

# Prenatal Tanı

## PRENATAL DIAGNOSIS: MEDICAL EDUCATION

Dr. Kanay YARARBAŞ,<sup>a</sup> Dr. Hatice ILGIN-RUHİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Genetik AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Kromozomal anormalliklerin doğum öncesi tanısı yaklaşık 40 yıldır yapılmaktadır. Down sendromu en sık endikasyon olarak gösterilmekle birlikte, doğum öncesi tanının ufukları sürekli genişletilmekte ve daha hızlı, daha az masraflı, gerek anne gerekse bebeğe daha az zararlı yöntemlerin geliştirilmesine çalışılmaktadır.

Doğum öncesi tanıda erken tanı koymak ve sonuca göre gerekli kararı verebilmek çok önemlidir. Esas olan kullanılan yöntemleri gebeliğin sonlandırılması için bir araç olarak görmek değil; fetusun durumu hakkında doğru bilgi edinmek ve aileye kendi kararlarını kişisel, sosyal ve etik ilkeler çerçevesinde vermesini sağlamaktır. Bu derlemede yukarıda belirtilen bağlamda doğum öncesi tanı yöntemleri ele alınmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Doğum öncesi tanı, kromozomal anomali, ileri yaş gebeliği, tanı, ultrasonografi

### Abstract

The practice of prenatal diagnosis in chromosomal abnormalities has been used for nearly 40 years. Although Down syndrome is the most common indication, the implications of prenatal diagnosis are still expanding. The focus now, is to get more accurate, less expensive, and at the same time, less harmful methods for the mother and the fetus.

It is rather critical in prenatal diagnostic procedures to obtain the results and to make the decision as quick as possible. In prenatal diagnosis the fundamental aim is not to terminate pregnancy but to evaluate the condition of the fetus correctly and helping the family to make their own decisions in their personal, social and ethical context. This review is an evaluation of prenatal diagnostic methods from the above-mentioned points of view.

**Key Words:** Prenatal diagnosis, chromosome aberrations, maternal age, diagnosis, ultrasonography

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:666-674

**K**romozomal anormalliklerin doğum öncesi tanısı yaklaşık 40 yıldır yapılmaktadır. Down sendromu en sık endikasyon olarak gösterilmekle birlikte, doğum öncesi tanının ufukları sürekli genişletilmekte ve daha hızlı, daha az masraflı, gerek anne gerekse bebeğe daha az zararlı yöntemlerin geliştirilmesine çalışılmaktadır.<sup>1</sup>

Doğum öncesi tanıda esas hedef mümkün olduğunca erken tanı koymak ve sonuca göre gerekli kararı verebilmektir. Esas olan kullanılan yöntemleri gebeliğin sonlandırılması için bir araç olarak

görmek değil; fetusun durumu hakkında doğru bilgi edinmek ve aileye kendi kararlarını kişisel, sosyal ve etik ilkeler çerçevesinde vermesini sağlamaktır.<sup>2</sup>

### I. PRENATAL TANI ENDİKASYONLARI

1. Patolojik USG'li bulgu: Kromozomal hastalıklar, multifaktöryel hastalıklar, tek gen kusurları, teratojen etkileri, amniyon sıvısı ile ilgili bozukluklar,
2. İleri anne yaşı: Kromozomal hastalıklar,
3. Maternal serum tarama testlerinin riskli sonuçları: Kromozomal hastalıklar, multifaktöryel hastalıklar,
4. Pozitif aile öyküsü: Kromozomal, tek gen ya da multifaktöryel genetik hastalıklar,
5. Fetal enfeksiyonlar,
6. Diğer.

Geliş Tarihi/Received: 14.04.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 26.12.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Kanay YARARBAŞ  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Morfoloji Binası 3. Kat Tıbbi Genetik AD  
06100, Sıhhiye, ANKARA  
yayarbas@medicine.ankara.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

## II. YÖNTEMLER

- Girişimsel olmayan: USG’li incelemeler, anne kanında çalışılan biyokimyasal testler, anne kanında fetal hücre elde edilmesine yönelik çalışmalar ve diğer testler.
- Girişimsel: Fetal hastalığın erken tanısına yönelik, fetusun bulunduğu ortama girilerek hücre, doku elde edilmesine yönelik uygulamalar.

### II.1 Girişimsel Olmayan Prenatal Tanı Yöntemleri

#### II.1.1. USG’li İncelemeler

Bebek üzerinde olumsuz etkilenme olmaması ve annenin rahatlığı açısından en güvenli yöntem USG’dir.

Doğum öncesi dönemde yapılan USG’li değerlendirme esas olarak 2 gruba ayrılabilir; fetal değerlendirmeye yönelik USG ve girişimsel yöntemlere rehber olarak kullanılan USG.

Fetal değerlendirmeye yönelik uygulanan USG, ne kadar ayrıntılı yapılırsa fetal malformasyon tanısının konması o kadar mümkün olur.

Genetik USG özellikle prenatal tanı amacı gütmektedir. Gelişmiş aletlerle yapılır; ancak değerlendirenin bilgi ve tecrübe düzeyi başarı oranını etkilemektedir.

