). Triploidi redüksiyon bölünmesi geçirmemiş bir gametin, redüksiyon bölünmesi geçirmiş bir gamet ile döllenişmesi (2n+n=3n); veya tetraploid anne ve babanın diploid gametinin normal haploid gamet ile döllenişmesi (2n+n-3n) sonucu oluşabileceği gibi redüksiyon bölünmesi geçiren gametin endoreduplikasyonu sonucu da oluşabilir. [(n+n)+n-3n]. Tüm döllenişmelerin %1'inin, abortusların %5'inin triploid olduğu tahmin edilmektedir. Yenidoğanların %0.01'inde saptanabilir. Ancak bu bebekler ortalama 1 gün yaşamaktadırlar. Bu bebeklerde büyük ve hidropik bir plasentanın yanı sıra düşük kulaklar, hipertelorizm, ellerde sindaktili, tek palmar çizgi, polikistik böbrek, kalp anomalileri, oksipital ve parietal kemik hipoplazileri saptanmıştır.

Tetraploidi, temel sayının 4 katı kromozom bulunması halidir (n-92). Etiyolojisi şu şekilde açıklanabilir:

1. Triploid gamet ile haploid gametin döllenişmesi (3n+n=4n),
2. Redüksiyon bölünmesi geçirmemiş iki gametin döllenişmesi (2n+2n=4n),
3. Redüksiyon bölünmesinden sonra her iki gamette endoredublikasyon olması. [(n+n)+(n+n)-4n]
4. Diploid zigotun ilk bölünmede endoredublikasyona uğraması (2n+2n-4n).

Tetraploidi hayatla bağdaşmaz. Literatürde 1 tetraploid bebek bildirilmiştir.

Pentaploidi ve hexaploidi pratik olarak saptanamamıştır.

Mixoploidi, aynı kişinin bir kısım hücresinde diploidi, bir kısmında triploidi olması halidir. Bu bebekler erginlik çağına kadar yaşayabilir ancak psikomotor gerilik ve kraniyofasyal ve ekstremite anomalileri gösterirler.

Anoploidiler; nullizomi, monozomi, dizomi, trizomi şeklinde görülür.

Monozomi, bir kromozom çiftinin iki üyesinden birisinin olmaması halidir (2n-1) (ör: Turner Sendromu).

Trizomi, diploid sayıdan bir fazla kromozom olması halidir. Anöploidilerin etiolojisinde başlıca iki faktör vardır.

1. Mayoz'da bölünme hataları olması: Burada bir hücrede monozomi, diğer hücrede trizomi oluşur.

2. Anafazın uzaması: Kromozomlar kutuplara giderken bazı kromozomlar geri kalır.

Aynlamama blastomer evresinde olmuşsa bebeğin yarısı monozomik yarısı trizomik olacaktır (mozaikizm). Aynlamama ne kadar erken olmuşsa, kişi o oranda daha fazla mozaik olacaktır.

## YAPISAL ANOMALİLER

Hücre çemberinin her hangi bir evresinde bir veya daha fazla kromozoma bir veya daha fazla sayıda darbenin olması sonucu ortaya çıkar. Bu darbeler, fizik, kimyasal, mekanik darbeler olabilir. Kromozom bir/birkaç yerinden kopar, kopan kısım rejenerer olur veya başka bir kromozoma yapışabilir.

1. Delesyon (eksilme): Kromozom veya kromatid eksilmesi şeklinde olur.

2. Artma (duplikasyon): Artmış materyel kromozoma yapışmıştır.

3. Ters dönme (inversiyon): En az iki darbe olup, kopan kısım ayrılmaz, kromozoma ters oturur.

4. Yer değiştirme (translokasyon): Hetrolog iki kromozoma darbe olması sonucu her iki kromozomdan kopan parçalar yer değiştirir. Dengeli translokasyonda kromozom anomalili olduğu halde genetik madde kaybı yoktur. Bu kromozomu alan zigot taşıyıcıdır. Robertsonian tipi translokasyonda, kırılma ve bağlanma iki akrosentrik kromozomun sentromerinde olur ve buna sentrik füzyon adı verilir. Robertsonian translokasyon sıklıkla 13. ve 14. kromozomlarda olur. Down sendromu ile ilgili olan anomaliler 21. kromozom ile ilgilidir. Anne taşıyıcı olduğunda trizomi riski 1/3 olsa dahi, bunların çoğu aborte olacağından risk %10 kadardır. Baba taşıyıcı olduğunda, etkilenmiş spermin kapasitesinin az olması nedeni ile risk %5'dir.

Resiprokal (dengeli olmayan) translokasyonda geniş ve büyük kromozom segmentleri söz konusu olduğunda anomali olasılığı artar. Dengeli olmayan translokasyonda tekrarlama olasılığı yüksektir. Yani bu çiftlerde tekrarlayan abortus oranı ve yine kromozom anomalili çocuk sahibi olma olasılığı yüksektir.

Robertsonian translokasyonda en yüksek risk, 21:21 translokasyon taşıyıcısı içindir. Bu kişilerin 21.

kromozomları yapışık olup tüm çocuklarında Down sendromu oluşacaktır (2).

**SMC (Supernumerary marker):** Ekstra kromozom olarak tanımlanabilir. Ailevi olabileceği gibi mutasyonla da olabilir. SMC genellikle 47 kromozomu olan ve taşıyıcı olan anne babadan kalıtılır. Bu kromozomlar erkekte infertiliteye neden olabileceğinden genellikle maternal geçişlidirler. Kromozomun uzun kolunu ilgilendiren marker kromozomlarda genellikle mental retardasyon ortaya çıkarken, genetik materyel taşımayan kısa kolda yerleşen markerlerde fenotipik defekt ortaya çıkmayabilir. Bu markerlerin orjinini saptamadaki güçlük ve etkilenen kromozomun küçüklüğü nedeni ile riskin saptanması güçtür. 15. kromozomu ilgilendiren markerlerde antisosyal davranışlar saptanabilmektedir. SMC'lar anne baba tarafından çocuklara geçirilebilir. Marker taşıyan ebeveynlerde çocuğa kalıtım riski %50'dir. Eğer annenin germ hücrelerinde SMC varsa çocuğa geçiş riski %100'dür.

### RİNG KROMOZOM

1/50000 yenidoğanda görülür. Tüm kromozomlarda görülebileceği gibi sıklıkla 13. kromozomda görülür (Tüm ringlerin %20'sini oluşturur). Ring kromozomların çoğu mutasyonla oluşur (non-familial). Fenotipik olarak hafif ile şiddetli arasında değişen mental retardasyon oluşur. Bu kromozomların instabil olması risk ve sıklığın belirlenmesinde güçlük yaratmaktadır.