USG ile fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmuş bazı kriterler şunlardır:<sup>3-6</sup>

- Normalde olması gereken yapının olmaması: Anensefali, renal, pulmoner agenezi vb.
- Normal dışı ilave yapılanma gözlenmesi: Kist, teratom, higrom vb.
- Yapısal defekt, herniasyon vb. olması: Spina bifida, omfalosel vb.
- Belli bir obstrüksiyon ve/veya arkasında genişleme olması: Hidrosefali, duodenal atrezi vb.
- Anormal fetal biyometri: Mikrosefali, polikistik böbrek, iskelet displazileri vb.
- Fetal hareketlerin olmaması, anormal olması: Plasental yetmezlik, clubfoot vb.
- Amniyon sıvısında anormallik.

Özellikle ilk trimestrede fetal değerlendirme yapan bir hekimin sadece embriyonik gelişim sürecini çok iyi bilmesi yeterli değildir; aynı zamanda USG’deki yansımalara da hakim olması gereklidir. Örneğin beyin ilk trimestrede gestasyonun ilerleyen safhalarına göre farklı görünüm sergiler.

Birçok Avrupa ülkesini kapsayan çok merkezli çalışmalarla USG’nin doğum öncesi tanı koymada etkinliği araştırılmış ve USG bulguları ile fetal sendromların %50’sinin başka bir yöntemle gerek kalmadan tanısının konabildiği gösterilmiştir.<sup>3-6</sup> Günümüzde birçok konjenital anomaliye USG ile tanı konabilmektedir. Ancak Down sendromunun USG’li belirteçleri olmakla birlikte, hiçbir bulgu vermeyen olguların da varlığı nedeniyle tanı hala sitogenetik analiz ile kesinleştirilmektedir. Bu durum girişimsel tanı yöntemlerinin kullanılmasını gerektirmektedir.<sup>6,7</sup>

Down sendromu ile ilişkilendirilmiş olan USG bulguları şunlardır:<sup>8-10</sup>

- o Kistik higromalar,
- o Konjenital kalp kusurları,
- o Duodenal atrezi,
- o Non-immün hidrops: Gebeliğin 2. yarısında rastlanabilen bir bulgudur.<sup>11</sup>
- o İntrauterin büyüme geriliği,
- o Midserebral ventrikülomegali,
- o Koroid pleksus kisti,
- o Kısa frontal lob,
- o Artmış “Nokal Transluzens (NT)”: 1980’li yıllarda USG ile NT’nin Down sendromlu olgularda artmış olduğunun belirlenmesinden sonra yeni çalışmalarla bu bulgunun ayrı olarak tek başına bir belirteç olarak kullanılabileceği anlaşıldı. Günümüzde maternal kanda uygulanan biyokimyasal testlerle kombine edilerek risk hesaplamasına katkıda bulunmaktadır.<sup>7</sup>
- o Ekojenik intrakardiyak odak,
- o Artmış bağırsak ekojenitesi,
- o Renal pelvis dilatasyonu,
- o Kısa humerus ve femur,

- o Artmış iliyak kanat açısı,
- o 5. parmakta klinodaktili,
- o 1-2. ayak parmakları arası mesafe artışı,
- o Çift damarlı umbilikal kord,
- o Nazal kemik yokluğu: DOWN SENDROMU'lu gebeliklerde sıkça rastlandığı anlaşılmıştır. Bu bulgunun USG ile 12. hafta gibi erken dönemlerde saptanabildiği belirtilmektedir.<sup>12</sup>

## II.1.2 Biyokimyasal Testler

### II.1.2.1 Üçlü tarama testi (ÜTT)

İleri yaş gebeliği Down sendromunun doğum öncesi tanısı için tek başına yeterli bir endikasyon olup, genel olarak 35 yaş ve üstü ileri yaş olarak kabul edilmektedir. Bu gerekçeyle 35 yaş ve üstü gebelerin tamamına amniyosentez yapılırsa tüm Down sendromlu olguların ancak %30'u tespit edilmiş olur. Olguların %70'ine hayat veren ise 35 yaş altı kadınlardır. Bu nedenle geliştirilmiş olan maternal serum tarama testleri önerilmektedir. Klasik olarak human koryonik gonadotropin (hCG), alfa-Fetoprotein (AFP) ve unkonjuge östriolden (uE<sub>3</sub>) ibaret "ÜTT" genelde 15-20. gebelik haftalarında uygulanır. Herbirinin serum düzeyi, aynı gestasyonel yaştaki kadınlar göz önüne alınarak "Multiple of Median (MoM)" değeri olarak rapor edilir ve anne yaşı da kullanılarak risk hesabı yapılır. Genelde 1/250 ve üzeri riskli kabul edilmektedir.<sup>13</sup>

AFP, doğumdan sonra yerini albumine bırakan fetal esas proteindir. Önce 'yolk salc', sonra karaciğerde salınıp, 10-14. haftalarda amniyon sıvısında maksimum düzeye ulaşır, sonrasında albumin sentezi de devreye girdiğinden plato çizip, azalmaya başlar. Down sendromu gibi bazı trizomili olgularda AFP düzeylerinde azalma görülmektedir; buna karşın nöral tüp defektleri, karın ön duvarı defektleri, renal agenezi, obstrüktif üropati, gastrointestinal obstrüksiyon, oligohidramniyoz ve plasental anomalilerde düzeyi artar.<sup>14</sup>

uE<sub>3</sub>, ÜTT'de değerlendirilen bir başka hormondur. Fetal adrenallerden salınan dihidroepiandrosteron 16 hidroksilasyon ve diğer metabolik yollardan geçerek konjuge olmamış halde anne

kanına geçer; anne kanındaki E<sub>3</sub>'ün %90'dan fazlası konjuge edilir; yani fetal orijinlidir. Ancak enterohepatik siklustaki eliminasyon süreci, serbest-total E<sub>3</sub> ölçümü tartışmaları, E<sub>3</sub>'ün tek başına güvenilirliğini şüpheli hale getirmiştir. Down sendromlu olgularda uE<sub>3</sub> düzeyi düşer.<sup>14</sup>