### SEX KROMOZOM ANOMALİLERİ

XXX, XXY, XYY için görülme sıklığı 1/600'dür. 45 XO ise 1/5000 oranında görülmektedir. 47 XXX ve 47 XXY için maternal yaş önemli bir risk faktörüdür. 47 XYY ise ya babada 2. mayoz bölünmedeki defekt ya da postzigotik hata nedeni ile oluşur. 45 XO maternal yaşa bağlı olmayıp X veya Y kromozomunun postzigotik hata nedeni ile kaybına bağlıdır. Mozaik olmayan triple X kızlarda IQ düşüktür. Mozaiklerde ise IQ testi ile tanı koymak zordur. Davranış ve eğitimde güçlük saptanmaz. Bu hastalardaki temel sorunlar; 47 XXY'da jinekoma ve infertilite, 45 XO'da yele boyun ve infertilite, 47 XXX'de eğitim ve gelişimsel defektlerdir. Bu riskler aileye anlatılarak gebeliğin devamı halindeki karar aileye bırakılmalıdır.

### FRAJİL X SENDROMU

Frajil X sendromu mental retardasyon yapan anomalilerde ikinci sırada yer almaktadır. İnsidansı 1/1100'dür. Kadınlarda prevalansı fazla olmakla beraber kadınların 1/3'ünde mental gerilik saptanmakta ve taşıyıcı kadınların önemli bir kısmında frajil X gösterilememektedir. Frajil X sendromu mendelyen X-linked kalıtım gösterir. Taşıyıcı annelerin etkilenmiş bebek doğurma riski %50'dir. Etkilenmiş erkeklerde ve taşıyıcı kadınların 2/3'ünde Xq 27.3'de frajil bir bölge saptanır. Erkeklerde hafif-orta şiddette mental retardasyon, %70-

80 makroorşidizm, %80 uzun alın, büyük çene, uzun kulaklar saptanır. Taşıyıcı kadınların sadece 1/3'ünde frajil X bölgesi bulunur. Taşıyıcıların 2/3'ünde frajil X bölgesi bulunmadığından riski saptamak mümkün değildir.

Düşük folatlı ortamda hücrelerin %4'ünden fazlasında (%5-50) frajil X bölgesinin görülmesi tanı koydurur. Amniosentez ile yanlış + sonuç alma riski yüksek olduğundan CVS tercih edilebilir. Fatal kan analizi ile çok daha güvenilir sonuç alınabilir (3).

### KİMLER RİSK ALTINDADIR?

Kromozomal anomalileri tahmin edebilmek için bazı asosiy faktörler araştırılmaktadır. Bunlar; düşük MSAFP, düşük unkojuge Östriol, artmış maternal hCG düzeyleridir. Down sendromu, trizomi 13, 18 ve sex kromozom anomalilerinde (47, XXY, 47 XXX) maternal yaş önemli olabilir.

Kromozom analizi için endikasyonlar:

1. Maternal ileri yaş,
2. Anormal maternal serum alfa-fetoprotein, östroiol ve hCG düzeyleri,
3. Daha önce kromozom anomalili çocuk doğurmuş olmak,
4. Aile anamnezi
5. Rekküren abortuslar.

Sitogenetik prenatal tanıda esas amaç otomozal trizomilerin araştırılmasıdır. Ancak alınan örneklerde trizomi dışında anomaliler saptandığında karışıklık ortaya çıkmaktadır, bunlar denovo kromozomal translokasyonlar, yeniden düzenlenme veya kromozomal mozaizmdir.

Trizomi 18 ve 45, XO vakalarında CVS ile yanlış (-) ve yanlış (+) oranı oldukça yüksektir. Bu durumda fetal kan karyotiplene metodu önemlidir.

### KROMOZOMAL İNSTABİLİTE SENDROMLARI

Nadir görülmekle birlikte otozomal resesiv kalıtımla geçen tek gen defektlerine bağlı olduklarından rekürens riskleri fazladır. Bu sendromlarda kromozomal kırıklar sık görülür. Uygun kültür ortamlarında bu kırıklar saptanabilmektedir.

Bu sendromlarda anne ve baba heterozigot taşıyıcıdır. Kromozomal instabilite sendromları şöyle sınıflandırılabilir:

- Ataksi-telenjektazi,
- > — Bloom Sendromu,
- Fanconi anemisi,
- Xeroderma Pigmentoza,
- Frajil X sendromu.

## SPONTAN ABORTUSLAR VE PLASENTA HİSTOLOJİSİ

Spontan abortuslarda anomali oranı %50'ye ulaşmaktadır. Abortuslarda en sık görülen anomali 45 XO, Turner sendromudur. Kromozomal anomalisi bulunan abortusların %18'inde ve normal doğumların %0.6'sında saptanabilir.

Doğumlarda sık rastlanan diğer sex kromozomu anomalilerine abortuslarda az rastlanmaktadır. Trizomi 16 abortuslarda sık görülmekte iken yaşamla bağdaşmamaktadır.

Kromozomal olarak anormal olan fetüsün spontan abortunu takiben oluşan rekürens riski nedir: Bu risk yaşlı hastalar alınmadığında, trizomi veya anormal karyotipli bir fetüsün abortunu takiben ikinci abortusta trizomi riski yükselmektedir. Ancak trizomik bebek doğurmuş veya antenatal olarak trizomik fetüsü olduğu bilinen geç kadınlara için risk yüksektir.

Biokimyasal abortuslar da dahil edilirse düşüklerin %65-90'ının anormal karyotipli olduğundan bahsedilebilir. Kromozomal aberasyonlar sadece embryo veya fetüsü değil plasentadaki koryon villuslarını da etkilemektedir. Bu değişiklikler, dallanmanın bozulması, hipovaskülerizasyon, hidropik değişiklikler, trofoblastların atrofi veya hiperplazisidir.

20. gebelik haftasına kadar olan 968 düşük materyelinin incelenmesine, anormal karyotipler arasında %53 oranında trizomiler saptanmış olup, bunun %14.3'ü poliploidiler, %20'si XO monozomilerdir (4).

Triploidilerde morfoloji daha çok parsiyel mol şeklindedir. Kromozomal yapı paternal olup, %60'ında dispermi mevcuttur. Triploidilerde 3. kromozom takımı genellikle paternal olduğu halde maternal de olabilir. Molar gebeliklerde ise kromozomlar paternal orijindir. Karyotip; 46, XX ve tüm genetik markerler homozigottur. Molar gebeliklerdeki malignleşme eğiliminden homozigotluk sorumlu tutulmaktadır.

## ANTENATAL TANIDA ULTRASONOGRAFİ

1960 yılında USG teknolojisinin obstetriğe girmesi ile intrauterin ortamda genetik olan ve olmayan hastalık durumunu saptamak mümkün olmuştur. Fetal hastalığın prenatal olarak tanınması, hastalığın prognozu, antenatal ve postnatal tedavi ve doğum zamanı ve şekli hakkında bilgi vermektedir.

USG'nin kromozomal aberasyonları saptamadaki rolü ve ultrasonografik bulgular ile anomaliler arasındaki bağlantı araştırılmıştır. Fetal anomalilerle beraber bulunabilen anormal bulgular şunlar olabilir:

1. Şüpheli intrauterin gelişme geriliği,
2. Fetal malformasyonlar,
3. Amnion mayisinin miktarındaki anormal durum.

Özel bazı USG bulguları ile belirli anomaliler arasındaki bağlantı pekçok araştırmalarda ileri sürülmüştür. Ancak USG bulguları ile anomaliler arasında bağlantı henüz çok iyi saptanamamıştır.

Obstetrik USG non-invaziv bir tetkik olup, USG'nin anomalileri taramadaki prevalansının %30'a kadar çıktığı bildirilmektedir (5).

Son yapılan yayınlarda, fetal malfo/masyon bulunması halinde kromozomal anomali saptanması olasılığı, %16.2-%22.1 olarak bildirilmektedir. Ultrasonografik olarak gelişme geriliği, amnion miktarındaki anormallik veya fetal anomali saptanan hastalarda yapılan 131 genetik amniosentez sonrasında vakaların 19'unda (%16.2) kromozomal anomali saptanmış olup, spesifik malformasyonlar ile kromozomal anomaliler arasında bağlantı bulunamamıştır. Simetrik IUGR olması halinde anöploidiler iki kat fazla saptanmıştır. Sadece amnion mayii miktarı anomalisi olduğundan kromozomal anomali insidansında artış bulunamamıştır. Asimetrik IUGR saptanan 9 vakadan 8'inde kromozomal anomali saptanamamıştır. Trizomi 18 vakalarında sıklıkla polihidramnios saptanmış olup. trizomi vakalarında poli-oligo-hidramnios oranının arttığı saptanmıştır. AFV'de anormallik saptandığında mutlaka hasta simetrik IUGR yönünden araştırılmalıdır (6).

Ultrasonografi ile tespit edilebilen anomalilerin başlıcaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Gastroşizis de sitogenetik anomali oranı düşüktür. Omfalosel vakalarının %32-52'sinde kardiyak ve kromozomal defektler saptanmıştır. Kardiyak anomalilerinin %30'u diğer anomalilerle beraber bulunur. Diafragmatik herni vakalarının %30'u ölü doğar ve canlı doğanların çoğu ise postpartum ilk 24 saatte kaybedilir.

Non-immun hidrops fetalide en sık görülen nedenler, kalp defektleri ve aritmilerdir. Kromozomal anomaliler sık rastlandığından sitogenetik araştırma şarttır.

Plasental ve umbilikal kord anomalileri fetal anomaliler ile beraber olduğunda oldukça değerlidir. Tek

**Tablo 2.** Patolojik USG bulguları ve anomali riskleri (5)

Ultrasonografik bulgu	Sitogenetik anomali (%)
Şiddetli IUGR ve oligohidramnios	20
Polihidramnios	26
Non-immun hidrops fetalis	30
Kistik higroma	60
Tek taraflı pleural efüzyon	30
Koroid pleksus kisti	70
izole hidrosefali	25
Nokal kalınlık	40
Omfalosel	45
Duodonal atrezi	30
Kalp defekti	30
Obstrüktif üropati	25

**Tablo 3. 2. ve 3. trimestr CVS serisinde U S G ile teşhis edilebilen durumlardaki anöploidi insidansı (7)**

Durum	Vaka sayısı	Saptanan anöploidiler		
Polihidramnioz	11	Trizomi	13	2
		Trizomi	18	1
		Trizomi	21	1
Oligohidramnioz	40	Monozomi	X	1
		Trizomi	21	1
		Triploidl		2
Ahidrp-nnioz	6	Triploidi		1
İUGR	18	Trizomi	18	2
		Triploidi		3
Higroma colli	9	Monozomi		3
		Trizomi	18	1
		Trizomi	21	1

umbilikal arter değişik kromozomal anomalilerle beraber görülür. Tek umbilikal arter ile genitoüriner sistem anomalileri arasında korelasyon vardır. Gebeliklerin %1'inde saptanmaktadır. Perinatal mortalite bu gebeliklerde 4 kat artmaktadır. Bu bebeklerde, hidronefroz, hipogastrik arter agenezi saptanabilmektedir.

Poli-oligohidramniozda, erken membran rüptürü, renal agenezi, şiddetli renal fonksiyon bozukluğu ekarte edildiğinde kromozomal anomali olma insidansı oldukça yüksektir. Holzgreve'nin serisinde 75 oligohidramnios vakasının 14'ünde (%19) trizomi veya triploidilere rastlanmıştır (7).

Bazı sonografik olarak tanı konabilen durumlardaki anöploidi insidansı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Nöral tüp defektlerinin sadece %5'i amniosentez ile tanınabilmektedir. Spina bifida tanısında U şeklindeki defektin saptanması veya yanısıra meningo-myelosele saptanması veya fetal hareketlerdeki azalma, ventriküler değişiklikler, "lemon" ve "banana" belirtilerinin görülmesi önemlidir. Anensefali yaşamla bağdaşmadığından Chervanek ve Holzgreve 3.trimesterde gebeliğin sonlandırılması gerektiğini savunmaktadırlar (8).

Spina bifida vakalarının %80'den fazlasında hidro-sefali mevcutken; tüm hidrosefali vakalarının %25-30'unda spina bifida saptanmaktadır (9).

Ultrasonografide ventrikülomegali saptandığında aileye prognostik açıdan fikir vermek oldukça güçtür. Ventrikülomegali ile anomaliler arasındaki insidans oldukça yüksek (%85) olup, %22'sinde ilk 24 saat içinde neonatal ölüm, %14'ünde intrapartum ölüm, %6'sında ilk 28 gün içinde neonatal ölüm saptanmıştır (10). Yaşayan çocukların %57'sinde Bayley ve Stanford Binet skorları 80'in altında bulunmuştur.

Hafif ventrikülomegalide tanı kriterleri; lateral ventrikülün 16-37. haftalarda 10-12 mm. arasında olmasıdır. Bu vakaların %39'una diğer anomaliler eşlik etmekte ve %35'inde diğer sinir sistemi anomalileri saptanabilmektedir. %12'sinde kromozomal anomali saptanmıştır.

izole ventrikülomegali saptanan bebeklerin hiçbirinde anormal karyotipe rastlanmamıştır (11).

Hantemann'ın 4 yıllık bir süreyi kapsayan bir çalışmasında, değişik malformasyonlar saptanan 140 gebelikte yaptığı sitogenetik çalışmalar sonucu 46 fetüste (%18.6) anormal karyotip saptanmıştır. Bu çalışmada da spesifik anomaliler ile kromozomal anomaliler arasında korelasyon saptanamamıştır. Kıstık higromanın diğer çalışmalarda olduğu gibi Turner Sendromu ile beraber bulunduğu, Prune Belly anomalisinin ve omfaloselin trizomi 18 ile beraber bulunduğu dikkati çekmiştir. Duodenal atrezi, trizomi 21 de görülebilmektedir.

Higroma colli ve üropatilerde mutlaka karyotip şarttır. Fetal anomali olmaksızın poli veya oligohidramniosun olması nadiren anormal karyotiple beraber görülür (12).