İnsan hCG, yarı ömrü 24 saat olan bir glikoproteindir.  $\alpha$ -hCG sitotrofoblastlardan salınırken,  $\beta$ -hCG sinsityotrofoblastlarca salgılanır.  $\alpha$ -hCG/hCG oranı erken dönemde düşük iken, gebelik ilerledikçe artmaya başlar.  $\alpha$ -hCG salınımı ektopik gebeliklerde de artış gösterir. İkinci trimestrede hCG ölçümü ve artmış oranları Down sendromu tanısı için ilk trimestre ölçümlerine göre daha fazla duyarlılık sergiler.<sup>8,14</sup>

Biyokimyasal genetiğin bir uygulama alanı olarak kabul edilen ÜTT, rutin kullanıma girmiş 3 parametrenin maternal serumda test edilmesi ve bunun istatistiksel veriler kullanılarak değerlendirilmesi esasına dayanır.

ÜTT, sadece yaş kullanılarak yapılan risk değerlendirmesine göre güvenilirliği daha yüksek olduğundan, tüm gebe kadınlara uygulanarak risk hesaplamasına olanak tanımaktadır. Ancak, 35 yaş altı için girişimsel prenatal tanı yöntemlerinin uygulanabilirliği, gerek maternal serum taraması gerekse genetik USG'de yüksek riskli sonuçların çıkmasıyla gündeme gelmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki gebelerin söz konusu testlerle izlenmesi son derece önemlidir. Yaklaşık %42'sini 35 yaş altı gebelerin oluşturduğu bir çalışmada, bunların %69'unun tarama testleri açısından riskli bulunarak çoğuna amniyosentez uygulandığı ve sonuçta da %2 olguda anöploidi saptandığı bildirilmiştir.<sup>15</sup>

ÜTT'yi ayrıntılı yapılmış bir USG ile birleştirerek invaziv girişimin riskinden gebeyi kurtarma çalışmaları sürmektedir; ancak henüz %100 başarı elde edilememiştir. Genetik tanı amaçlı amniyo-sentezle kontrol yapılan 1.000'in üstünde gebenin tarandığı çalışmalarda %60'ın üstünde amniyo-sentez endikasyonunun daraltılabildiği görülmüştür.<sup>16</sup>

Yedi yıllık Ontario deneyiminin sunulduğu yıllarda 400.000'in üstünde gebenin tarandığı, bunlardan artmış Down sendromu riski olanların %67'sinin amniyosentez istediği; Down sendromu

tanısı alanların %70'ini üçlü tarama ile saptandığı ve yalancı pozitif oranının %7.2 olduğu bildirilmiştir. Tüm bu sonuçlara göre ÜTT'nin etkili ve gerekli bir yöntem olduğu sonucuna varılmaktadır.<sup>13,16</sup>

İleri yaş gebelerin değerlendirildiği diğer bir çalışmada ÜTT ve/veya USG bulgusuna göre yüksek riskli olarak değerlendirilen gebelerin %75'inin amniyosentez yaptırmak istediği, oysa tarama ve USG sonuçları düşük riskli grupta olanların %42'sinin amniyosentez yaptırdığı gözlenmektedir.<sup>17</sup>

### II.1.2.2. Erken Tarama Testi

“Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)” Down sendromu için bir ilk trimestre belirteci olarak kabul edilmektedir. Serbest  $\beta$ -hCG ile birlikte kullanıldığında ve yaş bağımlı risk de hesaplandığında 8-13. haftalar arasında %50-60 oranında duyarlılık elde edilebilmektedir. Erken tarama testi, bu 2 parametreye NT ölçümleri eklenerek oluşturulmuştur. Böylece girişimsel yöntem kullanmadan %75-90 arası duyarlılık oranının yakalandığı belirtilmektedir. PAPP-A, “Eozinofil major basic protein”le kompleks oluşturması nedeniyle standart poliklonal antikor kullanılarak yapılan tespit çalışmalarında zorluk çekilebilmektedir. Kompleksin PAPP-A kısmına özgüllük sergileyen komplekse karşı geliştirilmiş monoklonal Ab'lu yöntemler daha başarılı olmuştur. Yapılan çalışmalarda MoM değerleri hesaplanarak risk oranları oluşturulmuştur. Down sendromlu olgularda ortalama 0.3 x MoM değerleri saptanmıştır. Bazen taramalarda çok yüksek PAPP-A seviyeleri saptanabilir ki bunların tüm tarama yapılan gebelerin %0.5'i olduğu görülmüştür; bu durumun genelde olumsuz bir klinik sebebe dayanmadığı anlaşılmıştır.<sup>15,18,19</sup>