### DOWN SENDROMU VE USG

Down sendromu şiddetli mental retardasyonun en önemli ve en sık rastlanılan nedenidir. Down sendromunda ortalama yaş 60 olup, ileri dönemde Alzheimer hastalığı ortaya çıkmaktadır. 35 yaşındaki bir kadın için Down send.lu bebek sahibi olmak olasılığı 1/420-1/350 iken 40 yaş için bu oran 1/126-1/100'e kadar çıkmaktadır. Down sendromunun yaşla bağlantısı açık olduğu halde Down sendromlu vakaların ancak %39'unda maternal yaş ile bağlantı kurulabilmektedir. %61 oranında 35 yaşın altındaki annelerde ortaya çıkmaktadır. Genelde 35 yaş üzerindeki kadınlarda amniosentez yapılması rutine girmiştir. Ancak amniosentez ile gebeliklerin %14'ünde tanı konabilmektedir. Bu nedenle tanıda daha fazla kritere ihtiyacımız vardır. İkinci trimestrin başında Down sendromlu fetüste MSAFP 1/4 oranında azalmaktadır. Ayrıca 1989 yılından sonra yapılan çalışmalarda bu gebeliklerde maternal serum östriol değerlerinin düştüğünün ve hCG düzeylerinin arttığı saptanması üzerine bu üç teste dayanarak yapılan olasılık hesabının maternal yaşa bağlı risk ile çarpılması ile "triple diagnostik testi" ortaya atılmıştır. Bu test ile antenatal dönemde tespit edilen Down sendromu oranı %34'den %61'e çıkmaktadır (13) (Tablo 4).

**Tablo 4. Tarama metodlarının değeri (16)**

Metod	Sensitivite (%)	Yanlış (%)	Tanı değeri (%)
Maternal yaş (>35)	20	5	1/110
Düşük MSAFP	33	5	1/160
Fetal biometri			
Lockwood et al.	50-70	5-7	1/50-1/100
Benacerraf et al.	68	2	1/20
Porto et al.	8	7	1/625
Washington Univ.	18	4	1/169
Maternal yaş			
MSAFP			
hCG			
Östriol	61	5	

Down sendromu taramasında asosiy anomalilerin bilinmesi gereklidir. Duodenal atrezili hastaların %30'unda Down Sendromu saptanmakla beraber, Down sendromunda gastrointestinal obstrüksiyon ancak %3-8 oranında saptanabilmektedir. Duodenal atrezi tanısının ancak 28. haftadan sonra konulabilmesi nedeni ile bu iyi bir kriter değildir.

Kardiak defektler daha çok trizomi 13-18 ile beraber görülür. Down sendromunda %40-50 oranında görülen kardiak defektlerden en kolay saptananı VSD'dir. ASD ve VSD sık görülmekle beraber tanısı güçtür. Atrioventriküler defekt daha kolay saptanabildiği halde nadiren Down Sendromu ile koreledir.

Diğer trizomilerin aksine Down Send., için üropati-ler dominant değildir.

Down Sendromunun USG ile taranmasında 3 temel kriter mevcuttur:

1. Boyun cilt kalınlığının artması, (6 mmden fazla): Gebelik haftası ile nukal kalınlık arasındaki oran bilinmiyor.

2. Klinodaktili: 5. parmağın orta flanksında hipoplazi. Benacerraf, bu bulgu saptanan 17-20. gebelik haftalardaki her 4 gebeliğin üçünde Down sendromu saptamıştır (14).

3. Femur boyunun kısalması.

Benacerraf, saptanan / beklenen femur boyu oranının Down Sendromu vakalarının %68'inde 0.91 ve altında bulmuştur. Yanlış (+) oranı %10 olarak bildirilmiştir. Yani her 10 kadından birine gereksiz amniosentez yapılacaktır.

BPD'in femur boyuna oranı kriter alındığında, 35 yaşın altındaki annelerde anomali oranı %29 iken, yanlış (+) oranı sadece %4 olarak bildirilmiştir (15).

Bu nedenlerle BPD/FL oranı da diğer tarama metodlarına dahil edilebilir.

### TRİZOMİ 13, 18 VE ULTRASONOGRAFİ

Trizomi 18, 3/10000 doğumda ve trizomi 13, 1/5000 doğumda saptanır. Trizomi 18 için ortalama yaşam süresinin 18 gün, trizomi 13 için ise 130 gün olduğu düşünülürse, bu anomalilere genellikle IUGR eşlik ettiğinden, fetal distres tanısı ile gereksiz sezaryen yapılabilme olasılığı oldukça yüksektir. Bu nedenle bu trizomilerin antenatal dönemde tanınması önemlidir (Tablo 5 a,b).

Trizomi 13 ve 18'de kardiak defektler sık görülmele beraber (%90-99) bu anomalilerin önemli bir kısmını oluşturan VSD'nin tanınması güçtür. El ve ayak anomalileri ile beraber yüz anomalileri bulunduğu, prenatal sitogenetik tanı şarttır (17). Landy'nin bir çalışmasında, hidramnios olduğu saptanan 99 vaka üzerinde yapılan çalışmada, gebelerin %19.2'sinde maternal diabetes, %9'unda multiple gebelik, %12'sinde fetal ano-

Tablo 5a. Trizomi 18 ve USG bulguları

Bulgu	%
Konjenital club foot	10-50
Omfalosele	54
Konjenital kalp hastalığı (VSD/AV-Kanal)	99
Mikrognati	50
2. Trimesterde koroid pleksus kistleri	30
Diafragma hernisi	
İşaret parmağının yumruk üzerine sıkılmış olması	

Tabloöb. Trisomi 13 ve USG bulguları

Bulgu	%
Holoproensefali	40
Mikrognati ve hipoplastik mandíbula	40
Konjenital kalp hastalığı	90
Polidaktili	50
Omfalosele, ensefalosele	31

maliler saptanmıştır. Antenatal olarak bulgu saptanmayan %59 vakadan doğum sonrası 1 vakada trizomi 18, ve 8'inde yapısal anomaliler saptanmıştır. Bu nedenle idiopatik hidramnios vakalarında fetal karyotip yapılması şarttır (18).

### AMNİOSENTEZ

Amnion mayiinin ilk trimestrdeki kaynağı, semipermeabl bir membranın iki yüzü arasındaki basınç farkından oluşmaktadır. Amnion mayii içindeki maddelerin aktif transportu muhtemelen amnion mayii ile olmaktadır. Gebeliğin ileri dönemlerinde amnion mayiinin esas kaynağı fetüsün idrarıdır. Fetal idrar oluşumu 8-11. haftalarda başlar ve gebeliğin sondönemlerinde fetal idrar üretimi 24 saatte 190 ml/kg kadardır. Bu, 24 saatte 500-600 ml. idrar demektir, idrar üretiminin yanısıra fetal yutma hareketleride 8-11. haftalarda başlar. Bu nedenle mevcut sıvının miktarı genel olarak bu olayın dengesine bağlıdır. Fetal solunum hareketleri ile günde 400 ml. kadar sıvı akciğere alınıp verilir. 24-26. haftalarda (derinin keratinizasyonundan) önce sıvı ve elektrolitler ciltten geçer. Amnion mayiini etkileyen olaylarla kısa süre içinde amnion mayii miktarı değişebilir.