### II.1.2.3Diğer Testler

**II.1.2.3.1 İdrar metabolitlerinin kombine edildiği tarama testleri:** Anne yaşı ile beraber serum AFP düzeyine ek olarak idrarda  $\beta$ -kor fragman-hCG (B-kor fragman hCG, hCG'nin bir yıkım ürünüdür) ve total uE<sub>3</sub>'ün ölçüldüğü çalışmalar mevcuttur. Down sendromunda  $\beta$ -kor fragman-hCG oranı idrarda artarken, total uE<sub>3</sub> düzeyleri azalmaktadır. Serum AFP'nin de dahil edilmesin-

deki amaç, açık nöral tüp defekti tespit etmedeki duyarlılığından vazgeçmemektir. Bir çalışmada %90 duyarlılık ve %4.65'lik yalancı pozitif oranı bulunmuştur ki bu sonuçlarla geleneksel serum taramasının önüne geçilir gibi görünmektedir; ancak geniş hedef kitle içeren ve iyi planlanmış bir algoritma kullanan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.<sup>20</sup>

**II.1.2.3.2. Vitamin B<sub>12</sub>-folat metabolizması ve down sendromu:** Down sendromunun mayoz sırasında normal kromozom dağılımında meydana gelen hatalar nedeniyle oluştuğu bilinmektedir. Hücrel folat ve metil donörlerindeki yetersizlik, anormal DNA metilasyonu, DNA kırıkları, hatalı rekombinasyon ve anormal segregasyona neden olur. Down sendromunda fenotipik olarak var olan tek karbon metabolizmasındaki kusurlar 21. kromozom üzerindeki genlerin aşırı ekspresyonuna bağlı olabilir. MTHFR-677 C→T, MTRR-66 A→G polimorfizmlerinin ABD, İrlanda ve Hollanda'da Down sendromlu çocuk doğurma riskini arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca nöral tüp defekti riskinde artış da aynı genetik yapılanma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>21</sup>

**II.1.2.3.3. Hiperglikozile hCG-invaziv trofoblastik antijen (İTA):** hCG gebenin serum ve idrarında çeşitli formlarda bulunabilir; bunlardan bir tanesi İTA olarak bilinen hiperglikozile formudur. İTA invaziv sitotrofoblastik hücrelerden salınır; dolayısıyla invaziv trofoblastik hastalıklarda oranı artar, aynı zamanda erken gebelikte, implantasyonu takiben 3 hafta içinde oranı yüksektir. İTA'nın normalde sialik asitle sonlanan oligosakkarit yan zincirleri mevcuttur; bu zincirler molekül yükünün belirleyicisidir. Down sendromlu olgularda İTA üretiminde artış tespit edilmiştir. Bu durum sinsityotrofoblasta dönüşümün sorunlu olduğunu düşündürmektedir. İTA'nın Down sendromu için duyarlılık artırıcı bir belirteç olduğu görüşü mevcuttur; serbest  $\beta$  alt ünitesi ve PAPP-A ile beraber yapılan ölçümlerde %80 üstü duyarlılık oranlarına ulaşılmıştır.

Down sendromlu olgularda İTA'nın stabilitesinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni invaziv sitotrofoblastların değişmiş

metabolik aktivitelere bağlı olarak sialik asit içeriklerinin farklılığı olabilir.

Daha geniş çalışmalarda ikinci trimestre idrar-İTA analizinin yine idrarda  $\beta$ -kor fragman, serum AFP ve anne yaşı ilişkili risk hesaplaması ile %5 yalancı pozitif sonuçla beraber %96'lara varan duyarlılık oranlarına ulaşılmıştır.<sup>22,23</sup>

**II.1.2.3.4. A Disintegrin And Metalloproteinaz 12 (ADAM12):** Bir IGF Bağlayan Protein-3 (IGFBP-3) ve IGFBP-5 proteazıdır ve gebe serumunda tespit edilebilir. ADAM12 proteolitik ve hücrel adezyon aktivitelere sahip multi domainli bir glikoprotein ailesindedir. İnsanda uzun ve kısa formlarda bulunur. IGF-I ve IGF-II, fetal büyüme için gereklidir. Düzeyleri IGFBP-1 ve IGFBP-3 ile düzenlenir. Gebelikte IGFBP-3'ün proteolitik yıkımı söz konusudur; dolayısıyla düzeyi düşer ve IGF-I ve IGF-II seviyeleri artar; böylece fetal büyüme indirekt olarak uyarılır. Yapılan çalışmalarla ELISA yöntemi ile ADAM12 düzeyi değişiklikleri kaydedilmiş bulunmaktadır. Normal gebeliklerin ilerlemesiyle 60 kata kadar yükselen ADAM12 düzeylerinin (gebe olmayanların serumunda tespit edilmemiştir) Down sendromlu bebek taşıyan annelerin serumunda düşük seyrettikleri tespit edilmiştir. İleriye dönük çalışmaların sayısı arttıkça, ADAM12'nin doğum öncesi tanıda kullanımının yararlılığı daha iyi anlaşılacaktır.<sup>24</sup>

### II.1.3. Maternal Kanda Fetal Hücreler ve Fetal DNA

Gün geçtikçe daha büyük önem kazanmaktadır; hatta geleceğin altın standart tanı yöntemi olmaya aday gösterilmektedir. Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü'nün girişimsel olmayan tanı yöntemi geliştirmek amacıyla çok merkezli yürüttüğü çalışmaların bir parçasını oluşturmaktadır. İlk 5 yıllık sonuçların açıklanmasıyla manyetik sistemli ayırıcıların ve 'flow sorting' yönteminin daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Cinsiyet belirlemede henüz %10'un üstünde hatalı sonuç alındığı görülmektedir. Fetal anöploidisi olan olguların da yaklaşık %75'inde en az bir patolojik hücre bulunabilmektedir.<sup>25,26</sup>

Sağlam fetal hücrelerin incelenmesinin yanında serbest fetal DNA da tanı amaçlı kullanılmak üzere hedef alınmıştır. Real time PCR yöntemi düşük konsantrasyondaki fetal DNA'nın tespitinde %100'e yakın duyarlılık ve özgüllük sunmaktadır. Bunun yanında fetal DNA'nın tanı amaçlı kullanılması, fetal hücrelerin kullanılmasına oranla daha duyarlı sonuçlar vermektedir.<sup>27</sup>

## II.2. GİRİŞİMSSEL YÖNTEMLER

Teknolojideki gelişmeler fetusu bir hasta olarak karşımıza çıkarmıştır; ancak fetusa ulaşılması zordur ve sürekli gelişen bir yapıya sahiptir. Klasik olarak amniyosentez, koryon villus örnekleme (CVS) ve kordosentez kullanılarak doğum öncesi genetik tanının konması mümkündür. Bunların dışında çöломik sıvı örnekleme ile de fetal hücrelere erişilmektedir.

### II.2.1. Amniyosentez

On ikinci günden 12. haftaya kadar 50 cc'lik bir amniyon sıvı birikimi söz konusudur. 16-20. haftalarda ise  $300 \pm 100$  cc'lik bir düzeye ulaşır. 36-38. haftalarda ortalama bir litreye varan miktar, doğuma yakın hafif bir azalma gösterir. Sıvının karakteri ve biyokimyasal içeriği de gebelik boyunca değişime uğrar; plasental, fetal ve maternal unsurlar arası denge önemlidir. Amniyon sıvısı bebeğin doğmadan önceki yaşam ortamıdır ve ekstrakorporal metabolik rezervuar olup, tüm salgıları bu ortama olmaktadır; ayrıca bu sıvı ile temas halindeki gastrointestinal ve solunum sistemlerinin metabolik faaliyetleri, sıvının karakterini belirlemede önemlidir.

Alınmasındaki kolaylık ve yansıttığı metabolik durumların önemi, amniyon sıvısını vazgeçilmez tanı aracı haline getirmiştir.<sup>28</sup>

#### II.2.1.1. Amniyosentez Endikasyonları:

- Metabolik hastalıklar: Aminoasit metabolizma bozuklukları; glutarik asidüri, metilmalonik asidüri; karbonhidrat metabolizma bozuklukları; klasik galaktozemi, mannozidoz; lipid metabolizması bozuklukları; gangliyozidozlar; mukopolisakkarid metabolizması bozuklukları; Scheie, Hurler sendromları ve diğer metabolik hastalıklar; örneğin porfiriler.

- Genetik hastalıklar: Kromozomal hastalıklar, tek gen hastalıkları.
- Fetal enfeksiyonların tespiti.
- Fetal iyilik halinin değerlendirilmesi; akciğer maturasyon testleri gibi.

Klasik amniyosentez, 16-20. (tercihan 16-18.) haftalar arasında USG eşliğinde transabdominal yaklaşımla 20 cc kadar amniyon sıvısı elde edilmesi işlemidir. Amniyosentez ayaktan yapılabilen bir uygulamadır. Genel olarak izlebilecek maternal komplikasyonlar nadirdir. Ancak abortus riski üzerinde durulabilir (%0.5-1).<sup>29</sup> Yine de karşılaşılabilecek komplikasyonlar aşağıda sıralanmıştır:

### II.2.1.2. Amniyosentez Komplikasyonları:

i) Uterusla İlgili Komplikasyonlar:

- (1) Travma, kanama, hematoma oluşumu
- (2) Kramp ve istenmeyen kasılmalar
- (3) Amniyon sıvı embolisi
- (4) Ani basınç azalması
- (5) Oligohidramniyoz, pulmoner gelişim bozukluğu

ii) Uterus Dışı Komplikasyonlar:

- (1) Hematom oluşumu
- (2) Organ hasarı
- (3) Enfeksiyon, abse formasyonu
- (4) Plasenta ve Ekleri:
  - (a) Vasküler zedelenme
  - (b) Amniyon kesesi rüptürü
  - (c) (Koryo) amniyonit
  - (d) İntramniyonik kanama
- (5) Fetal
  - (a) Kayıp
  - (b) Direkt hasar
  - (c) Gelişme geriliği
  - (d) Sekonder deformite gelişimi

### II.2.1.3. Erken Amniyosentez

On dördüncü gebelik haftasından önce 1-2 cc; 14. gebelik haftasında 5 cc amniyon sıvısı problemsiz alınabilmektedir. Erken amniyosentez sayesinde CVS'nin sağladığı erken yapılabilme avantajı geri kazanılıyor gibi görünmektedir ve maternal kontaminasyon riski de daha azdır. Ancak, alınan

materyalin hücre içeriğinin azlığı dezavantajdır. Ayrıca standart amniyosenteze göre daha zor bir teknik olup, üstelik göreceli olarak daha yüksek oranda amniyon sıvısı alınmaktadır ki bu da fetal dekompresyon ve akciğer hasarı riskini artırır. Bunun yanında fetal kayıp, erken membran rüptürü, intraamniyotik enfeksiyon riski de daha yüksektir.<sup>28</sup>

### II.2.1.3. Geç Amniyosentez

Yirmi dördüncü hafta başında yapılan amniyosentez, geç amniyosentez olarak adlandırılır. Akciğer maturasyon testleri ve eritroblastozis fetalisi için kullanılan bir yöntemdir.