Amnion mayiindeki önemli maddeler, fetal cilt, akciğer .gastrointestinal sistemden dökülen hücrelerdir, bu hücreler doku kültürlerinde üretilebilir ve analiz edilebilir.

Amnionsentez ne zaman yapılmalıdır?

Son adet tarihinden itibaren 15. gebelik haftasından önce yapılan 541 amnionsentez sonrası işleme bağlı fetal kayıp oranı %4.7 olarak saptanmış olup, 15. haftadan sonra yapılan amnionsentezler de fetal kayıp oranı %2.5 olarak bildirilmektedir (19).

Amnionsentezin koryonik villus örneklemesine üstünlüğü, amnion mayiinde alfafetoprotein bakılabilmesi-

**Tablo 6.** Amnionteze endikasyonları

Tanısal amaçlı	Sitogenetik Metabolik hastalıklar Nöral tüp defektleri İzoimmunizasyon Fetal maturite İntraamniotik enfeksiyon Membran rüptürünün doğrulması
Tedavi amaçlı	Hidramniyonun tedavisi Fetal hastalıkların tıbbi tedavisi

**Tablo 7.** Amniosentezin riskleri

1. Maternal :	intraabdominal organ hasarı, intraabdominal enfeksiyon, Kan grubu sensitizasyonu, Amnion mayii embolisi, Ölüm: (enfeksiyon, emboli, risk: 1/10000-1/100000)
2. Fetal :	İğne travması : cilt delikleri, göz harabiyeti, pnömotoraks, hemotoraks, kalptamponadı, KC, Dalak, Böbrek, hasarı, İleokütanöz fistül, ileum atrezisi, Umbilikal hematoma, Patellar tendon hasarı, Enfeksiyon Fetal kayıp : 15. haftadan önce %4,7 15. haftadan sonra %2,5 Pulmoner hipoplazi

dir. 15. haftadan önce yapılan amniosentez, erken sitogenetik tanı koyma, nöral tüp defektleri için alfa-FP tayinine olanak sağlaması açısından oldukça çekicidir. Amniosentez ile ortalama sonuç alma süresi 2-3 haftadır. Amniosentez öncesinde, fetal viabilite, fetal sayı, gestasyonel yaş, amnion mayii miktarı ve mevcut anomaliler tesbit edilmelidir. Plasentanın önde oluşu işlem için kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak plasentanın en ince yerinden girilmelidir.

Alınan mayii miktarı ortalama 20-25 cc'dir. 16.-18. haftalarda yapılan amniosentezde bu miktarda sıvının yerine konması için geçen süre ortalama 3 saattir (20).

Amniosentez endikasyonları Tablo 6'da özetlenmiştir. Hastada Rh uygunsuzluğu olması halinde Anti-D globulin uygulanması gereklidir. Amniosentez sonrası Rh sensitizasyonu için artmış risk oranı %1 kadardır. Tabor ve ark. 4606 vakalık bir çalışmada amniosenteze bağlı risk oranını kontrol grubuna göre yüksek bulmuş ve işlem sonrası alfa-FP düzeyindeki artışın, plasentanın delinmesinin, alınan amnion mayiinin bulanık

olmasının spontan abort açısından risk faktörleri olduğu saptanmıştır (21).

Amnion mayiinde %1-2 oranında kaçış olabilmekte ve bu 48 saat içinde durmaktadır. Fetal travmaya bağlı göz harabiyeti, hemotorax, pnömotorax, kalp tamponadı, dalak, karaciğer, böbrek hasarı, jleal atrezi vakaları bildirilmiştir (Tablo 7)(21).

#### Amniosentezin intraoperatif komplikasyonları:

1. Membranların ayrılması: Ayrılma saptandığında amniosentez 1-2 hafta ertelenmelidir. Transplasental girişim yapılabilir.

2. Multipli delikler: İki'den fazla giriş yapıldığında fetal kayıp ve spontan abort riski artmaktadır.

3. Kanlı örnek alınması: Amniosentez örneğinde maternal veya fetal kan karışabilir. 2. trimestride (15. haftadan sonra) yapılan 7238 amniosentez sonuçlarının incelenmesinde, plasentanın perforate edildiği ve kanlı amnion mayiinin alınmış olduğu amniosentezlerde spontan abortus oranının 2 kattan fazla olduğu saptanmıştır. Birden fazla giriş yapıldığında, kanlı örnek alma olasılığı da artmaktadır (22).

4. Feto-maternal transfüzyon: Kleihauer-Betke testi ile tespit edilebilir. Mennutti'ye göre, amniosentez sonrasında serum alfa-fetoprotein düzeyi yükselen hastalarda fetal kayıp oranı daha yüksek olmaktadır (23).

5. Yeşil-kahve renkli amnion alınması: Kahverengi renk, kanama belirtisi iken, yeşil renk mekonyumla boyanmayı gösterir. Her iki durumda da serbest hemoglobin bulunur. Amniosentez esnasında amnionun renkli oluşu halinde gebelik prognozunun kötü olduğu ileri sürülmüştür (24).

Multipli gebelik amniosentez için kontrendikasyon oluşturmaz. Multipli gebelik olduğunda, fetal sayı, lokalizasyon, amniotik zarın varlığı, plasentasyon, sex, fetal biometri ve anatomiler araştırılmalıdır. Amnion mayii her iki kaviteden alınmalı, ilk örnek alındıktan sonra kaviteye metilen mavisi verilmelidir.

#### Amniosentez için risk oluşturmayan faktörler şunlardır:

- Maternal yaş,
  - Önceki gebeliklerin sayısı,
  - Önceki spontan abortuslar.
  - Aynı gebelikte önceki haftalarda oluşan kanamalar,
  - Amniosentez esnasında yapılan giriş sayısı,
- Amniosentez için risk oluşturan faktörler ise şunlardır:

- Plasental perforasyon,
- Örneğin kanlı alınması (23).

8-11. haftalarda nöral tüp defektlerinin tanınması için transvajinal yolla amniosentez yapılarak, amnion ve extracolomik alandan sıvı alınmış ve alfa-fetoprotein değerleri incelenmiştir. 150 hasta üzerinde yapılan ça-

Tablo 8. Kordosentez endikasyonları

Malformasyonların sitogenetik tanısı (Frajil X ve kromozomal instabilité sendromları)	
Kan hastalıklarının tanısı :	Hemofili A ve B Talassemi Sickle-cell anemi
Kan grubu ve Rh tayini	
Kalıtısal metabolik hastalıklar	
Fetal aneminin tedavisi	
Aminoasit kültürü ve CVS ile mozaizmin bulunması halinde tanının desteklenmesi	

Tablo 9. Kordosentez işlemi

1. İşlem öncesi USG : Fetal sayı  
Fetal viabilite  
Fetal pozisyon  
Gestasyonel yaş  
Plasental lokalizasyon  
Fetal anomali taraması
2. Umbilikal kordun plasentaya insersiyosu belirlenir
3. Lokal anestezi (Uzun sürecek işlemlerde lokal cilt anestezisi ve anneye diazepam uygulanır)
4. Lokal batin temizliği ve örtümü
5. İğne: 20-22 G  
boy:8.89 cm.
6. Alınan kan miktarı : Kan gazı için volümünün %6-7'si
7. Enjektör : Kan gazı için heparinli,  
Koagulasyon testi için sitratlı,  
Karyotipleme için sodyum heparinli,
8. Ponksiyon yeri: : Vena tercih edilmelidir  
Kordun plasentaya insersiyosu,  
Kordun umblikulosa insersiyosu,  
V. Umblikalisin intrahepatik kısmı,  
Serbest umbilikal kord,  
intrakardiak ponksiyon,
9. Rh(-) hastada Rh-Anti D Gamma globulin

İşlemede extra-embryonik çöломik boşlukta ve amniotik kavitedeki alfa-feto protein değerlerinin birbiri ile korele olmadığı saptanmıştır. Çöломik boşluğun oldukça küçük oluşu ve AFP değerlerinin farklı oluşu bu haftalarda amniosentezi değersiz kılmaktadır (25).

## KORDOSENTEZ

Kordosentez için önceleri temel endikasyon, kalıtsal kan hastalıklarının tanısı idi. Genetik hastalıkların tanısında, koryonik villus örnekleme ve rekombinant DNA metodları kordosentezin yerini almaktadır.

Kordosentez tedavi amacı ile de kullanılmaktadır. İlk fetal intravasküler kan transfüzyonları, 1960 yılında fetal femoral arterin ve saten veninin histerotomi ile eksplorasyonu ile yapılmıştır. Bu girişimlerde fetal mortalitenin yüksek olması nedeni ile işlem yerini perkütanöz intraperitoneal metoda bırakmıştır. Resorpsiyonda

görülen aksaklıklar nedeni ile intravasküler yol denenmiştir. Kordosentez ilk olarak 1983'de Daffos tarafından uygulanmıştır (26). Tercih edilen damar umbilikal vendir. Bunun nedeni kan akımının rahat görülebilmesi, fetal bradikardilerin görülmemesidir. Arter ponksiyonu esnasında Vorton peltesi içine kaçacak 0.5 ml. kan kord tamponadına neden olabilir. Kan transfüzyonu dakikada 10-15 ml. hızla yapılmalıdır. Amnion mayiine maternal hücre kontaminasyonu olduğundan şüphelenildiğinde, hücre kültüründe düşük oranda canlı hücre bulunduğunda, plasental anomali ve mozaizmden şüphelenildiğinde kordosentez yapılabilir. Ayrıca, küçük delesyon ve yeniden düzenlenme tarzındaki anomalilerin tanısı için fazla sayıda mitozun profazında hücre yakalanması gerekmektedir. Bu nedenle kordosentez tercih edilir. Frajil X ve kromozom kırılma sendromlarının saptanması için de fetal kan örnekleme tercih edilmektedir. Kordosentez, endikasyonları Tablo 8'de gösterildi.

Kordosentez işlemi Tablo 9'da özetlenmiştir.

Sitomegalovirüs enfeksiyonu tanısında 15 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada USG, Amniosentez ve kordosentez sonuçları değerlendirilmiş ve vakaların hepsine amnion sıvı kültürleri ile tanı konabilmiştir. Enfekte fetüslerden alınan kan ile bu fetüslerde anemi, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme saptanmıştır. Bu bulgular ile fetal hastalık hali arasındaki bağlantı anlaşılmamakla beraber kordosentezin fetal durum hakkında ayrıntılı fikir verdiği açıktır (27).

Bonnda yapılan 1011 kordosentezden %35'i Rh uygunsuzluğu olan vakalara, %65'inde karyotin analizi, fetal enfeksiyonların tanısı, fetal asit-baz durumunun araştırılması için uygulanmıştır. Kordosentez, sonuçların daha çabuk alınabilmesi, kültür sonuçlarının daha doğru değerlendirilebilmesi, kolay yapılabilmesi nedeni ile özellikle genetik hastalıkların tanısında amniosenteze tercih edilen metoddur.

Daffos, işleme bağlı intrauterin ölüm oranını %1.1, ve spontan abort oranını %0.8 olarak bildirmiştir (28).

## KORYONİK VİLLUS ÖRNEKLEMESİ

1960 'lı yıllarda iskanandinav araştırmacılar bu işlemi ilk trimester tanı aracı olarak kullanmaya başlamışlardır. Bu serilerde abortus oranı %50'ye kadar çıkmış ve sıklıkla enfeksiyon gözlenmiştir. Bu yıllarda başarılı karyotip alma olasılığı %35-50 kadardı. 1970'de Çinli araştırmacılar CVS'İ sex tayininde kullanmışlar, %94 oranında başarılı sonuçlar almışlardır. 1980'de ABD'de flexible bir biopsi forsepsi ile USG eşliğinde transservikal yolla CVS yapıldı.

CVS, sonuçlarının çabuk alınabilmesi, güvenilirliği ve 9.-11. gebelik haftalarında yapılabilmesi gibi avantajları nedeni ile tercih edilen bir yöntem haline gelmektedir.



**Tablo 10.** TA ve TC CVS metodlarının karşılaştırılması

Metod	Alınan doku Miktarı	Ponksiyon Adedi	Kanama	Peritoneal iritasyon	Süre
TA CVS	daha az	daha az	nadir	(-)	kısa
TC CVS	daha fazla	daha fazla	sık	(+)	uzun

CVS yapılmaya başlandığı ilk yıllarda bu işlemin amniosenteze göre daha az tercih edilmesinin nedenleri şöyle sıralanabilir:

1. İşlem sonrası fetal kayıp oranının yüksek olacağına düşünülmesi,
2. Nöral tüp defektlerinin araştırılmaması,
3. CVS zamanlamasının tesbit edilememiş olması.

CVS'in amniosenteze üstünlüğü, erken gebelik haftalarında yapılabilmesi ve sonucun kısa sürede alınabilmesi nedeni ile gebeliğin sonlandırılması gereken durumlarda, sonlandırma işleminin erken dönemde ve daha kolaylıkla yapılabilmesidir.

Dezavantajı ise fetal kayıp oranının amniosenteze göre daha yüksek bildirilmesi ve 15. haftaya kadar yapılan CVS de alınan örneğin %70 kadarının trofoblastik doku ve amniondan kaynaklanması ve plasentada sınırlı anomalilerin olması halinde yanlış (+) sonuçların alınabilmesidir (29).

Ayrıca, amniyosentez ile nöral tüp defektlerinin araştırılması mümkün olabilmektedir.

Canadian Collaborative Study, amniyosentez ve CVS ile total kayıplar ve spontan ve indüklenen abortuslar göz önüne alındığında fetal kayıp oranını aynı bulmuştur (30). WHO sempozyumunda CVS'e ait kayıp riskinin %3.4 olduğu bildirilmiştir. Literatürün taranmasında, işlem sonrasında bildirilen fetal kayıp oranı %3.2 ile %4.8 arasında değişmektedir (32).