### II.2.2. CVS

Plasenta 2 kısımdan oluşur; maternal kısım ve fetal kısım. Maternal yüzeyi desidua basalis oluştururken, fetal yüzey koryon villus ve koryon frondosundan kaynaklanır. Trofoblastik doku ve fetus aynı embriyolojik kökene sahiptir; bu yüzden villus örneklemesinin fetal anormallikleri yansıtaçağı gerçeğinden yola çıkılarak bu yöntem kullanılmaya başlanmıştır. Bir doku örnekleme tekniği olan CVS, erken dönemde uygulanması nedeniyle 1980'li yıllarda sık kullanılmaya başlanmış bir yöntemdir.

Amniyosenteze göre uygulanması zordur; alınan hücreler direkt fetal kaynaklı değildir. Elde edilen materyalde mozaikizm, amniyosenteze göre daha sık karşılaşılan bir sorundur. Tüm bunlara ek olarak fetus üzerinde muhtemel olumsuz etkileri vardır.

CVS endikasyonlarında genel görüş rutin amniyosentez endikasyonlarıyla aynı olduğu şeklindedir. Ancak, tek gen hastalıkları açısından pozitif aile öyküsünün bulunduğu durumlarda özellikle tercih edilebilir. Çünkü elde edilen dokuda kültür yapılmaksızın moleküler inceleme için DNA eldesi mümkündür.

CVS'nin avantajı daha erken dönemde uygulanabilmesidir; koryon fetal kaynaklı bir dokudur, genetik olarak fetusu yansıtır ve 1. trimestrede kolaylıkla ulaşılabilir.<sup>29</sup>

Kullanımını kısıtlayan başlıca faktör ise komplikasyonlarıdır:

- o Amniyon ve koryon zarlarının zedelenmesi (%0.1)
- o Retro/intraplasental hematoma, vajinal kanama (%10)
- o Uterus hasarı (%2.5)
- o Açıklanamayan oligohidramniyoz gelişimi (%0.5)
- o Fetal kayıp (%1.5-3.5).<sup>14,29</sup>

### II.2.3. Kordosentez

Umbilikal arter veya venden iğne ile girilerek kan alınmasıdır. Kordosentez için en uygun dönem 20-28. gebelik haftalarıdır. Geç dönemde uygulanabilirliği bir dezavantaj olmasına rağmen, kısa sürede sonuç alınması nedeniyle, özellikle gecikmiş olgularda tercih edilmektedir.

Yirminci gebelik haftasından önce umbilikal damarların yapısı nedeniyle kanama riski yüksektir; teknik olarak plasentanın yerleşimi çok önemlidir ve bu dönemde yapılan uygulamalar sonrası fetal kayıp oranı %1-2 olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup>

### II.2.4. Çölomik Sıvı Örneklemesi

Gebeliğin ilk 12 haftasında ekstraembriyonik mezodermden gelişen çölomik kavite, amniyon kesesini çevrelemekte ve sıvı içermektedir. Bu sıvı direkt fetal kökenli hücreleri (ekstraembriyonik mezoderm) içerdiğinden genetik tanı amaçlı kullanılabilir.

## II.3. İMPLANTASYON ÖNCESİ GENETİK TANI

Doğum öncesi tanı, implantasyon sonrası 9. gebelik haftasından sonra uygulanmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle paralel olarak, genetik yapının saptanmasına olanak tanıyan yöntemlerin implantasyon öncesi dönemde uygulanması ile implantasyon öncesi genetik tanı gündeme gelmiştir.

İmplantasyon öncesi tanının temel avantajı, 2. hatta 3. trimestrede gebeliğin sonlanmasının yaratacağı psikolojik yükün olmaması olarak kabul edilebilir.

İmplantasyon öncesi tanının gerçekleştirilmesi için her embriyodan en az bir hücre alınması gereklidir. Uygun dönem ise teorik olarak en azından 2 hücreli dönemdir.

Polar cisim biyopsisi yumurtanın fertilizasyon oranını ve embriyo yarıklanmasını etkilemeden uygulanabilir ve oositin genotipinin belirlenmesinde kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada polar cisimlerin incelenmesinin ileri yaşlı in vitro fertilizasyon hastalarındaki olası anöploidilerin tespitinde etkili ve güvenilir sonuçlar verdiği görülmüştür.<sup>30</sup>

Altı-on hücre içeren yarıklanma evresindeki embriyonun biyopsisi yaygın olarak kullanılan tekniktir. Retrospektif incelemelerde intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonrası elde edilen embriyoların biyopsi yapılsın veya yapılmasın implantasyon potansiyellerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır; ancak bir hücre almakla 2 hücre almak arasında bir fark olup olmadığı halen tartışılmaktadır. Bu sorunun cevabını ileriye dönük araştırmalar belirleyecektir.<sup>31,32</sup>

Blastosist evresi embriyo biyopsisinin uygulanabileceği en son evredir. Avantajı blastosist evresinin implantasyon öncesi en fazla hücreye sahip olunan dönem olmasıdır. Dezavantajları ise embriyoların ancak %36'sının bu evreye kadar olgunlaşabilmesi ve tanı için yeterli zaman olmamasıdır; çünkü 5-6 gün içinde embriyo transferi gerçekleştirilmektedir; bu yüzden yöntem yaygın kullanım alanı bulmamıştır.<sup>31,32</sup>

## II.4. TANI SÜRECİNİ HIZLANDIRAN LABORATUVAR UYGULAMALARI

### II.4.1. Floresan in situ Hibridizasyon (FISH) ve İnterfaz Nukleusunda Kantitatif FISH

FISH yöntemi, kromozomal anomali tespitine yeni bir yön vermiştir. İnterfaz FISH ise hızlı ve direkt tespit olanağı sağlamaktadır. Otomatize sistemler kullanılarak ve sayısal sinyal değerlendirilmesi yapılarak daha hızlı inceleme sağlanabilir, daha objektif değerlendirme yapılabilir ve daha çok hücre değerlendirilebilir. Çalışmalarda aynı patolojik bulgunun en az %70 oranında görülmesiyle (+) değerlendirilir.