#### CVS endikasyonları şu şekilde özetlenebilir:

1. ileri maternal yaş,
2. Anormal maternal serum AFP, östriol ve hCG düzeyleri,
3. Daha önce kromozomal anomalili bebek doğurmuş olmak,
4. Ailede kromozomal anomali anamnezi,
5. Ultrasonografide fetal anomalilerin tesbit edilmiş olması,
6. Tekrarlayan spontan abortuslar,
7. Enfeksiyonların tanısı,
8. Nadir metabolik hastalıkların tanısı (alfa mannosidosis, Hunter Sendromu gibi),
9. Babalık tayini,
10. Kampomeli riski: cinsiyet tayini.

CVS, en iyi koryon frondozumdan yapılmaktadır. Burada villuslar bol miktarda olup gebelik kesesine minimal zarar verilir, tanı için 20 mg'lık villus yeterlidir.

Koryonik villuslar 9. gebelik haftasında gebelik kesesinin tamamını kaplar ve koryon frondozum rahatlıkla görülebilir. Plasenta ön duvar yerleşimli veya fundusta olduğunda transabdominal (TA) yol tercih edilir. Transservikal yol (TC) 9-12 haftalar arasında uygulanabilir. 12. haftadan itibaren plasente serviksden uzaklaşır ve işlem zorlaşır. TC CVS için mesane dolu olmalıdır.

7-12. haftalar arasında 1194 kadın üzerinde yapılan TA ve TC CVS sonuçları değerlendirildiğinde; her iki işleme bağlı fetal kayıp oranının, tecrübeli bir kişi tarafından yapıldığında alternatif tekniğe göre 2 katından az olduğu saptanmış ve fetal kayıp oranları her iki metod için %16.5 ve %15.5 (TC) olarak bildirilmiştir. TA-CVS. esnasında daha az oranda tekrarlayan ponksiyonlar gerekirken, diğer taraftan TC-CVS ile kanama daha fazla oranda görülürken daha fazla miktarda koryonik doku elde edilebilmektedir. TA-CVS ile peritoneal reaksiyon daha az sıklıkla görülmektedir (31).

Holzgreve, ilk trimesterde yapılan 73000 ve ikinci ve üçüncü trimesterlerde yapılan 2000 CVS sonuçlarını değerlendirildiğinde TA ve TC CVS işlemine bağlı riskte fark saptanmamıştır. (%2.4 ve %1.6) (32).TA ve TC CVS metodları Tablo 10'da karşılaştırıldı.

#### CVS'in riskleri nelerdir:

1. Abortus: Değişik merkezlerden %2-30 arasında değişen sonuçlar bildirilmekle beraber 6 ayrı Amerika ve Avrupa merkezinden bu oranın %2'den fazla olduğu bildirilmektedir.

invaziv girişimi takiben oluşan abortuslar 2 yol izler.

— CVS'in 1. haftasında olanlar; kanamayı takiben abortusla sonlanır.

— İşlemden 1-5 hafta sonra olanlar; fetus büyüdüğü halde oligohidramnios, bradikardi ve takiben abortus oluşur, ilk şekil travmaya bağlı olabildiği halde, ikinci şekil muhtemelen Listerya, Chlamidya, Mikoplazmaya bağlı oluşabilir (33).

TC CVS esnasında kanama, kesenin rüptüre olması, tekrarlayan aspirasyonlar, gebeliğin 11. haftadan büyük oluşu abortus riskini artırmaktadır.

2. Enfeksiyon: TC yolda TA'e göredaha sık görülür. TC CVS de asepsi şartlarına mutlaka uyulmalı ve her ponksiyon için ayrı kateter kullanılmalıdır. Teddavi öncesinde servisit, vajinit varsa tedavi edilmelidir.

3. Rh sensitizasyonu: sensitizasyon için 0.1 ml kan yeterli olabilmektedir.

**Tablo 11.** CVS koritrendikasyonları

## Kesin kontrendikasyonları

- \* Servikal darlık (TCCVS),
- \* Vajinl, servisit (TCCVS),
- \* Aktif kanama,
- \* Herpes genitalis (TC CVS),
- \* Tedavi edilmemiş pid, endoservisit,
- \* Gebeliğin intakt olmaması,
- \* infertilite tedavisi sonrası anomali riski düşük gebelik,

## Relatif kontrendikasyonlar

- \* Uterin myomlar,
- \* Geçirilmiş servikal operasyonlar,
- \* Maternal koagülopati,
- \* Rh-rh uyumsuzluğu

## 4. Amnion mayii kaybı.

İkiz gebelik söz konusu olduğunda, relatif amorf plasental kütleden ayrı ayrı biopsi yapmak güçtür. 2 örnekte sex ve kromozomal paternler farklı ise bu ayırım yapılabilir. Fark yapılmazsa HLA antijenlerine bakılmalıdır.

CVS kontrendikasyonları Tablo 11'de özetlenmiştir.

CVS ile alınan örneklerde şu tetkikler yapılabilir:

1. Sitogenetik analiz
2. Biyokimyasal analiz
3. Koryon villuslarının histolojik analizi
4. DNA Analizi
5. Fetal eritrositlerin incelenmesi.

CVS, 2. 3. trimesterde de uygulanmaktadır. Bu evrede maternal hücre kontaminasyonu oranı daha azdır. 2. ve 3. trimester CVS endikasyonları şunlardır:

— Geç başvuru, amnion hücre kültürünün şüpheli olması,

— Maternal kızamıkçık enfeksiyonu, hemofili A ve talasemi riskinin olması,

— Sonografik olarak anomalilerin saptanması

CVS örneklerinden kültür yapılabileceği gibi direkt yöntemle analiz yapılabilir. Sitotrofoblast tabakasında spontan bölünen hücreler mevcuttur. Direkt metafaz yayımı ile villöz kültürlerdeki kromozom morfolojisi farklıdır. Direkt analizdeki kromozomlar kısa olduğu halde, Trizomi 21 ve yapısal kromozomal anomalilerin tanısı için yeterlidir. Direkt yöntemle kromozomlar kolşisin ile 1 gece enkübe edilir. Sonuç saatler içinde alınabilmek-

tedir. Bu metodla maternal kontaminasyon riski oldukça düşüktür.

Trofoblastların kromozom yapısı fetüsün kromozom yapısından farklı olabilir. Plasental mozaizm yaşama bağdaşan bir olaydır. Mozaizmin sık görülme nedenleri şöyle açıklanabilir:

1. Koryonu oluşturacak hücreler amnion ve fetüsü oluşturacak hücrelerden daha fazla sayıda olup, daha fazla mitoz görülür.

2. Plasental mozaizm yaşama bağdaştığı halde, embryonal diskin iç hücre tabakasından kaynaklanacak bir olay vital embryonik yapıların yaşama bağdaşmayan büyüme ve gelişmesine neden olacaktır.