Konvansiyonel sitogenetik inceleme doğum öncesi tanıda temel yöntem olma özelliğini korumaktadır; ancak yöntemin zaman alıcı olması çeşitli alternatif tanı yöntemi bulma arayışını gündeme getirmiştir; çünkü konvansiyonel yöntemlerde metafaz eldesi gereklidir ve %99.5'lik etkinliğe sahip olan bu standart yöntemler, anne adayında stres oranını arttırmaktadır.

Kantitatif FISH metodu, tüm kromozom problemleri kullanılarak interfaz nükleuslarında elde edilen floresan sinyallerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi esasına dayanır. Normal hücrelerle karşılaştırma sonucu anöploidili hücrelerdeki orantısızlık otomatize cihazlarla tespit edilir. Bu yöntem kullanılarak yapılan çalışmalarda standart teknikler de kullanılmış ve %100 uyumluluk saptanmıştır. Yöntemin avantajları; metafaz hazırlamaya gerek olmaması, Down sendromu ve diğer kromozomal dengesizlikler için uygulanabilir olması, kolay uygulanmasıdır.<sup>33,34</sup> Ancak yüksek maliyetinden dolayı henüz rutin ve yaygın kullanım alanı bulunmamaktadır.

#### II.4.2. Kantitatif Floresan PCR (QF-PCR)

“Short tandem repeat (STR)” markırlı sistemler kullanılarak dengeli ve dengesiz robertsonian translokasyonlu olgular dahil, oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçların konvansiyonel sitogenetik sonuçlar ile uyumlu olduğu bildirilmektedir. Uygulama amniyotik sıvıdan elde edilen genomik DNA kullanılarak yapılmıştır ve 1-2 cc'lik materyalin yeterli olması avantaj olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmalarda seks kromozomu ile beraber otozomal anöploidilerin tespitine olanak sağlanmış; fakat en belirgin başarı Turner sendromu tanısını koymada elde edilmiştir.<sup>35</sup>

Gerek kantitatif FISH, gerekse QF-PCR yöntemleri tanı atlama riskleri düşük olmasına rağmen, mozaik olguların tespiti konusunda yetersizdir. Ayrıca FISH için daha fazla miktarda materyale ihtiyaç olup, maternal kontaminasyon riski de daha yüksektir.<sup>35-37</sup>

#### II.4.3. Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon “Comparative Genomic Hybridization (CGH)”

DNA'nın gerek tek hücreden, gerekse az miktarda hücreden eldesiyle uygulanan bu anöploid

tespit yöntemi, doğum öncesi tanıda, hatta implantasyon öncesi tanıda ve anne kanından elde edilen fetal hücrelerde anöploid tanısının konmasında etkilidir. Genomik DNA'nın çoğaltılmasında çeşitli PCR veya DNA-array tabanlı metodolojiler uygulanagelmıştır. CGH ile sadece blastomer, amniyosit veya eritroblasttan değil, fibroblast veya bukkal tek hücreden de tanı konulabilmektedir.<sup>38</sup>

### II.5. TANI SONRASI GEBELİK SONLANDIRMA

Prenatal tanıya yönelik yapılan girişimsel yöntemler sonrasında bulunan patolojik sonuçlar saptandığında gebeliğin sonlandırılması seçeneği gündeme gelmektedir. Çok merkezli ve uzun süreli bir analizin sonuçları göstermiştir ki doğum öncesi tanı sonrası gebelik sonlandırma oranı Klinefelter sendromunda en düşük iken, Down sendromunda en yüksektir. Bebeğinde Down sendromu tanısı konan annelerin %90'ından fazlası gebeliğinin sonlandırılmasını istemektedir.<sup>39</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Ogilvie CM. Prenatal diagnosis for chromosome abnormalities: Past, present, future. *Pathol Biol* 2003;51:156-60.
2. Walker M, Pandya P. Cost benefit analysis of prenatal diagnosis for Down syndrome using the British or the American approach. *Obstet Gynecol* 2000;96:481.
3. Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: Polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn* 2002;22:285-95.
4. Dugoff L. Ultrasound diagnosis of structural abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn* 2002;22:316-20.
5. Stoll C, Clementi M; Euroscan study Group. Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:543-51.
6. DeVore GR, Romero R. Genetic sonography: An option for women of advanced maternal age with negative triple-marker maternal serum screening results. *J Ultrasound Med* 2003;22:1191-9.
7. Perrella R, Duerinckx AJ, Grant EG, Tessler F, Tabsh K, Crandall BF. Second-trimester sonographic diagnosis of Down syndrome: Role of femur length shortening and nuchal-fold thickening. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:981-5.
8. Newberger DS. Down syndrome: Prenatal risk assessment and diagnosis. *Am Fam Physician* 2000;62:825-32.
9. Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Semin Perinatal* 2003;27:130-44.