Direkt analizle, kültüre edilmiş preparatlara göre mozaizm daha sık görülür. Bunun nedeni, sitotrofoblastların mitotik indeksinin stromal hücrelere göre daha fazla oluşudur. Bölünen hücre sayısının fazla olması mozaik yapının daha kolay oluşmasına neden olacaktır. Başka bir teoriye göre ise mezensimal dokunun embryonal kısımlardan köken aldığı ileri sürülmektedir. Trofoblast kültürlerinde yanlış (-) sonuç oldukça nadir olmakla beraber yanlış (+) sonuçlar bildirilmektedir.

Özellikle şiddetli oligohidramnios saptanan gebeliklerde 2. ve 3. trimesterde de hızlı karyotipleme metodu ile hızlı ve doğru sonuç alabilmek mümkün olmaktadır. Bu gebeliklerde amniosentez ve kordosentez yapmak oldukça güçtür.

Plasentada sınırlı mozaizm (CMP) tanıda oldukça karışıklıklara neden olmaktadır. CPM de genellikle otozomai trizomiler bulunmakla beraber polipoidi ve monozomiler de görülebilmektedir.

Trizomi bulunan CPM'lerde neden, erken embryogenezde post-zigotik ayrılama ve anafaz uzamasıdır. CPM hem plasenta ve hem de fetüsün tutulduğu total mozaizmden daha sık görülür. CPM sadece sitotrofoblastlarda lokalize olabileceği gibi, yalnız villöz stromada veya her ikisinde birden bulunabilir. Ancak embryo veya fetüsde yoktur. Klinik tanı, koryon villuslarında mozaizm olduğu halde amniotik sıvıda saptanamaması ile konur. Mozaik gebeliklerde CPM'in ayrılabilmesi için 14.-16. haftalarda amniosentez önerilmektedir. CVS ile mozaizm saptanan 34 termplasentanın sitogenetik araştırması sonucu 17'sinde CPM saptanmış ve bu gebeliklerin sıklıkla IUGR ve fetal distres ile beraber olduğu gözlenmiştir. Mozaizm saptanan gebeliklerin fetal kayıp yönünden dikkatle değerlendirilmesi gereklidir (34).

## KAYNAKLAR

1. Hook ER, Porter IH. Population cytogenetic studies in humans. New York 1977; AAcademic Press.
2. Gerbie A, Simpson JL. Antenatal detection of genetic disorders. Postgrad Med J 1974; 59:129.
3. Thomson MW, Mc Innes RR, Willard HF. Genetic in medicine WB Saunders Company 1991.
4. Horn LC, Rozenkranz M, Bilek K. Wertigkeit der plazentahistologie für die erkennung genetisch bedingter aborte. Z Geburtsh u Perinat 1991; 195:47-53.

5. Hoizgreve W, Miny P. Genetic aspects of fetal disease. *Seminars in perinatology* 1989; 13: 260-77.
8. Gagnon S, Frasar W. Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with abnormal ultrasound findings: An analysis of 117 cases with review of the literature. *Prenatal Diagnosis* 1992; 12:9-18.
7. Hoizgreve W, Miny P. Genetic aspects of fetal disease. *Seminars in perinatology* 1989; 13: 260-77.
8. Hoizgreve W, Belter FK, Buchholz B. Kidney transplantation from anenœphaic donors. *N Engl J Med* 1987; 316:1069.
9. Lorber J. Medical and surgical aspects in the treatment of congenital hydrocephalus. *Neuropediatrics* 1970; 2:239-46.
10. Chervanak FA, Duncan C. Outcome of fetal ventriculomegaly. *Laancet* 1984; 2:179-81.
11. Bromley B, Frigoletto FD, Benacerraf BR. Mild fetal lateral cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome *Am J Obstet Gynecol* 1991; 146:863-7.
12. Hentemann M, Rauskolb R, Ulbrich R. Abnormal pregnancy sonogram and chromosomal abnormalities: four yeares experience with rapid karyotyping. *Prenatal Diagnosis* 1990:605-11.
13. Wald NJ, Cuckle HS. AFP and age screening for Down syndrom. *Am J Human Genetics* 1988; 31:197.
14. Benacerraf BR, Gelman R. Sonographic identification of second trimester fetuses with Down syndroma. *N Engl J Med* 1987; 317:1371-76.
15. Jeffrey M, Diana L. Fetal biometry as a screening tool for the detection of chromosomaily abnormal pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 1989, 74:726-9.
16. Porto M, Mc Cuiloch BP, Grada M. is the BPD/FL ratio a useful screening test for Down's syndrome? The society of perinatal obstetricians 8th annual meeting, Las Vegas Nevada, Feb. 1988; 3-6, (Abs).
17. Benacerraf BR, Miltter WA. Sonographic detection of fetuses with trisomies 13 and 18: Accuracy and limitations. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:404-9.
18. Landy H, Isada NB. Genetic implications of idiopathic hydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:114-7.
19. Hanson FW, Zom EM. Amniocentesis before 15 weeks gestation: Outcome, risks and technical problems. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1524-31.
20. Finegan JK. Amniotic fluid and midtrimester amniocentesis. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91:745.
21. Taabor A, Madsen M. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk woman. *Lancet* 1986; 1:1287.
22. Kappel B, Nielsen Ö, Hansen K. Spontaneous abortion following mid-trimester amniocentesis. Clinical significance of placentar perforation blood-stained amniotic fluid. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94:50-4.
23. Mennuti MT, Brummond W, Crombleholme WR. Fetal-maternal bleeding ascoiated with genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1982; 60:60.
24. King CR, Prescott G. Significance of meconium in midtrimester diagnostic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:667.
25. Wathen NC, Cass P, Campbell DJ, Wathen NC. Early amniocentesis: Alphafetoprotein levels in amniotic fluid, extraamniotic coelemic fluid and maternal serum between 8 and 13 weeks. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98:866-70.
26. Darios F, Ceppella-Pavlovskv M, Forestier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. *Prenat Diagn* 1983; 3:271,
27. Hohfeld P, Vial Y. Cytomegalovirus fetal infection: Prenatal Diagnosis. *Obstet Gynecol* 1991; 78:615-8.
28. Daffos F, Capella-Pavlovsky M. 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.
29. Neilson JP. First trimester prenatal diagnosis: Chorion villus sampling or amniocentesis? *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98:849-52.
30. Hurley PA, Rodeck CH. Fetal therapy. *Current Opinion in Obstet Gynecol* 1992; 4:4-9.
31. Brambaati B, Terzian E. Randomized clinicaal trial of transabdominal versus transcervical chorinnic villus sampling methods. *Prenat Diagn* 1991; 11:285-93.
32. Hoizgreve W, Miny P. Transabdominal und transzervikale Chorionbiopsien. *Gynaekologe* 1990, 23:261-5.
33. Wilson RD, Mc Gillivray B, Kalousek D, Show D. Chorionic villus sampling; analysis of fetal losses to delivery, placental pathology and cervical microbinology. *Prenat Diagn* 1991; 11:539-50.
34. Kalousek DK, Peebles PN, Confirmation of CVS masaicism in term placentae and high frequency of intrauterine growth retardation association with confined placental mosaicism. *Prenat Diagn* 1991; 11:743-50.