10. Egan, JF. The genetic sonogram in second trimester Down syndrome screening. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46:897-908.
11. Sherer D, Miller KS, Woods JR Jr. Prenatal sonographic diagnosis of severe nonimmune hydrops in a Down syndrome fetus at 16 weeks of gestation. *Am J Med Genet* 1991;39:458-60.
12. Ferriman E, Cuckle H. Case report: Clinical utility of ultrasound nasal bone determination in the prenatal diagnosis of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:433-4.
13. Summers AM, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR. Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test. *J Med Screen* 2003;10:107-11.
14. Viscarello RR, Gollin YG, Hobbins JC. Alternate methods of first trimester diagnosis. *Diagnostic Ultrasonography* 1991;18:875-90.
15. İlgin-Ruhi H. Doğum öncesi tanıda ilk 580 olguluk deneyim. *Optimal Tıp Dergisi* 2004;17:35-40.
16. Rosen DJ, Kedar I, Amiel A, et al. A negative second trimester triple test and absence of specific USG markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60%. *Prenat Diagn* 2002;22:59-63.
17. İlgin-Ruhi H, Yurur-Kutlay N, Tukun A, Bokesoy I. The role of genetic counseling on decisions of pregnant women aged 35 years or over regarding amniocentesis in Turkey. *Eur J Med Genet* 2005;48:13-9.
18. Cuckle H, Arbuzova S, Spencer K, et al. Frequency and clinical consequences of extremely high maternal serum PAPP-A levels. *Prenat Diagn* 2003;23:385-8.
19. Christiansen M, Jaliashvili I. Total pregnancy-associated plasma protein A-a first trimester maternal serum marker for Down's syndrome: Clinical and technical assessment of a poly-monoclonal enzyme immunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63:407-15.
20. Bahado-Singh RO, Oz U, Kovanci E, et al. New triple screen test for Down syndrome: Combined urine analytes and serum AFP. *Matern Fetal Med* 1998;7:111-4.
21. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Anello G, et al. Genetic determinants of folate and vitamin. B12 metabolism. A common pathway in neural tube defect and Down syndrome? *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1473-7.
22. Sutton J, Cole LA. Sialic acid-deficient invasive trophoblast antigen (sd-İTA): A new urinary variant for gestational Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2004;24:194-7.
23. Cole L, Shahabi S, Oz U, Bahado-Singh, Mahoney MJ. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (invasive trophoblast antigen) immunoassay: A new basis for gestational Down syndrome screening. *Clin Chem* 1999;45:2109-19.
24. Laigaard J, Sorensen T, Frohlich C, et al. ADAM12: A novel first trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:1086-91.
25. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: Analysis of NIFTY I data. National Institute of Child Health and Development Fetal Cell Isolation study. *Prenat Diagn* 2002;22:609-15.
26. Pertl B, Bianchi DW. First trimester prenatal diagnosis: Fetal cells in the maternal circulation. *Semin Perinatol* 1999;23:393-402.
27. Bischoff FZ, Sinacori MK, Dang DD, et al. Cell-free fetal DNA and intact fetal cells in maternal blood circulation: Implications for first and second trimester non-invasive prenatal diagnosis. *Human Reprod Update* 2002;8:493-500.
28. Delisle MF, Wilson RD. First trimester prenatal diagnosis: Amniocentesis. *Semin Perinatol* 1999;23:414-23.
29. Rosendorff J, Jacobson MJ, Morris D, Ramsay M, Lane AB, Bernstein R. First trimester prenatal diagnosis by chorionic villus sampling. *S Afr Med J* 1989;75:15-7.
30. Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Prevention of age-related aneuploidies by polar body testing of oocytes. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:165-9.
31. Conn C, Cozzi J, Harper JC, Winston RM, Delhanty JD. Preimplantation genetic diagnosis for couples at high risk of Down syndrome pregnancy owing to parental translocation or mosaicism. *J Med Genet* 1999;36:45-50.
32. Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet* 2004;363:1633-41.
33. Hulten MA, Dhanjal S, Pertl B. Rapid and simple prenatal diagnosis of common chromosome disorders: Advantages and disadvantages of the molecular methods FISH and QF-PCR. *Reproduction* 2003;126:279-97.
34. Lim HJ, Kim YJ, Yang JH, et al. Amniotic fluid interphase FISH for detection of aneuploidy; experiences in 130 prenatal cases. *J Korean Med Sci* 2002;17:589-92.
35. Truong K, Gibaud A, Dupont JM, et al. Rapid prenatal diagnosis Down syndrome using quantitative fluorescence in situ hybridization on interphase nuclei. *Prenat Diagn* 2003;23:146-51.
36. Schmidt W, Jenderny J, Hecher K, et al. Detection of aneuploidy in chromosomes X, Y, 13, 18 and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk. *Mol Hum Reprod* 2000;6:855-60.
37. Blake DL, Dean NL, Knight C, Tan SL, Ao A. Direct comparison of detection systems used for the development of single cell genetic tests in preimplantation genetic diagnosis. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:557-65.
38. Voullaire L, Wilton L, Slater H, Williamson R. Detection of aneuploidy in single cells using comparative genomic hybridization. *Prenat Diagn* 1999;19: 846-51.
39. Mansfield C, Hopfer S, Marteau TM. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and turner and klinefelter syndromes: A systematic literature review. *Prenat Diagn* 1999;19:808-12.